

GESTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX EN UCDG

ANNEXE 3 DU DOCUMENT «GESTION MÉDICAMENTEUSE EN UCDG – 3^{IÈME} ÉDITION» [1]

Cette fiche pratique est présentée à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du médecin ou du pharmacien.

Auteurs :

Faranak Firoozi, D.Pharm, PhD, pharmacienne, Institut universitaire de gériatrie de Montréal,
CIUSSS du Centre-Sud-de-l'île-de-Montréal
Amélie Gravel PhD M.D., gériatre, Hôpital Notre-Dame, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'île-de-Montréal

Édition 2021

Révisure :

Marie-Jeanne Kergoat, M.D., gériatre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal,
CIUSSS du Centre-Sud-de-l'île-de-Montréal



Deuxième édition : 2017 [2]

Première édition : 2015 [3]

Regroupement des Unités de Courte Durée Gériatriques
et des services hospitaliers de gériatrie du Québec

Illustrations : Victoire K-Bezeau

INTRODUCTION : L'USAGE DES ANTICOAGULANTS ORAUX EN UCDG

Les changements physiologiques qu'amène le vieillissement normal sur l'hémostase (tableau 1) en font un état « hypercoagulable ». En contrepartie, l'âge est non seulement un facteur de risque thromboembolique, mais aussi un facteur de risque très important de saignement. Les personnes âgées peuvent également développer des comorbidités ou s'exposer à des circonstances particulières qui augmentent ce risque thromboembolique (TE), et ainsi justifier une anticoagulation. Pendant des années, la warfarine était l'anticoagulant de choix utilisé par les aînés québécois. Cependant, en raison du potentiel d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives de cette molécule causées par les changements pharmacocinétiques inhérents au vieillissement, la warfarine est devenue une cause potentielle d'hospitalisations, pour hémorragie ou autres effets indésirables médicamenteux chez la personne âgée [4], pouvant même conduire au décès [5]. Pour des raisons de sécurité et de facilité d'emploi, les nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) leur sont préférés. En effet, les AOD ont un potentiel thérapeutique plus stable et prévisible et ne nécessitent aucune surveillance hématologique, mais ils ne sont pas sans risque associé.

Tableau 1 : Changements physiologiques normaux du vieillissement sur l'hémostase [6, 7]

Hémostase primaire : formation du clou plaquettaire	Hémostase secondaire : cascade de la coagulation	Activité fibrinolytique
Nombre de plaquettes : inchangé	Facteurs inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S) : augmentation, ce qui pourrait accroître le risque hémorragique, en théorie	Conséquemment, fibrinolyse un peu plus importante avec le vieillissement, ce dont témoignent les D-dimères, fréquemment un peu plus élevés chez la personne âgée
Demi-vie plaquettaire : légèrement raccourcie	Facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteurs VII, VIII, IX, facteur Von Willebrand) : accroissement supérieur aux facteurs inhibiteurs, d'où tendance « naturelle » procoagulante, prothrombotique chez nos aînés	
Fonctions plaquettaires (adhésion, agrégation) : inchangées		

PRINCIPALES INDICATIONS DES ANTICOAGULANTS ORAUX EN UCDG

La fibrillation auriculaire (FA) et la thromboembolie veineuse (TEV) figurent parmi les indications fréquentes d'anticoagulation. Le risque à vie de développer une fibrillation auriculaire est de 1 sur 6 et sa prévalence est de plus de 10 % après 80 ans [8]. Rien d'étonnant, donc, de constater que cette arythmie soit si souvent retrouvée chez les patients âgés fragiles admis en UCDG. Qu'elle soit isolée ou associée à une maladie du nœud sinusal (syndrome bradycardie-tachycardie), on la retrouvera tantôt comme raison d'admission à l'hôpital (sous-jacente à une chute, à un état confusionnel aigu, à une défaillance cardiaque, etc.), tantôt comme

comorbidité. Afin de diminuer, notamment, les risques de complications cérébrovasculaires de cette arythmie emboligène, initier un anticoagulant pour traiter la FA devient un choix judicieux. Malgré un encouragement des cliniciens à initier une anticoagulation, des études soutiennent que le nombre d'accident vasculaire cérébral (AVC) embolique demeure en progression [8] et elle constitue la troisième cause de décès au Canada [9]. Bien que bénéfique, l'anticoagulation est également plus risquée dans la population gériatrique. Quotidiennement, le clinicien œuvrant en UCDG ou au sein d'une équipe de consultation gériatrique en milieu hospitalier se trouvera donc confronté à la décision d'initier, poursuivre ou modifier une anticoagulation dans le cadre de cette indication. Cette démarche n'est pas toujours simple.

Pour les patients porteurs de FA âgés ≥ 65 ans, les études ont démontré que l'anticoagulation représente un traitement d'efficacité supérieure à l'acide acétylsalicylique (AAS) et au placebo. Pour faciliter le choix de traitement de la FA en accord avec les lignes directrices, la Société canadienne de cardiologie a conçu le score CHADS-65, une échelle d'évaluation du risque embolique [10] (voir annexe 2). La décision du médecin d'anticoaguler un patient devra s'inspirer de l'arbre décisionnel du CHADS-65, mais également tenir compte des considérations générales habituelles (espérance de vie, objectifs de soins du patient, etc.), de la fidélité appréhendée du patient au traitement, et des contre-indications à l'anticoagulation (diathèse hémorragique, maladie peptique ou hépatique active, AVC important dans les 7-14 derniers jours, etc.). À ce titre, le risque de chute a longtemps été considéré comme une contre-indication « potentielle » de l'anticoagulation, les cliniciens étant davantage « hantés » par le risque d'hémorragie cérébrale spontanée ou traumatique que par celui d'un AVC embolique. Or, les connaissances accumulées à ce jour [11-13] permettent de déconstruire cette croyance, puisque les bénéfices d'une anticoagulation thérapeutique demeurent supérieurs aux risques de saignements intracrâniens, même chez les aînés très âgés chuteurs ou à risque de chute. Le rapport de l'INESSS et les lignes directrices 2020 de la Société Canadienne de Cardiologie sur la FA ne recommandent dans aucun cas, une monothérapie antiplaquettaire chez les personnes de 65 ans et plus atteintes de FA, et ce, peu importe le risque thromboembolique [14, 15].

La maladie thromboembolique veineuse (TEV) constitue l'autre principale indication du recours aux anticoagulants en UCDG. Même si la mobilisation précoce fait partie intégrante de la philosophie des soins sur nos unités de gériatrie [16], le syndrome d'immobilisation et les complications thromboemboliques morbides qu'il comporte continuent d'exister, d'autant que l'âge lui-même constitue un facteur de risque « prothrombotique » non modifiable (tableau 1). Que ce soit en traitement d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire ou en prévention de celles-ci, la prescription d'une médication anticoagulante pourra donc également devenir nécessaire. Rappelons ici, qu'Agrément Canada a d'ailleurs fait de la thromboprophylaxie l'une de ses pratiques organisationnelles requises (POR) en centre hospitalier de courte durée [17].

