


Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse

Rapport en soutien aux guides d'usage optimal

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)
Direction du médicament



Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse

Rapport en soutien aux guides d'usage optimal

Rédigé par
Frédéric St-Pierre
Ann Lévesque

Coordination scientifique
Mélanie Tardif

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 14 février 2019.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteurs principaux

Frédéric St-Pierre, Ph. D.
Ann Lévesque, Ph. D.

Collaborateurs internes

Julien Baril, M. A.
Gabriel Carpentier, Ph. D.
Adriana Freitas, Ph. D.
Hélène Guay, Ph. D.
Éric Plante, Ph. D.
Mélanie Turgeon, M. Sc.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.
Flavie Jouandon

Soutien administratif

Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Madeleine Fex, B. A., révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-82850-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse – Rapport en soutien aux guides d'usage optimal. Rapport rédigé par Frédéric St-Pierre et Ann Lévesque. Québec, QC : INESSS; 2019. 155p.

L'INESSS remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

Comité consultatif

Les membres du comité d'experts consultés lors de l'élaboration du présent rapport sont :

D^{re} Céline Beaulieu, M.D., gastro-entérologue, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Lanaudière; chargée d'enseignement clinique, Université Laval, Québec

D^{re} Isabelle Bureau, M.D., FRCPC, interniste générale, CISSS de Chaudière-Appalaches, site Hôpital Hôtel-Dieu de Lévis

D^{re} Stéphanie Cloutier, M.D., hématalogue, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Hôpital de l'Enfant-Jésus

D^r Michel Lapierre, M.D., professeur d'enseignement clinique, groupe de médecine de famille universitaire (GMF-U) Jacques-Cartier, Département de médecine familiale, Université de Sherbrooke

D^r Pierre La Rochelle, M.D., M. Sc., médecin de famille limité au service des urgences, CISSS du Bas-Saint-Laurent, Hôpital Notre-Dame-de-Fatima, La Pocatière; professeur de clinique, Université Laval

D^r Laurent Macle, M.D., FRCPC, cardiologue électrophysiologiste, Institut de cardiologie de Montréal (ICM); professeur titulaire de médecine, Université de Montréal

D^r Gilles E. O'Hara, M.D., cardiologue électrophysiologiste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ); professeur agrégé de clinique, Université Laval

M^{me} Valérie Paquet, pharmacienne communautaire, GMF-U Jacques-Cartier, Sherbrooke

M. Sébastien Perreault, pharmacien en établissement, CHU de Québec – Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL)

M^{me} Maude Racine, M. Sc., infirmière praticienne spécialisée en soins aux adultes (IPSSA), secteur cardiologie, CHU de Québec – Université Laval

D^r André Roussin, M.D., FRCPC, médecine interne, professeur agrégé de médecine, Université de Montréal, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et ICM

D^r Steve Verreault, M.D., FRCPC, neurologue, Service de neurologie, CHU de Québec – Hôpital de l'Enfant-Jésus; professeur de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

Lecteurs externes

Les lecteurs externes de ce rapport sont :

D^{re} Sylvie Desmarais, M.D., spécialiste en médecine interne, CISSS de la Montérégie-Est, réseau local de services Pierre-Boucher

D^r Jean-François Roux, M.D., professeur titulaire de médecine, service de cardiologie, Université de Sherbrooke

M. Denis Brouillette, B. Pharm, D.P.H., pharmacien, ICM

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament

Président

D^r Pierre Ernst, médecin, Université McGill

Membres

M. Georges-Émile Bourgault, pharmacien, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke (CHUS)

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Mathieu Forster, médecin de famille, administrateur, Collège québécois des médecins de famille

M. Jean-Simon Fortin, consultant en éthique, doctorant (bioéthique), Université de Montréal

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

D^r Maxime Lamarre-Cliche, interniste, Institut de recherches cliniques de Montréal

D^r Howard Margolese, psychiatre, Université McGill

Membre citoyen

M. Jean-François Proteau

Autres contributions

L'INESSS tient aussi à remercier les personnes suivantes, qui ont contribué à l'élaboration de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Krystel Beaucage, B. Pharm., M. Sc., doctorante (pharmacie), pharmacienne, Pharmacie Charles Mathieu Gagnière

M^{me} Marie-Eve Gélinas, pharmacienne, Pharmacie Chantale Gaboury et Marie-Eve Gélinas

M^{me} Émilie Hamelin, pharmacienne, CISSS de Lanaudière et Pharmacie Otis & Deslauriers de Terrebonne

M^{me} Marie-Ève Larocque, B. Pharm., pharmacienne, Pharmacie Jean-Coutu Laprairie-Delson