Une fois que l'indication et les contre-indications de l'anticoagulation chez un aîné ont été soupesées, le médecin devra ensuite choisir l'agent thérapeutique le plus opportun à lui proposer. L'arrivée des anticoagulants oraux directs (AOD) a beaucoup facilité la décision. Outre la warfarine et l'héparine standard (non fractionnée) qui ont longtemps constitué l'ensemble de l'arsenal thérapeutique disponible, le clinicien dispose maintenant d'outils supplémentaires (tableau 2), qui devront être choisis judicieusement et de façon individualisée, en fonction de leurs spécificités et des précautions propres à chaque molécule.

Tableau 2 : Principales indications d'anticoagulation et choix qui s'offrent aux cliniciens en 2021

Indication	Choix thérapeutiques *	Autorisation médicament d'exception par la RAMQ (annexe 9) [18]
Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients porteurs de FA non valvulaire [14, 15]	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CHADS-65 ou CHADS₂ ≥ 1 (ce qui correspond à plusieurs patients âgés en UCDG): <ul style="list-style-type: none"> ○ Anticoagulants directs (1^{er} choix): dabigatran [19], apixaban [20], rivaroxaban [21] et edoxaban [22] ○ Antagonistes de la vitamine K (choix alternatif): warfarine (si CI ≤ 15 ml/min ou volonté du pt) ➤ CHADS-65 = 0 + MCAS ou maladie artérielle vasculaire <ul style="list-style-type: none"> ○ Antiplaquettaires 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique chez les personnes qui présentent de la FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie (CV155): <ul style="list-style-type: none"> • Édoxaban (Lixiana®); • Apixaban (Eliquis®) ; • Dabigatran etexilate (Pradaxa®) • Rivaroxaban (Xarelto®)

Indication	Choix thérapeutiques *	Autorisation médicament d'exception par la RAMQ (annexe 9) [18]
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CHADS-65 = 0 + sans MCAS ni maladie artérielle vasculaire <ul style="list-style-type: none"> ○ Rien 	
Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque mécanique ou qui sont atteintes d'une cardiopathie rhumatismale ou d'une sténose mitrale modérée à sévère	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Warfarine Dose selon RIN 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anticoagulants oraux directs contre-indiqués
Traitement du syndrome coronarien aigu	<ul style="list-style-type: none"> ➤ HNF en perfusion intraveineuse après un bolus initial ➤ HBPM sous-cutanées 	
Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ HNF en perfusion intraveineuse après un bolus initial ➤ HBPM sous-cutanées ➤ Dans les deux cas, habituellement, relais aux anticoagulants oraux <ul style="list-style-type: none"> ○ Anticoagulants oraux directs (1^{er} choix) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rivaroxaban ▪ Dabigatran (doit être précédé ≥ 5 jours par HBPM) ▪ Apixaban ▪ Edoxaban (doit être précédé ≥ 5 jours par HBPM) ○ Warfarine (choix alternatif) 	Code d'exception de RAMQ : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Code CV165 : le rivaroxaban est autorisé pour le traitement d'une EP avec une dose de 15 mg BID pendant 3 semaines suivie une dose de 20 mg DIE. ➤ Code CV157 : le rivaroxaban est autorisé pour le traitement TVP avec une dose biquotidienne de 15 mg pendant les 3 premières semaines suivie d'une dose quotidienne de 20 mg, pour une durée maximale de l'autorisation de six (6) mois. ➤ Le dabigatran n'est pas inscrit dans la liste de RAMQ pour cette indication ➤ Code CV169 : l'apixaban est autorisé, pour le traitement TVP et EP avec une dose biquotidienne de 10 mg pendant les 7 premiers jours suivie de dose biquotidienne de 5 mg, pour une durée maximale de 6 mois. ➤ Code CV170 : l'apixaban est autorisé pour la prévention des récurrences de TVP avec une dose biquotidienne de 2,5 mg chez les personnes ayant été traitées au moins 6 mois pour un épisode aigu de TVP idiopathique. Période d'autorisation est de 12 mois. ➤ Code CV239 : l'edoxaban est autorisé pour le traitement TVP et EP avec une dose quotidienne de 60mg, pour une durée de traitement maximum de 12 mois.
Thromboprophylaxie (prévention de la maladie thromboembolique veineuse (TEV))	<ul style="list-style-type: none"> ➤ HNF sous-cutanée ➤ HBPM sous-cutanées ➤ Anticoagulants directs : <ul style="list-style-type: none"> ○ Apixaban ○ Rivaroxaban 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Les deux anticoagulants oraux directs peuvent être prescrits en thromboprophylaxie : <ul style="list-style-type: none"> ○ Après une arthroplastie du genou (CV126), durée maximale de l'autorisation = 14 jours ○ Après une arthroplastie de la hanche (et NON pour fracture de hanche)

Indication	Choix thérapeutiques *	Autorisation médicament d'exception par la RAMQ (annexe 9) [18]
		traumatique) (CV127), durée maximale de l'autorisation = 35 jours ○ Le dabigatran et l'édoxaban ne sont pas inscrits dans la liste de RAMQ pour cette indication

MCAS : Maladie Coronarienne Athéroscléotique; RIN : Ratio international normalisé; HBPM : Héparines de bas poids moléculaire; HNF : Héparine non fractionnée

*L'objet de la présente fiche étant principalement de situer les anticoagulants oraux directs par rapport à la warfarine dans l'arsenal thérapeutique, le raisonnement clinique sous-tendant le choix entre l'héparine non fractionnée et les HBPM dans les situations cliniques présentant également ces possibilités ne sera pas davantage détaillé ici.

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (« AOD »)

Anciennement appelés les « NACO » (nouveaux anticoagulants oraux), les AOD sont de plus en plus recommandés comme anticoagulant de choix dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse. Ils sont appelés anticoagulants directs, par opposition à la warfarine, qui est considérée un anticoagulant indirect, puisqu'elle agit indirectement comme antagoniste des facteurs dépendants de la vitamine K (AVK) (voir tableau 3, mécanismes d'action). La première indication reconnue par la RAMQ pour ces anticoagulants oraux directs a été la FA non valvulaire [23]. Présents depuis quelques années sur le marché, l'usage des AOD dans la population s'est largement répandu. Le dabigatran et le rivaroxaban sont les premiers AOD homologués par Santé Canada en 2008, suivis par l'apixaban, approuvé en 2012, et l'édoxaban, en 2017. Cependant, le seul antidote disponible aux AOD qui est approuvé par Santé Canada est l'idarucizumab qui neutralise l'effet du dabigatran [19].