M^{me} Brigitte Martin, M. Sc., pharmacienne, responsable du centre Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse (IMAGE), Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine

M^{me} Caroline Morin, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne au centre IMAGE, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine

M^{me} Martine Normandeau, pharmacienne, Pharmacie Bruno Harvey

M^{me} Charline Prévost, D. Pharm., Pharmacie S. Prévost & C. Prévost

M. François P. Turgeon, B. Pharm, M. Sc., pharmacien, Pharmacie François P. Turgeon, Laval

M^{me} Anne-Marie White, D. Pharm., pharmacienne en milieu communautaire

L'INESSS remercie également les personnes suivantes, qui ont contribué, à titre de futurs utilisateurs potentiels, à l'évaluation des guides d'usage optimal sur les anticoagulants oraux directs et la warfarine dans le cadre du présent projet :

M^{me} Annie Berrouard, infirmière clinicienne, GMF Lafontaine

D^{re} Marie Dominic Breault, médecin au service des urgences, CISSS de la Gaspésie

M^{me} Amy-Lee Champagne, M. Sc., infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne (IPSPL), CISSS de la Montérégie-Est

M. Jacques Gendron, pharmacien communautaire, pharmacie Jacques Gendron

M^{me} Isabelle Levasseur, IPSPL, CISSS de Laval

M^{me} Estelle Rancourt, IPSPL, clinique Direct-Consult

M^{me} Claudie Roussy, M. Sc., infirmière praticienne spécialisée en soins aux adultes (IPSSA), ICM

M^{me} Marie-Claude Vanier, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne au CISSS de Laval; professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

L'INESSS remercie également les personnes suivantes qui ont agi à titre de représentants des associations, fédérations et ordres professionnels et qui ont été invitées à commenter les outils produits dans le cadre du présent projet :

D^r Stéphane Ahern, représentant de la Fédération des médecins spécialistes du Québec

M. Michel Caron, représentant de l'Ordre des pharmaciens du Québec

Clément Devoddère, représentant de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires

D^r Claude Guimond, représentant de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

D^r Ernest Prigent, représentant du Collège des médecins du Québec

M^{me} Caroline Roy, représentante de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

M^{me} Isabelle Taillon, représentante de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

L'INESSS remercie enfin le D^r Sylvain Chouinard qui a agi à titre de représentant de l'Association des neurologues du Québec pour commenter les aspects des GUO portant sur l'amorce d'un traitement anticoagulant chez les personnes qui ont récemment subi un AVC.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce rapport et des guides d'usage optimal ainsi que leurs collaborateurs internes déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport. Les membres du comité consultatif et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^{re} Isabelle Bureau : honoraires versés à titre de conférencière par Bayer, Leo Pharma, Sanofi et BMS-Pfizer

D^r Laurent Macle : subventions de recherche et honoraires versés par Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS-Pfizer et Servier pour sa participation à différentes études cliniques et à titre de consultant ou de conférencier; coprésident du comité sur les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie en matière de fibrillation auriculaire

M^{me} Valérie Paquet : honoraires versés à titre de conférencière par Roche Diagnostic et Apotex

M. Sébastien Perreault : honoraires versés à titre de conférencier par Bayer, Boehringer-Ingelheim et Pfizer ainsi qu'à titre de consultant pour Servier; président du sous-comité d'anticoagulothérapie et responsable de la clinique d'anticoagulothérapie du CHU de Québec – Université Laval; membre du sous-comité régional en anticoagulothérapie du Comité régional des services pharmaceutiques Capitale-Nationale

D^r André Roussin : subventions de recherche et honoraires versés par Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS-Pfizer et Servier pour sa participation à différentes études cliniques et à titre de consultant ou de conférencier

D^r Jean-François Roux : honoraires versés à titre de conférencier ou de consultant par Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer et Servier

D^r Steve Verreault : honoraires versés à titre de conférencier ou de consultant par Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer et Servier; subventions de recherche versées par Bayer (étude MAGELLAN) et Portola (étude APEX)