L'INESSS recommande l'utilisation d'un anticoagulant direct (AOD) chez la plupart des personnes atteintes de FA non valvulaire âgées de 65 ans et plus ou dont le score CHADS2 est de 1 et plus (ou CHADS-65 ≥1), à la suite d'une discussion éclairée avec la personne sur les risques et les bénéfices des anticoagulants oraux et selon ses valeurs et ses préférences [15]. De plus, les recommandations de l'INESSS et de la Société Canadienne de Cardiologie soutiennent l'utilisation d'une dose réduite d'AOD uniquement pour les personnes qui répondent aux critères précisés dans les monographies de ces produits (entre autres, dans les cas d'une faible clairance rénale et/ou d'un petit poids) [22, 24-26]. Malheureusement, une tendance à éviter l'anticoagulation ou à prescrire des doses sous-optimales a été remarquée chez les cliniciens québécois, en lien avec leur surévaluation du risque de saignement, surtout chez les personnes âgées et fragiles.

Anticoagulants oraux directs en FA non valvulaire : enjeux par rapport à la warfarine

Avec les données scientifiques obtenus ces dernières années, l'INESSS (2019) a recommandé l'utilisation préférentielle des AOD par rapport aux AVK, chez les patients pour lesquels leur utilisation n'est pas contre-indiquée, à la fois pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux et les embolies systémiques chez les patients atteints de FA et pour traiter la TEV et prévenir les récidives. Ceci s'applique également aux patients âgés et à ceux souffrant d'insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine (Clcr) est supérieure à 15 ml / min (tableau 3) [15]. L'avantage des AOD est de produire une anticoagulation stable et prévisible, ne nécessitant aucune surveillance hématologique.

En comparaison, le choix de la warfarine comme anticoagulation nécessite un suivi régulier des valeurs de Ratio Normalisé International (RNI). Les nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires de la warfarine peuvent compliquer le maintien du dosage dans un écart thérapeutique étroit. De plus, l'accessibilité au plateau technique permettant un suivi diligent des temps de coagulation peut parfois être limité dans certaines régions du Québec. Par contre, il existe des agents antidotes pour renverser l'effet des AVK. Pour optimiser une gestion de traitement sécuritaire, l'auto surveillance par le patient à l'aide d'un coagulomètre portatif est soutenue par l'INESSS [15]. La warfarine demeure donc une option alternative efficace et valable, chez les personnes âgées, si elle tient compte de leurs capacités et préférences, et si la décision partagée entre le clinicien et le patient est obtenue (INESSS 2019) [15].

Dans le contexte de certaines comorbidités particulières, l'INESSS (2019) [15] positionne la warfarine, plutôt que les AOD comme médicament de premier choix en présence de (d'):

- insuffisance rénale chronique grave (Clcr < 15 ml/min) ou d'insuffisance rénale aiguë;
- maladie hépatique active (avec prudence);
- prothèse valvulaire mécanique ou atteinte d'une cardiopathie rhumatismale ou d'une sténose mitrale modérée à sévère.

Risque de saignement

Avant de débiter une anticoagulation pour de la FA non valvulaire, quel que soit le médicament choisi, il importe d'estimer et de comparer le risque d'accident vasculaire cérébral contre le risque hémorragique, à l'aide des échelles CHADS₂ [27] et HAS-BLED [28] (voir annexe 2), tel que recommandé par la Société Canadienne de Cardiologie en 2020 [14] et l'INESS 2019 [15]. Évidemment, sur le simple critère de l'âge (≥ 65 ans), la majorité des patients en UCDG obtiennent déjà un CHADS₂ à 1, lequel légitime une anticoagulation. Par contre, dès que le score HAS-BLED est égal ou supérieur à 3, le risque hémorragique devient généralement plus important que les bénéfices de l'anticoagulation, quel que soit le choix d'anticoagulant [27].

Il existe quelques conditions susceptibles de contre-indiquer l'usage des AOD chez nos aînés séjournant en UCDG (tableau 3). La publication des Critères de Beers de 2015 [29] émettait déjà la mise en garde concernant le risque hémorragique du dabigatran qui apparaissaient supérieurs à ceux de la warfarine chez les sujets de 75 ans et plus. La mise à jour des Critères en 2019 invite à la prudence concernant l'utilisation du rivaroxaban pour le traitement de la thromboembolie veineuse ou de la fibrillation auriculaire chez ce même groupe d'âge, en raison de nouvelles preuves de risque accru de saignements graves par rapport à d'autres options d'anticoagulants, et en lien avec un manque d'efficacité ou de sécurité attendue chez les patients avec un CL < 30 ml/min [30]. La classification FORTA, déterminée par méthode Delphi, comporte 4 catégories déterminant l'utilisation appropriée de plusieurs médicaments utilisés en gériatrie selon un panel d'expert : (A) à privilégier, (B) bénéfique, (C) prudence, (D) éviter [31]. La catégorie A a été attribuée à l'apixaban tandis que les autres AOD pour le traitement de la fibrillation auriculaire chez la personne âgée ont été classés dans la catégorie B [31]. Il est à noter que le dabigatran a changé de catégorie, soit de la classe C à la classe B dans cette mise à jour de la liste d'US-FORTA [32]. Pour la même indication, la warfarine a été classée dans la catégorie B et l'héparine avec un faible poids moléculaire a été classée dans la catégorie C sauf chez les patients cancéreux [31].

Selon une publication de l'INESS [15], les résultats des études retenues démontrent que les AOD sont au moins aussi efficaces et sécuritaires que la warfarine pour prévenir l'AVC et l'embolie systémique chez les personnes atteintes de FA. Une diminution du risque d'hémorragie intracrânienne est généralement observée avec la plupart des AOD en comparaison avec la warfarine, mais cela s'accompagne, dans certains cas, d'une augmentation du risque de saignement gastro-intestinal. Ces constats s'appliquent à la majorité des populations étudiées, à l'exception des personnes ayant subi une chirurgie bariatrique, des personnes ayant un surplus de poids très important (poids corporel supérieur à 120 kg ou d'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40 kg/m²), et des personnes dont la Clcr est de 15 ml/min à 30 ml/min, pour lesquelles les données sont insuffisantes pour formuler une conclusion. En résumé, l'INESS soutient que les AOD sont des médicaments dont le rapport coût-efficacité est avantageux avec un suivi beaucoup plus simple que celui requis par les AVK [15]. Le tableau 3 compare les différents anticoagulants oraux selon leur profil pharmacologique.

Tableau 3 : Les anticoagulants directs et la warfarine [15]

Médicaments, mécanisme d'action et coût	Posologie	Pharmacocinétique	Indications reconnues par la RAMQ et efficacité par rapport à la warfarine [33-35]	Précautions	Interactions
<p>Warfarine (Coumadin®)</p> <p><i>Inhibiteur des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (II, VII, IX et X) et des protéines C et S</i></p> <p>Environ 35\$/mois incluant les coûts du monitoring des RIN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PO DIE (plusieurs dosages disponibles) • Dose initiale peut être inférieure à 5 mg chez la personne âgée fragile, dénutrie, etc. • Dosage à ajuster pour obtenir un RIN entre 2-3 pour la plupart des indications, à l'exception de la prothèse valvulaire métallique où un RIN entre 2,5 - 3,5 sera recherché. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pic de l'effet anticoagulant : 4-5 j • Temps de demi-vie : 20-60 h (conséquence moindre si omission d'une dose) • Élimination : hépatique (enzymes cytochrome P450, surtout l'isomère 2C9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prévention des AVC chez porteur de FA NON valvulaire et valvulaire • Prévention de la TEV (ex. : post-op orthopédie) • Traitement de la TVP et de l'EP 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure biologique de l'activité anticoagulante (RIN) devant être suivie étroitement, à une fréquence variable selon le contexte clinique • Albumine et fonction hépatique à T₀ et au besoin ensuite (surtout si ajustement devient plus difficile) • Antidotes disponibles (vitamine K per os ou parentérale, 	<ul style="list-style-type: none"> • Nombreuses interactions médicamenteuses (antibiotiques, phénytoïne, sulfonilurés, aspirine, etc.), avec des produits de santé naturels et avec des aliments

Médicaments, mécanisme d'action et coût	Posologie	Pharmacocinétique	Indications reconnues par la RAMQ et efficacité par rapport à la warfarine [33-35]	Précautions	Interactions
				plasma frais congelé, etc.)	
<p>Dabigatran (Pradaxa®) [19]</p> <p><i>Puissant inhibiteur réversible direct, compétitif et spécifique du facteur IIa (thrombine)</i></p> <p>Pradaxa : 96\$/mois Apotex : 75\$/mois</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 150 mg PO BID (à un intervalle ≈ 12 h) • 110 mg PO BID : <ul style="list-style-type: none"> - chez les personnes de ≥ 80 ans - si poids corporel < 50 kg (peu de données) - chez les personnes de ≥ 75 ans en présence d'au moins un facteur de risque hémorragique 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible biodisponibilité (6-7 %) • Pic de l'effet anticoagulant : 1-3 h • Temps de demi-vie : 12-17 h • Élimination : rénale (85 %), faiblement fécale (6 %) → ÉVITER si Clcr < 30 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Prévention des AVC et de l'EP chez porteur de FA NON valvulaire seulement <ul style="list-style-type: none"> ○ Efficacité supérieure à 150 mg BID ○ Non inférieure à 110 mg BID • Prévention de la TEV en post-opératoire de chirurgie orthopédique élective (de genou et de la hanche) • Traitement de la TVP et de l'EP • Prévention des récurrences de la TVP et de l'EP 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de mesure biologique de l'activité anticoagulante pour le suivi régulier • TCA et TT peuvent fournir une information qualitative (et non quantitative) sur l'anticoagulation (ex. : en pré-opératoire, paramètres normaux → absence de dabigatran chez l'individu) • Fonction hépatique à T₀ et Clcr 1-2 fois/an + PRN • À 150 mg BID, par rapport à la warfarine : <ul style="list-style-type: none"> ○ Autant de saignements majeurs ○ Moins de saignements intracrâniens ○ Plus de saignements digestifs (encore plus chez les ≥ 75 ans) et de dyspepsie • À 110 mg BID, par rapport à la warfarine : <ul style="list-style-type: none"> ○ Moins de saignements majeurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions mal connues (substrat Glycoprotéine P) • Risque accru d'hémorragie si prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'un antiplaquettaire • Administrer 2 h avant l'antiacide, l'antiH₂ ou le vérapamil • Amiodarone augmente l'exposition au dabigatran de 60 %, effet sur le risque de saignement mal connu. Référé à la monographie pour ajustement selon indication. • Contre-indiqué avec kétoconazole • Éviter la prise concomitante avec des inducteurs de la P-gp et le CYP3A4 tel que rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis
<p>Apixaban (Eliquis®) [36]</p> <p><i>Inhibiteur réversible direct et spécifique du facteur Xa</i></p> <p>96\$/mois</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 5 mg PO BID • 2,5 mg PO BID en FA si au moins 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - âge de ≥ 80 ans - poids corporel ≤ 60 kg - créatinine sérique ≥ 133 µmol/l (médicament non étudié chez sujet avec Clcr < 25 	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité 50 % • Pic de l'effet anticoagulant : 3-4 h • Temps de demi-vie : 8-15 h • Élimination : rénale (27 %) et voie fécale (73 %) → ÉVITER si Clcr < 15 ml/min [14] 	<ul style="list-style-type: none"> • Prévention des AVC et de l'EP chez porteur de FA NON valvulaire seulement <ul style="list-style-type: none"> ○ Efficacité supérieure • Prévention de la TEV en post-opératoire de chirurgie orthopédique 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de mesure biologique de l'activité anticoagulante pour le suivi régulier • Fonction hépatique à T₀ et Clcr 1-2 fois/an + PRN • Par rapport à la warfarine : 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions mal connues (inhibe la glycoprotéine P et le CYP3A4) • Risque accru d'hémorragie si prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'un antiplaquettaire • Éviter rifampicine, phénytoïne,