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RESUME	I
SIGLES ET ABREVIATIONS	VIII
GLOSSAIRE	X
INTRODUCTION	1
1. METHODOLOGIE	5
1.1. Question d'évaluation	5
1.2. Questions de recherche	5
1.3. Stratégie de recherche d'information	8
1.4. Sélection des documents issus de la littérature	11
1.4.1. Gestion des références	12
1.5. Évaluation de la qualité méthodologique des documents	12
1.6. Extraction des données	13
1.6.1. Analyse et synthèse des données issues de la littérature	13
1.7. Repérage des informations contextuelles et du savoir expérientiel	14
1.7.1. État des pratiques sur l'usage des AOD et de la warfarine chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec	14
1.7.2. Consultations	14
1.7.3. Confidentialité et considérations éthiques	16
1.7.4. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	16
1.7.5. Analyse et synthèse des informations contextuelles et des savoirs expérientiels	17
1.8. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve	17
1.9. Méthode délibérative et de formulation des recommandations	18
1.10. Méthode d'élaboration des outils cliniques	18
1.11. Validation	19
1.12. Mise à jour	20
2. RESULTATS	21
2.1. Description des études retenues	21
2.2. Aspects pharmacologiques	21
2.2.1. Mécanisme d'action des AOD et de la warfarine	21
2.2.2. Métabolisation des AOD et de la warfarine	22
2.2.3. Paramètres pharmacocinétiques des AOD et de la warfarine	23
2.2.4. Interactions médicamenteuses	24
2.3. Aspects cliniques	39
2.3.1. Fibrillation auriculaire non valvulaire	39

2.3.2.	Thromboembolie veineuse	47
2.3.3.	Évaluation du risque de complication hémorragique lors de la prise d'un anticoagulant.....	55
2.3.4.	Particularités du traitement dans certaines populations	57
2.3.5.	Contre-indications	69
2.3.6.	Particularités d'administration ou de conservation des AOD et de la warfarine....	71
2.3.7.	Suivi.....	74
2.3.8.	Dose oubliée	82
2.3.9.	Procédure périopératoire d'arrêt temporaire des AOD et de la warfarine	83
2.3.10.	Procédure de changement d'un traitement anticoagulant pour un autre	85
2.3.11.	Surdose.....	87
2.3.12.	Prise en charge des saignements	89
2.3.13.	Administration d'un antidote	91
2.4.	Aspects pharmacoéconomiques.....	93
2.4.1.	Fibrillation auriculaire	93
2.4.2.	Thromboembolie veineuse	94
2.4.1.	Autogestion et autosurveillance de l'anticoagulothérapie par un AVK	96
2.5.	Aspects pharmacoépidémiologiques.....	96
2.5.1.	Fibrillation auriculaire non valvulaire et thromboembolie veineuse	97
2.5.2.	Autogestion et autosurveillance de l'anticoagulothérapie par un AVK	98
2.6.	Aspects sociaux	98
2.6.1.	Perspective du patient	98
3.	DISCUSSION.....	104
3.1.	Sommaire et analyse des principaux constats	104
3.1.1.	Quel type de patient devrait recevoir un traitement par un anticoagulant oral? ..	104
3.1.2.	Quel anticoagulant oral devrait être prescrit?	105
3.1.3.	Quelles précautions doivent être prises lors du traitement?	106
3.2.	Forces et limites de l'évaluation.....	108
3.3.	Impact clinique	108
4.	RECOMMANDATIONS.....	110
4.1.	Recommandations applicables seulement au contexte de la fibrillation auriculaire (FA).....	110
4.2.	Recommandations applicables seulement au contexte de la thromboembolie veineuse (TEV)	119
4.4.	Recommandations applicables au contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse.....	131
	CONCLUSION	143
	REFERENCES	144

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Indications reconnues pour le remboursement des AOD [RAMQ, 2019; RAMQ, 2017a; RAMQ, 2017b].....	3
Tableau 2	Sommaire des sources d'information et des méthodes de synthèse, selon les questions de recherche	11
Tableau 3	Critères d'inclusion et critères d'exclusion des études pour répondre aux questions 9 à 20	12
Tableau 4	Facteurs de risque inclus dans les outils d'évaluation du risque thromboembolique chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire (adapté de Banerjee et Picheca, 2017; Kirchhof <i>et al.</i> , 2016; Macle <i>et al.</i> , 2016)	40
Tableau 5	Risque thromboembolique (taux annuel ajusté) associé à chacun des scores CHADS ₂ ou CHA ₂ DS ₂ -VASc	41
Tableau 6	Facteurs de risque de saignement lors d'une anticoagulothérapie [Kearon <i>et al.</i> , 2016]	56
Tableau 7	Facteurs de risque de saignement chez les patients traités par anticoagulothérapie (adapté de Kirchhof <i>et al.</i> , 2016).....	57
Tableau 8	Traitement par un AOD chez les patients atteints d'insuffisance hépatique	68
Tableau 9	Autres contre-indications de l'utilisation des AOD spécifiées dans les monographies	71
Tableau 10	Conservation et stabilité des AOD et de la warfarine selon les monographies ...	73
Tableau 11	Procédure d'arrêt temporaire des AOD précisée dans les monographies dans le cas d'une chirurgie ou d'une intervention.....	84
Tableau 12	Prise en charge des saignements chez les patients traités par un anticoagulant oral (adapté de Kirchhof <i>et al.</i> , 2016).....	91
Tableau 13	Résumé des évaluations pharmacoéconomiques des anticoagulants oraux directs pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'évènement systémique en présence de fibrillation auriculaire effectuées par l'INESSS dans une perspective sociétale	94
Tableau 14	Résumé des évaluations pharmacoéconomiques des anticoagulants oraux directs pour le traitement des thromboembolies veineuses effectuées par l'INESSS dans une perspective sociétale	95