Médicaments, mécanisme d'action et coût	Posologie	Pharmacocinétique	Indications reconnues par la RAMQ et efficacité par rapport à la warfarine [33-35]	Précautions	Interactions
	ml/min par le fabricant)	<ul style="list-style-type: none"> • Peut être écrasé si dysphagie 	<ul style="list-style-type: none"> élective de genou et de la hanche) • Traitement de la TVP et de l'EP • Prévention des récurrences de la TVP et de l'EP 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Moins de saignements majeurs ○ Moins de saignements intracrâniens ○ Autant de saignements digestifs [37] 	<ul style="list-style-type: none"> carbamazépine, phénobarbital, millepertuis • Contre-indiqué la prise concomitante avec des inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P et du CYP3A4 tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole ou ritonavir • Pamplemousse et son jus interfèrent avec son métabolisme
Rivaroxaban (Xarelto®) [38] <i>Inhibiteur direct et spécifique du facteur Xa</i> 85\$/mois	FA : <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg PO DIE • 15 mg PO DIE si Clcr entre 15 et 49 ml/min Thromboprophylaxie (arthroplastie genou, hanche) : <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg po DIE Traitement de la TVP et de l'EP : <ul style="list-style-type: none"> • 15 mg po BID x 3 semaines puis 20 mg po DIE. Si traitement à long terme envisagé, au-delà de 6 mois, 10mg DIE. 	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité 80-100 % • Pic de l'effet anticoagulant : 2-4 h • Temps de demi-vie : 5-13 h (11-13 h chez la personne âgée) • Élimination : rénale (66 %) et voie fécale (33 %) → ÉVITER si Clcr < 15 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Prévention des AVC chez porteur de FA NON valvulaire seulement <ul style="list-style-type: none"> ○ Non inférieur • Prévention de la TEV en post-opératoire de chirurgie orthopédique élective de genou et de la hanche) • Traitement de la TVP et de l'EP • Prévention des récurrences de la TVP et de l'EP 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de mesure biologique de l'activité anticoagulante pour le suivi régulier • Fonction hépatique à T₀ et Clcr 1-2 fois/an + PRN • Par rapport à la warfarine : <ul style="list-style-type: none"> ○ Autant de saignements majeurs ○ Moins de saignements intracrâniens ○ Plus de saignements digestifs ○ Moins de saignements fatals 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions mal connues (inhibe la glycoprotéine P et le CYP3A4) • Risque accru d'hémorragie si prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'un antiplaquettaire • Éviter rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis • Contre-indiqué la prise concomitante avec des inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P et du CYP3A4 tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole ou ritonavir
Édoxaban (Lixana®) [38] <i>Inhibiteur direct et spécifique du facteur Xa</i> 85\$/mois	FA : <ul style="list-style-type: none"> • 60 mg PO DIE • 30 mg PO DIE si -Clcr entre 30 - 49 ml/min, ou -poids (≤ 60 kg), ou -recevant certains inhibiteurs de la glycoprotéine-P (à l'exception de 	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité 62 % • Pic de l'effet anticoagulant : 1-2 h • Temps de demi-vie : 10-14 h (non changé chez la personne âgée) • Élimination : rénale (50%) et voie fécale (50 %) → ÉVITER si Clcr < 30 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Prévention des AVC chez porteur de FA NON valvulaire <ul style="list-style-type: none"> ○ Non inférieur • Traitement de la TVP et de l'EP <ul style="list-style-type: none"> ○ Non inférieur 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de suivi régulier de mesure biologique de l'activité anticoagulante • Fonction rénale, formule sanguin complète et poids à T₀ et 1-2 fois/an + PRN 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque accru d'hémorragie si prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'un antiplaquettaire • Éviter Cyclosporine, dronédarone, érythromycine, Kétoconazole,

Médicaments, mécanisme d'action et coût	Posologie	Pharmacocinétique	Indications reconnues par la RAMQ et efficacité par rapport à la warfarine [33-35]	Précautions	Interactions
	l'amiodarone et du vérapamil) Traitement de la TVP et de l'EP : <ul style="list-style-type: none"> • 60 mg po DIE (après un traitement initial de 5-10 jours par un anticoagulant parentéral) • 30 mg PO DIE si <ul style="list-style-type: none"> -Clcr entre 30 - 50 ml/min, ou -poids (\leq 60 kg), ou -recevant certains inhibiteurs de la glycoprotéine-P 			<ul style="list-style-type: none"> • Par rapport à la warfarine : <ul style="list-style-type: none"> ○ Moins de saignements fatals ○ Moins de saignements intracrâniens ○ Plus de saignements digestifs 	<ul style="list-style-type: none"> • quinidine et tucatinib • Contre-indiqué avec Carbamazepine, Phenobarbital, Primidone, Rifampine, Tipranavir, Fosphenytoine, Phénytoïne et Millepertuis

RIN : Ratio international normalisé; TCA : Temps de céphaline activé; TT : temps de thrombine; Clcr : clairance de la créatinine

Compliance au traitement anticoagulant

L'interruption prématurée du traitement par tout anticoagulant oral augmente le risque d'événements emboliques. Ainsi, le manque d'adhérence au traitement demeure le problème le plus important relié à l'échec d'anticoagulation sans égard au choix de traitement (SCC 2020) [14]. Si le patient manque de fidélité au traitement, effectuer une substitution d'un AOD pour un autre n'aura aucun bénéfice, puisque la demi-vie de ces molécules est très courte. L'omission d'une ou quelques doses d'un AOD sera d'autant plus risquée que l'omission de warfarine qui a une demi-vie un peu plus longue que les AOD. De plus, la biodisponibilité de certains AOD peut être affectée selon si le médicament a été pris lors d'un repas ou à jeûn. Ainsi, en gériatrie, le choix de l'anticoagulant par le clinicien doit se faire en considérant différents éléments, y compris la demi-vie de l'anticoagulant, sa voie d'élimination (rénale ou hépatique), le nombre de prise par jour et son profil d'absorption, et tout en tenant compte des valeurs et préférences du patient.

En réalité il n'y a aucune étude randomisée qui peut nous renseigner sur l'avantage d'un AOD par rapport à un autre en population gériatrique. La sélection de l'AOD le plus approprié peut par contre être influencé par les comorbidités ou le mode d'administration des médicaments. Le tableau 4 présente les spécificités des différentes molécules d'AOD selon les caractéristiques des patients que l'on peut retrouver en UCDG [22, 24-26].

Tableau 4. Options d'anticoagulants oraux directs en pratique gériatrique

Contexte	Dabigatran [19]	Rivaroxaban [21]	Apixaban [20]	Edoxaban [22]
Prise avec de la nourriture	Pas d'impact sur biodisponibilité. Retard du pic plasmatique x 2hrs	Recommandé pour les doses ≥ 15 mg	Éviter pamplemousse ou son jus et fruits apparentés	Pas d'impact
En présence de dysphagie	Non (capsule ne peut pas être ouvert)	Oui (peut être écrasé)	Oui (peut être écrasé)	Oui (peut être écrasé)
Administré par jéjunostomie	Non	Non	Oui	Pas de donnée disponible
Administration en présence d'insuffisance rénale	Si Cl > 30 ml/min	Si Cl >15 ml/min	Si Cl >15 ml/min	Si Cl > 30 ml/min
Prise journalière	Bid	Die	Bid	Die
Antidote disponible	Oui*	Non	Non	Non
Insuffisance hépatique sévère**	Non (n'a pas été évalué)	Non	Non (n'a pas été évalué)	Non (n'a pas été évalué)
Poids corporel extrême	Pas d'information disponible	Poids < 50 et > 120 kg n'a pas d'impact significatif sur concentration plasmatique	Absence de données pour pt, IMC > 40 kg/m ² ou poids > 120kg. Diminution de dose chez pt FA ≤ 60 kg en présence d'un autre facteur risque***	Absence de données pour pt, IMC > 40 kg/m ² ou poids > 120kg

* Idarucizumab (Praxbind)

**Child-Pugh C,

***Créatinine sérique ≥ 133 mcml /l ou âge ≥ 80 ans

CAS CLINIQUE I

Madame Petit est âgée de 86 ans. Elle présente une FA chronique persistante depuis six ans (CHADS-65 = 2) pour laquelle elle est anticoagulée avec de la warfarine. Observante à sa médication, elle est connue pour HTA, dyslipidémie, prothèse totale de la hanche gauche et anxiété importante. Admise hier à l'UCDG pour une chute et diminution de l'état général, son bilan montre un RIN à 4, une albuminémie à 18 et une créatinine sérique à 50. Elle pèse actuellement 46 kg, son poids antérieur au dossier était de 55 kg. On remarque qu'elle a changé son milieu de vie pour une résidence privée depuis sa dernière visite. Considérant les nouvelles normes de traitement de la FA, vous envisagez de remplacer sa warfarine par un AOD.

Approche initiale

L'indication de l'anticoagulation demeure ici, face à cette octogénaire porteuse d'une FA précédemment bien documentée. Avec les nouvelles lignes directrices en FA, les AVK ne sont plus indiqués en première ligne. Vous avisez votre patiente de votre décision de changer son anticoagulant et malgré son hésitation et grande anxiété, vous arrivez à la convaincre de passer à un AOD. Cependant, en présence de quatre AODs différents, il faut faire le choix judicieux pour s'assurer que notre patiente peut bénéficier de la meilleure efficacité avec le moins de contrainte possible. Face à une patiente de petit poids avec une bonne fonction rénale, les options thérapeutiques sont l'apixaban ou le rivaroxaban. Les données disponibles pour le rivaroxaban et l'apixaban démontrent qu'ils peuvent être utilisés chez les patients avec un poids < 50 kg et 60 kg, respectivement, sans impact significatif sur leur concentration plasmatique, mais cette notion demeure encore inconnue pour l'edoxaban. De plus, l'edoxaban est plus coûteux. Madame Petit vit dans une résidence privée et elle souhaite minimiser le nombre de prise de médicaments par jour. Donc, le rivaroxaban a été sélectionné et débuté à dose de 15 mg die (ClCr < 49 ml/min).

Mi-séjour

Au cours de l'évaluation globale de Mme Petit, un problème de dysphagie a été découvert. Une prescription d'administrer le rivaroxaban écrasé en compote est ajoutée au dossier. Cependant, la patiente continue à perdre du poids au cours de son séjour, et l'infirmière nous avise qu'elle refuse régulièrement de s'alimenter aux repas, malgré stimulation. La patiente est rencontrée et informée de l'importance de prendre son rivaroxaban avec de la nourriture pour améliorer sa biodisponibilité. Elle rapporte qu'elle n'aime pas les menus de l'hôpital ni ceux de sa résidence non plus. En présence de repas irréguliers, l'équipe traitante décide de changer la molécule pour un autre AOD, pour lequel la nourriture n'a pas d'impact sur sa biodisponibilité. L'apixaban est choisi, ce qui exige une prise bid. La patiente et son aidant sont avisés et acceptent la modification. En présence de deux critères d'ajustement, ici un poids ≤ 60 kg et un âge ≥ 80 ans, la dose d'apixaban prescrite est réduite à 2.5mg bid.



Planification au congé / suivi

La direction des soins infirmiers de la résidence est contactée par l'infirmière pivot pour les aviser du changement d'anticoagulation et de l'état dysphagique de la patiente. Une note a été laissée au dossier de donner l'apixaban écrasé en compote sans égard aux repas. La patiente sera suivie par l'équipe de gériatrie et de nutrition en externe. Si les apports devenaient insuffisants pour combler ses besoins nutritionnels quotidiens, une discussion sur la pertinence de l'installation d'une sonde de nutrition entérale par gastrojéjunostomie sera amorcée. Dans l'éventualité d'un tel cas, l'apixaban est le seul AOD qui a été démontré sécuritaire pour l'administration par jéjunostomie.

**Le lecteur intéressé à savoir comment effectuer le passage d'un type d'anticoagulant à l'autre (warfarine → anticoagulant direct ou anticoagulant direct → warfarine) est invité à consulter le Webinaire de l'INESSS [39] sur ce sujet pour lequel il n'y a pas de particularités gériatriques. Il en est de même pour les recommandations en regard de l'interruption de ces molécules en vue d'une intervention effractive (mêmes intervalles libres que dans la population générale, pas de considérations spécifiques pour la clientèle âgée non plus).*

CAS CLINIQUE II

Monsieur March a 82 ans, pèse 86 kg, est connu pour MCAS stable, FA et IRC. Il a été admis à l'unité de réadaptation post fracture de hanche la semaine dernière. La famille du patient rapporte des troubles d'équilibre progressifs avec chutes fréquentes. Son bilan sanguin présente une nouvelle anémie depuis son dernier séjour à l'UCDG. Il prend du Lisinopril, du Metoprolol, de l'Aspirine 80 mg/j et du dabigatran 110mg bid. En vous appuyant sur les recommandations des nouvelles lignes directrices de traitement de FA, vous envisagez de cesser l'antiplaquettaire et de changer son anticoagulant pour un autre AOD adapté à sa fonction rénale.

Approche initiale

Mr March prend de l'Aspirine en prévention secondaire pour une maladie coronarienne revascularisée et stable depuis 8 ans. Dans ses recommandations de 2020, la Société canadienne de cardiologie propose un algorithme quant à l'addition des antiplaquettaires aux anticoagulants oraux dans certaines situations cliniques, et précise que le risque de saignement est légèrement accru par cette combinaison (Figure 9, CCS 2020). Selon ces recommandations, le traitement antiplaquettaire n'a aucun rôle dans la prévention des AVC reliés à la FA. Conséquemment, chez les patients âgés de ≥ 65 ans avec MCAS stable (définie par l'absence de syndrome coronarien aigu ou d'intervention coronarienne percutanée au cours des 12 mois précédents), le traitement anticoagulant par un AOD seul est suffisant pour protéger contre les événements coronariens ischémiques, en plus de prévenir les épisodes d'AVC et embolie systémique. L'outil STOPP-START suggère également de cesser l'antiplaquettaire avec tout anticoagulant (absence de valeur ajoutée et plus grand risque hémorragique) [40]. En présence de CHADS-65 = 3 et une MCAS stable depuis 8 ans, vous décidez de cesser l'Aspirine et de remplacer l'AOD de Mr March pour une molécule adaptée à sa fonction rénale.

Bien que le dabigatran soit inclus dans l'éventail thérapeutique chez les patients atteints de FA, et que l'existence d'un antidote développé pour cette molécule puisse être considéré comme un avantage chez les personnes âgées, ce médicament est contre-indiqué en présence d'une Clcr < 30 ml/min. De plus, il est déconseillé chez les patients avec facteurs de risque hémorragique. Lorsque la Clcr est inférieure à 25-30 ml/minute, le dabigatran et l'edoxaban sont à proscrire chez toutes populations, y compris la clientèle

gériatrique, mais l'apixaban demeure sécuritaire jusqu'à 15ml/min et le rivaroxaban peut être utilisé avec prudence entre 15-30 ml/min.