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Site d'action des anticoagulants oraux et de la warfarine dans la cascade de coagulation	22
Figure 2	Arbre décisionnel CHADS-65, conçu par la Société canadienne de cardiologie (adapté de Andrade <i>et al.</i> , 2018)	43

RÉSUMÉ

Introduction

La fibrillation auriculaire (FA) et la thromboembolie veineuse (TEV) sont très fréquentes au Canada et, comme leur prévalence augmente avec l'âge, il faut prévoir une augmentation du nombre de cas au cours des prochaines années en raison du vieillissement de la population. Les anticoagulants constituent le traitement de base pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients atteints de FA ainsi que pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences. Parmi cette classe de médicaments, les antagonistes de la vitamine K (AVK, ou dérivés de synthèse de la coumarine tels que la warfarine) sont utilisés depuis de nombreuses années dans ces populations de patients. Ces médicaments ont une fenêtre thérapeutique étroite et la réponse à la dose montre une grande variabilité intra-individuelle et interindividuelle. Par conséquent, une surveillance fréquente de l'effet anticoagulant, exprimé en rapport normalisé international (RNI), est nécessaire. Ces dernières années, l'apixaban, le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban, des anticoagulants oraux directs (AOD) qui ne nécessitent pas une telle surveillance, sont apparus sur le marché canadien. De plus, les bandelettes CoaguChek XS PT TEST^{MC}, utilisées pour le suivi des valeurs de RNI des patients traités par un AVK, sont maintenant remboursées par le régime public d'assurance médicaments (RPAM). Enfin, Santé Canada a procédé, en 2016, à l'homologation de l'idarucizumab, un antidote spécifique qui neutralise l'effet du dabigatran.

Devant la nette progression de l'usage des AOD au Québec depuis quelques années et la priorisation, par le ministère de la Santé et des services sociaux (MSSS), de l'usage optimal de ces médicaments dans le cadre du « chantier de pertinence clinique – usage optimal des médicaments », l'INESSS a entrepris des travaux en vue de la réalisation de guides d'usage optimal (GUO) sur les AOD et la warfarine chez les personnes atteintes de FA ou de TEV.

Méthodes

La réalisation de ces GUO est fondée sur les meilleures données scientifiques disponibles provenant de revues systématiques (RS) d'études primaires, sur des analyses pharmacoéconomiques et sur les recommandations provenant de guides de pratique clinique (GPC). Elles ont été bonifiées par des éléments du contexte législatif et organisationnel propres au Québec et par le savoir expérientiel de plusieurs experts et cliniciens québécois qui ont collaboré aux travaux. Une revue systématique a été effectuée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique dans les banques de données MEDLINE, EBM Reviews et Embase afin de repérer les GPC et les lignes directrices, les rapports de conférence de consensus, les analyses pharmacoéconomiques et les données scientifiques sur la perspective des patients. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés à partir de janvier 2016 (dans le cas des GPC sur l'usage des AOD) ou de janvier 2012 (dans le cas des autres

documents), en langue française ou anglaise. Une recherche de la littérature grise a également été réalisée en consultant, entre autres, les sites Web Guidelines International Network (G-I-N), National Guideline Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Haute Autorité de Santé (HAS) de France, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Société canadienne de cardiologie et Thrombose Canada. Les bibliographies des publications sélectionnées ont été consultées pour repérer d'autres documents pertinents. Le moteur de recherche Google a aussi servi à trouver des publications provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada. Les monographies officielles des AOD et de la warfarine ont aussi été consultées.