Les patients anticoagulés avec histoire de chutes fréquentes à domicile sont plus à risque de saignement. Cependant, les nouvelles directives nous confirment que les bénéfices de l'anticoagulation pour prévenir les événements thromboemboliques dépassent les risques de saignement associés aux chutes, et l'indication de prescrire un AOD demeure. Dans le souci de minimiser les prises journalières pour faciliter l'administration par la conjointe, le choix s'est arrêté sur le rivaroxaban 15mg die.

Mi-séjour

Dans le contexte d'une nouvelle anémie progressive, l'investigation par endoscopie a démontré une gastrite érosive causée par son antiplaquettaire pris à domicile. Le score HAS-BLED calculé à 3 en période de saignement actif, est maintenant passé à 2 avec la résolution du saignement actif. Lorsqu'il a été jugé sécuritaire de reprendre l'anticoagulation, la situation est discutée avec le pt et sa conjointe pour leur faire part des options disponibles avec une clairance 23 ml/min, soit, l'apixaban, le rivaroxaban ou la warfarine. Bien que l'antiplaquettaire l'agent causal, soit l'Aspirine ait été cessé en début d'admission, Mr et Mme March sont inquiets d'une récurrence d'un épisode d'hémorragie digestive et veulent connaître les évidences scientifiques sur la question. À ce jour, aucune étude n'a pu comparer les risques de saignement des différents AOD entre eux. Par contre, lorsque comparés individuellement à la warfarine, l'apixaban a démontré autant de saignements digestifs et moins de saignements majeurs, tandis que le rivaroxaban a provoqué une augmentation de l'incidence de saignements digestifs et autant de saignements majeurs par rapport à la warfarine. En conformité avec le souhait du patient et sa conjointe d'éviter la complexité de gérer les prises de sang reliées au traitement par un AVK, et leur crainte d'une récurrence d'événement hémorragique digestif, vous débutez l'apixaban à dose ajustée à 2.5mg bid (deux critères d'ajustement de dose : âge \geq 80 ans et créatinine : \geq 133 mcml/l).

Planification au congé / suivi

Monsieur est retourné à son domicile avec l'apixaban 2.5mg bid à long terme avec suivi de sa fonction rénale et FSC chaque 6 mois. On lui a rappelé d'éviter l'ingestion d'agrumes en même temps que la prise de son apixaban.

ANNEXE 1 – RÉFÉRENCES

1. Kergoat MJ, Gravel J, Hill J, Clerc D, Vasil N, Hoang LUA, Latour J, Tessier D, Morin S, Flamand-Villeneuve J *et al*: **Guide de gestion médicamenteuse en UCDG - 3^{ième} édition**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2021.
2. Morin M, Gilbert S, Kergoat MJ: **Gestion des anticoagulants oraux directs en UCDG**. In: *Guide de gestion médicamenteuse en UCDG - 2^{ième} édition*. Montréal (Québec): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec; 2017.
3. Morin M, Beauchemin J-P, Gilbert S, Latour J, Papillon-Ferland L, Blondin MC, Nguyen J, Kergoat MJ: **Gestion des anticoagulants oraux directs en UCDG**. In: *Guide de gestion médicamenteuse en UCDG*. Montréal (Québec): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec; 2015.
4. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M: **Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review**. *British journal of clinical pharmacology* 2007, **63**(2):136-147.
5. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ: **Drug-related deaths in a university central hospital**. *Eur J Clin Pharmacol* 2002, **58**(7):479-482.
6. Anderson JAM, Y.Y. Lee A: **Chapter 106. Hemorrhagic Disorders**. In: *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology 6th edition*. Edited by Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. New York: McGraw-Hill; 2009: 1253-1266.
7. Ershler WB, Longo DL: **Chapter 8. Hematology in Older Persons**. In: *Williams Hematology*. Edited by Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. New York: McGraw-Hill 2010.
8. Yiin GS, Howard DP, Paul NL, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, Welch SJ, Gutnikov SA, Mehta Z, Rothwell PM *et al*: **Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study**. *Circulation* 2014, **130**(15):1236-1244.
9. Agence de la santé publique du Canada: **Accidents Vasculaires Cérébraux au Canada; 2017**, <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/stroke-vasculaires/stroke-vasculaires-canada-fra.pdf> [consulté le 23 août 2021].
10. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, Healey JS, Bell A, Pilote L, Andrade JG *et al*: **2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation**. *Can J Cardiol* 2016, **32**(10):1170-1185.
11. 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* 1999, **159**(7):677-685.
12. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW: **Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall**. *The American journal of medicine* 2005, **118**(6):612-617.
13. Sellers MB, Newby LK: **Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients**. *Am Heart J* 2011, **161**(2):241-246.
14. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC, Cox JL, Dorian P, Gladstone DJ, Healey JS *et al*: **The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation**. *Can J Cardiol* 2020, **36**(12):1847-1948.
15. Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS): **Fibrillation auriculaire chez l'adulte: anticoagulants oraux directs et warfarine**. In: *Guide d'usage optimal*. Avril 2019, https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Warfarine/GUO_Fibrillation_FR.pdf [consulté le 6 juin 2021].
16. Sous-comité sur la mobilité (sous la responsabilité du Dr Judith Latour): **Approche interprofessionnelle structurée des troubles de la mobilité dans les Unités de courte durée gériatriques (UCDG)**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte

- durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2013.
17. Agrément Canada: **Livret sur les Pratiques organisationnelles requises 2014**: http://www.accreditation.ca/sites/default/files/rop-handbook-2014-fr_0.pdf.
 18. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ): **Codes des médicaments d'exception**. Québec (Québec, Canada): RAMQ; 2021, https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/codes-medicaments-exception/codes_medicaments_exception.pdf [consulté le 17 juillet 2021].
 19. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée: **Monographie du produit Dabigatran (PRADAXA®)**; 23 mars 2020, https://www.boehringer-ingelheim.ca/sites/ca/files/documents/pradaxa_pmfr.pdf.
 20. Pfizer Canada inc: **Monographie du produit Apixaban, révision le 7 octobre 2019**; 2016, https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201910/ELIQUIS_PM_229267_07Oct2019_Marketed_FR.pdf [consulté le 6 juin 2021].
 21. Bayer Inc: **Monographie du produit Rivaroxaban, Mise à jour 6 janvier 2021**; 2021, <https://omr.bayer.ca/omr/online/xarelto-pm-fr.pdf> [consulté le 6 juin 2021].
 22. Servier Canada Inc: **Monographie de produit. Lixiana (Edoxaban). Révision 26 July 2017**. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040392.PDF [consulté le 6 juin 2021].
 23. Régie de l'assurance maladie du Québec. Service des relations avec la clientèle: **Liste des médicaments**: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-medicaments51.pdf>; Juillet 2014.
 24. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée: **Monographie du produit Dabigatran**; Août 2016, https://www.boehringer-ingelheim.ca/sites/ca/files/documents/pradaxa_pmfr.pdf.
 25. Pfizer Canada inc: **Monographie du produit Apixaban, version du 16 juin**; 2016, https://www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm_pdf/ELIQUIS_FR_PM.pdf [consulté le 28 mai 2017].
 26. Bayer Inc: **Monographie du produit Rivaroxaban, Mise à jour 1er septembre 2016**; 2016, <http://omr.bayer.ca/omr/online/xarelto-pm-fr.pdf>.
 27. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ: **Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation**. *JAMA* 2001, **285**(22):2864-2870.
 28. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA: **Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score**. *Journal of the American College of Cardiology* 2011, **57**(2):173-180.
 29. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel: **American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults**. *J Am Geriatr Soc* 2015, **63**(11):2227-2246.
 30. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P: **American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults**. *J Am Geriatr Soc* 2019.
 31. Pazan F, Gercke Y, Weiss C, Wehling M, Raters F: **The U.S.-FORTA (Fit FOR The Aged) List: Consensus Validation of a Clinical Tool to Improve Drug Therapy in Older Adults**. *J Am Med Dir Assoc* 2020, **21**(3):439 e439-439 e413.
 32. Pazan F, Gercke Y, Weiss C, Wehling M, Raters F: **The U.S.-FORTA (Fit FOR The Aged) List: Consensus Validation of a Clinical Tool to Improve Drug Therapy in Older Adults. Supplementary Table 2 Metrics of changes between the EURO-FORTA List and the U.S.-FORTA List**. *J Am Med Dir Assoc* 2020, **21**(3):439 e439-439 e413.
 33. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J *et al*: **Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation**. *N Engl J Med* 2009, **361**(12):1139-1151.
 34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A *et al*: **Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation**. *N Engl J Med* 2011, **365**(11):981-992.

35. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP *et al*: **Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.** *N Engl J Med* 2011, **365**(10):883-891.
36. Pfizer Canada inc.: **Monographie du produit Apixaban:**
http://www.pfizer.ca/fr/our_products/products/monograph/313; Novembre 2014.
37. Miller CS, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun AN: **Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017, **15**(11):1674-1683 e1673.
38. Bayer Inc: **Monographie du produit Rivaroxaban:**
<http://www.bayer.ca/files/XARELTO-PM-FR-10JUL2014-172618.pdf?#>; Juillet 2014.
39. Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS): **Webinaire: Fibrillation auriculaire chez l'adulte - Choix de l'anticoagulothérapie: Utilisation de l'outil clinique:**
<http://www.inesss.qc.ca/activites/transfert-de-connaissances/webinaires.html>; Novembre 2013 et janvier 2014.
40. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P: **STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2.** *Age Ageing* 2015, **44**(2):213-218.
41. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, McMurtry MS, Connolly S, Cox JL, Dorian P *et al*: **2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation.** *Can J Cardiol* 2014, **30**(10):1114-1130.

ANNEXE 2 – ÉVALUATION DU RISQUE D’AVC ET DU RISQUE HÉMORRAGIQUE

A. Échelle CHADS₂ (traduction libre de la référence [27])

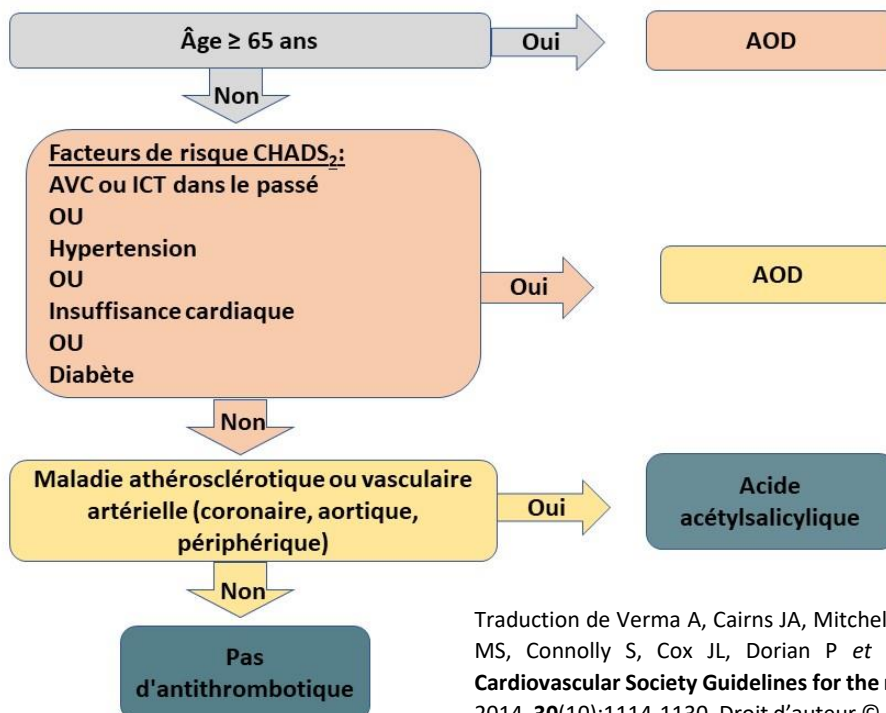
CHADS₂

Conditions	Points
Insuffisance cardiaque	1
Hypertension artérielle	1
Âge ≥ 75 ans	1
Diabète	1
Antécédent d’accident vasculaire-cérébral ou d’ischémie cérébrale transitoire	2

Risque d’accident vasculaire cérébral en fonction de la stratification

Points	CHADS ₂	
	Patients (n= 1733)	Taux ajusté d’AVC par 100 patients-années ⁵
0	120	1,9
1	463	2,8
2	523	4,0
3	337	5,9
4	220	8,5
5	65	12,5
6	5	18,2

B. Échelle CHADS-65 (traduction libre de la référence [41])



Considérer et modifier (si possible) tous les facteurs influençant le risque hémorragique pendant le traitement par AOD (hypertension, Rx antiplaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), excès d'alcool) et en particulier les risques hémorragiques liés aux AOD (faible eGFR, âge ≥ 75 ans, et faible poids corporel).

Traduction de Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, McMurtry MS, Connolly S, Cox JL, Dorian P *et al*: **2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation**. *Can J Cardiol* 2014, **30**(10):1114-1130. Droit d’auteur © 2014. Reproduit avec la permission de Elsevier.

C. Échelle HAS-BLED [28]

Conditions	Points
Hypertension artérielle (systolique > 160 mmHg)	1
Dysfonction rénale ou hépatique	1 chacun
Antécédent d'accident vasculaire-cérébral	1
Saignement ou facteurs prédisposant aux saignements ou à l'anémie	1
RIN labile (< 60 % du temps dans l'intervalle thérapeutique)	1
Âge > 65 ans	1
Médicaments (antiplaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou alcool	1 chacun

Adapté de Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY: 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 2010, 138(5):1093-1100. Droit d'auteur © 2010, American College of Chest Physicians. Reproduit avec la permission Copyright Clearance Center.