Résultats

Le risque d'AVC ou de récurrence de TEV est plus élevé chez les personnes atteintes de FA ou de TEV, respectivement. Par contre, la prise d'un agent anticoagulant, qui constitue le traitement de base de ces pathologies, augmente significativement le risque de saignement. Un des principaux défis de la prise en charge de la FA et de la TEV réside donc dans la reconnaissance des personnes chez lesquelles les avantages de l'anticoagulation sont supérieurs aux risques qui y sont associés. Cette situation expliquerait d'ailleurs, du moins en partie, la sous-prescription des agents anticoagulants et le sous-dosage des AOD dans un contexte de FA. À ce sujet, la Société canadienne de cardiologie a conçu, il y a quelques années, l'outil CHADS₂-65, un arbre décisionnel simplifié, élaboré à partir de critères validés en clinique, qui permet de mieux reconnaître la majorité des problèmes de santé relativement auxquels les avantages surpassent les risques associés au traitement par un anticoagulant oral chez les personnes atteintes de FA. Utilisé conjointement avec l'outil CHA₂DS₂-VASc, qui permet d'évaluer plus précisément le risque thromboembolique chez les patients, il permet de clarifier la prise de décision du clinicien quant à la prescription ou non d'un traitement anticoagulant oral à une personne atteinte de FA. Le contexte de la TEV est quelque peu différent, puisque les avantages du traitement anticoagulant en surpassent les risques chez tous les patients atteints de TEV. Toutefois, le clinicien doit bien évaluer le risque de récurrence, après un traitement initial de 3 mois, afin de décider si le traitement doit être poursuivi. Comme ce risque de récurrence dépend globalement de la cause initiale de la TEV et de la persistance de cette cause, il apparaît important de préciser clairement le risque de récurrence qui est associé aux différentes causes de la TEV ainsi que les différents cas dans lesquels une durée de traitement prolongée devrait être considérée.

Alors que les AVK constituaient autrefois le traitement de référence pour la majorité des problèmes de santé qui nécessitent une anticoagulation orale, ceux-ci sont de plus en plus remplacés par les AOD. À ce sujet, les présents travaux soutiennent l'utilisation privilégiée des AOD par rapport à celle des AVK chez les patients où leur utilisation n'est pas contre-indiquée, et ce, autant pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FA que pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences. Ce constat est également applicable aux personnes âgées et aux personnes atteintes d'insuffisance rénale, dont les valeurs de la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) sont supérieures à 30 ml/min. De plus, alors que les HFPM administrées par voie sous-

cutanée constituait le traitement de référence des personnes atteintes d'un cancer et qui développe une TEV, les présents travaux soutiennent aussi une utilisation, avec prudence, de l'apixaban, de l'édoxaban et du rivaroxaban chez ces personnes, cette prudence étant d'ailleurs de mise, surtout en présence d'un cancer gastro-intestinal ou urogénital, en raison d'un risque de saignement potentiellement plus élevé. Toutefois, il y a encore certains problèmes de santé pour lesquels l'utilisation des AOD est contre-indiquée ou sur lesquels il n'y a pas suffisamment de données pour en soutenir l'utilisation, notamment la présence d'une Clcr inférieure à 15 ml/min ou du syndrome des antiphospholipides. Il est important de préciser qu'un traitement par un AVK, bien contrôlé, demeure une option efficace et tout à fait valable pour traiter plusieurs patients et la décision de changer le traitement des patients déjà traités par un AVK pour un AOD devrait faire l'objet d'une discussion avec ces derniers, selon leurs valeurs et leurs préférences. Par ailleurs, la lourdeur du suivi standard, assuré par un professionnel de la santé, des patients traités par une anticoagulothérapie par un AVK peut limiter l'acceptabilité de ce traitement anticoagulant. À ce sujet, les présents travaux soutiennent l'option de l'autosurveillance et de l'autogestion de l'anticoagulothérapie. Bien qu'elles soient au moins aussi efficaces et sécuritaires qu'un suivi standard assuré par un professionnel de la santé, il demeure une certaine incertitude sur la population précise dans laquelle les bénéfices seraient les plus élevés. De plus, ce type de suivi demande un plus grand engagement de la part des patients et une bonne compréhension du traitement anticoagulant. La décision concernant le type de suivi à utiliser devrait donc être partagée par le clinicien et le patient, selon les aptitudes, les valeurs et les préférences de ce dernier.

Enfin, un autre défi important réside dans la réduction du risque de complication hémorragique chez les personnes qui suivent un traitement anticoagulant. Comme ce risque peut être difficile à évaluer, certaines personnes atteintes de FA se voient prescrire une dose réduite d'AOD pour diminuer le risque de saignement, alors qu'elles auraient pu bénéficier de l'efficacité d'une dose complète. Il est donc primordial de mieux outiller les cliniciens pour qu'ils puissent reconnaître les situations où le risque hémorragique que présente un patient nécessite une action particulière. À ce sujet, il a été décidé d'utiliser une approche intégrant plusieurs aspects de l'anticoagulothérapie : premièrement, le rappel des principaux facteurs de risque hémorragique et la mise en valeur, dans le contexte de la FA, des facteurs de risque qui peuvent être modifiés; deuxièmement, le rappel des critères de réduction de dose des AOD, ainsi qu'ils sont définis dans les monographies de produit; troisièmement, la présentation détaillée des principales interactions médicamenteuses, documentées ou suspectées, avec les AOD et la clarification des situations cliniques où le retrait d'un traitement antiplaquettaire ou l'ajout d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) devraient être envisagés.

Conclusions

Les recommandations élaborées dans le cadre de ces travaux permettent de tenir compte des plus récents changements susceptibles d'influencer la pratique québécoise sur l'usage des AOD. En mettant l'accent sur l'anticoagulothérapie orale qui devrait être privilégiée selon différentes populations de patients atteints de FA ou de TEV, et en

rappelant les principaux éléments qui peuvent permettre de limiter les risques de complication hémorragique à la suite de la prise d'un anticoagulant, les outils élaborés devraient permettre de mieux orienter et soutenir la pratique des professionnels de la santé et d'optimiser l'usage des anticoagulants oraux.

SUMMARY – GUIDES AND STANDARDS

Use of direct oral anticoagulants and warfarin in the context of atrial fibrillation and venous thromboembolism

Introduction

Atrial fibrillation (AF) and venous thromboembolism (VTE) are very common in Canada, and since their prevalence increases with age, one can expect an increase in the number of cases in the coming years because of the aging of the population. Anticoagulants constitute the basic treatment for preventing stroke and systemic embolism (SE) in patients with AF and for treating VTE and preventing recurrences. This class of drugs includes vitamin K antagonists (VKAs, or synthetic coumarin derivatives, such as warfarin), which have been used for many years in these patient populations. These drugs have a narrow therapeutic window, and there is wide variability in the intra-individual and inter-individual dose response. Consequently, frequent monitoring of the anticoagulant effect, expressed as the international normalized ratio (INR), is necessary. In the past few years, apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban, direct oral anticoagulants (DOACs) that do not require such monitoring, have appeared on the Canadian market. Furthermore, CoaguChek XS PT TEST[®] test strips, which are used for INR monitoring in patients treated with a VKA, are now covered by the public prescription drug insurance plan (PPDIP). Lastly, in 2016, Health Canada approved idarucizumab, a specific antidote that neutralizes the effect of dabigatran.

Given this substantial increase in DOAC use in Québec in the past few years and the priority the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) accords to the optimal use of these drugs in the "clinical relevance project - optimal use of drugs", INESSS undertook work to create optimal use guides (OUGs) on DOACs and warfarin in patients with AF or VTE.

Methods

These OUGs are based on the best available scientific evidence from systematic reviews (SRs) of primary studies, on pharmacoeconomic analyses and on recommendations in clinical practice guidelines (CPGs). They were enriched with legislative and organizational information specific to Québec and with the experiential knowledge of several Québec experts and clinicians who collaborated in this work. A systematic review was conducted in collaboration with a scientific data specialist in the MEDLINE, EBM Reviews and Embase databases to find CPGs and guidelines, consensus conference reports, pharmacoeconomic analyses, and scientific data on the patient perspective. The literature search was limited to items published in or after January 2016 (in the case of CPGs on the use of DOACs) or January 2012 (in the case of the other publications) in French or English. A grey literature search was conducted as well by consulting, among others, the websites of the Guidelines International Network (G-I-N), the National Guideline Clearinghouse (NGC), the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), France's Haute Autorité de Santé (HAS), the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), the Canadian Cardiovascular Society and Thrombosis Canada. The

bibliographies of the selected publications were examined for other relevant items. In addition, the search engine Google was used to find publications from North American regulatory agencies, including the Food and Drug Administration (FDA) and Health Canada. The official product monographs for the DOACs and warfarin were consulted as well.

Results

The risk of stroke or of VTE recurrence is higher in patients with AF or VTE, respectively. However, using an anticoagulant, which constitutes the basic treatment for these problems, significantly increases the bleeding risk. One of the main challenges in managing AF and VTE is, therefore, to identify patients in whom the benefits of anticoagulation therapy outweigh its risks. This could explain, at least in part, why anticoagulants are underprescribed and why DOACs are underdosed in the context of AF. A few years ago, the Canadian Cardiovascular Society developed the tool called CHADS₂-65, a simplified decision algorithm based on clinically validated criteria that enables clinicians to better identify most of the medical problems for which the benefits of oral anticoagulant therapy outweigh its risks in patients with AF. Used together with the tool called CHA₂DS₂-VASc, which permits a more accurate assessment of patients' thromboembolic risk, it makes the clinician's decision-making as to whether or not to prescribe oral anticoagulation therapy to a patient with AF clearer. The situation with VTE is somewhat different because the benefits of anticoagulation therapy outweigh its risks in all VTE patients. However, the clinician should carefully assess the recurrence risk after an initial treatment of 3 months' duration to decide whether the treatment should be continued. Since the recurrence risk depends overall on the initial cause of the VTE and on the persistence of this cause, it would seem important to clearly identify the recurrence risk associated with the different causes of VTE and the different situations in which prolonged treatment should be considered.

Although VKAs previously constituted the standard of care for most health problems requiring oral anticoagulation therapy, increasingly, they are being replaced with DOACs. In this regard, this report supports the preferential use of DOACs over VKAs in patients in whom their use is not contraindicated, this both for preventing stroke and systemic embolism in patients with AF and for treating VTE and preventing recurrences. This also applies to elderly patients and those with renal failure whose creatinine clearance (Cl_{cr}) is greater than 30 ml/min. Furthermore, although subcutaneously administered LMWHs constituted the standard of care for cancer patients who developed VTE, this report also supports the use — with caution — of apixaban, edoxaban and rivaroxaban in these patients. Caution is, indeed, essential, especially in the presence of gastrointestinal or urogenital cancer because of the potentially higher risk of bleeding. However, there are still certain medical problems for which the use of DOACs is contraindicated or for which there is insufficient data for supporting their use, notably, a Cl_{cr} of less than 15 ml/min and antiphospholipid syndrome. It is important to note that well-controlled VKA therapy is an effective and entirely valid option for treating many patients, and the decision to switch patients on a VKA to a DOAC should be discussed with them, taking into account their values and preferences. Also, the inconvenience of the standard follow-up, provided by a

health professional, of patients on VKA anticoagulation therapy can limit its acceptability. In this regard, this report supports the option of anticoagulation therapy self-monitoring and self-management. Although they are at least as effective and safe as a standard follow-up provided by a health professional, there is some uncertainty regarding the exact population that would derive the greatest benefit. Furthermore, this type of follow-up requires greater patient commitment and a solid understanding of anticoagulation therapy. The decision as to the type of follow-up to be provided should therefore be shared between the clinician and the patient, with the latter's abilities, values and preferences taken into account.

Lastly, another major challenge is to lower the risk of bleeding complications in patients on anticoagulation therapy. Since this risk can be difficult to assess, certain patients with AF are prescribed a reduced DOAC dose to lower the bleeding risk, even though they could benefit from a full dose in terms of efficacy. It is therefore important to better equip clinicians so that they can identify situations where a patient's bleeding risk requires special measures. In this regard, a decision was made to use an approach integrating several aspects of anticoagulation therapy: first, a reminder of the main bleeding risk factors and emphasizing, in the context of AF, the modifiable risk factors; second, a reminder of the DOAC dose reduction criteria as defined in the product monographs; and third, a detailed list of the main documented or suspected drug interactions with DOACs and clarifying the clinical situations where withdrawing antiplatelet therapy or adding a proton pump inhibitor (PPI) should be considered.

Conclusions

The recommendations developed in this report reflect the latest changes that could impact the practice regarding DOAC use in Québec. In emphasizing that oral anticoagulation therapy should be chosen according to different patient populations with AF or VTE, and indicating the primary means of limiting the risk of bleeding complications due to the use of an anticoagulant, the tools developed should make it possible to better guide and support health professionals' practice and thereby optimize the use of oral anticoagulants.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AACODS	<i>authority, accuracy, coverage, objectivity, date, significance</i>
AAS	acide acétylsalicylique
ACMTS/CADTH	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé/ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II
AIT	accident ischémique transitoire
AOD	anticoagulant oral direct
APhC	Association des pharmaciens du Canada
ASC	aire sous la courbe
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AVC	accident vasculaire cérébral
AVK	antagoniste de la vitamine K
BCRP	<i>breast cancer resistance protein</i>
BID	<i>bis in die</i> (deux fois par jour)
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CCP	concentré de complexes prothrombiniques
CHU	centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CISSS	centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
Clcr	clairance de la créatinine
Clcr-e	clairance de la créatinine estimée
CMQ	Collège des médecins du Québec
DIE	<i>diebus</i> (une fois par jour)
DGPPQ	Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité
DGSSMU	Direction générale des services de santé et de médecine universitaire
ECRA	essai comparatif avec répartition aléatoire
EP	embolie pulmonaire
ESC	European Society of Cardiology
FA	fibrillation auriculaire
FANV	fibrillation auriculaire non valvulaire
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)

FRCPC	Fellow of the Royal College of Physicians of Canada
G-I-N	Guidelines International Network
GPC	guide de pratique clinique
gp-P	glycoprotéine-P
GUO	guide d'usage optimal
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
HFPM	héparine de faible poids moléculaire
IMAGe	Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IP SPL	infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne
IPSSA	infirmière praticienne spécialisée en soins aux adultes
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
LSN	limite supérieure de la normale
MADO	Modèle d'aide à la décision d'Ottawa
MPR	<i>medication possession ratio</i>
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux
s. o.	sans objet
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
QID	<i>quater in die</i> (quatre fois par jour)
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
R-AMSTAR	Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews
RNI	rapport normalisé international
RPAM	régime public d'assurance médicaments
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Royaume-Uni)
SSC	Scientific and Standardization Committee
TEV	thromboembolie veineuse
TID	<i>ter in die</i> (trois fois par jour)
TIH	thrombocytopénie induite par l'héparine
TTR	<i>time in therapeutic range</i>
TVP	thrombose veineuse profonde

GLOSSAIRE

Anticoagulants oraux directs

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent, en français, le sigle NACO (nouveaux anticoagulants oraux) ou, en anglais, le sigle NOAC (*new oral anticoagulants* ou *non-vitamin K oral anticoagulants*). Dans le présent document, le sigle AOD (anticoagulants oraux directs) est utilisé pour désigner l'apixaban, le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban dans les résumés de ces publications, pour éviter toute confusion et faciliter la lecture. De même, lorsque l'anglais est présenté, le sigle DOA (*direct oral anticoagulants*) est utilisé.

Apixaban

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Eliquis pour désigner l'apixaban (appellation générique). Dans ce document, le nom « apixaban » est utilisé dans les résumés de ces publications pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

ASC_{0-inf}

Aire sous la courbe couvrant la période de temps de 0 à l'infini. Le degré d'absorption d'une molécule doit être mesuré à l'aide d'échantillons de sang prélevés successivement dans le cadre d'un protocole conçu pour caractériser au moins 80 % de l'aire sous la courbe à l'infini de la concentration plasmatique en fonction du temps [Santé Canada, 2014].

ASC_{0-t}

Aire sous la courbe couvrant la période de temps de 0 à un temps fixe (t).

Aspirin

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Aspirin pour désigner l'acide acétylsalicylique (appellation générique). Dans ce document, le nom « acide acétylsalicylique » et son sigle, AAS, sont utilisés dans les résumés et l'extraction de données de ces publications pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

Autogestion

L'autogestion de l'anticoagulothérapie par AVK implique qu'un patient effectue lui-même, sans avoir à se déplacer dans une clinique médicale, la mesure de son RNI à l'aide d'un coagulomètre et l'ajustement de ses doses de médicament, selon un algorithme prédéfini par un professionnel de la santé [INESSS, 2014a].

Autosurveillance

L'autosurveillance de l'anticoagulothérapie par AVK implique qu'un patient effectue lui-même la mesure de son RNI à l'aide d'un coagulomètre, sans avoir à se déplacer dans une clinique médicale. Celui-ci doit par contre se référer à un professionnel de la santé ou à une clinique d'anticoagulothérapie pour l'ajustement de ses doses de médicament [INESSS, 2014a].

C_{max}

Concentration maximale (ou pic de concentration) observée [Santé Canada, 2012b]

Dabigatran

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Pradaxa ou Pradax pour désigner le dabigatran (appellation générique). Dans ce document, le nom « dabigatran » est utilisé dans les résumés de ces publications pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

Édoxaban

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Lixiana ou Savaysa pour désigner l'édoxaban (appellation générique). Dans ce document, le nom « édoxaban » est utilisé dans les résumés de ces publications pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

Rivaroxaban

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Xarelto pour désigner le rivaroxaban (appellation générique). Dans ce document, le nom « rivaroxaban » est utilisé dans les résumés de ces publications pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

T_{1/2}

Demi-vie du médicament dans le liquide biologique. Ce paramètre correspond au temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa concentration plasmatique diminue de moitié.

T_{max}

Temps pour atteindre la concentration maximale observée, c.-à-d. le temps qui s'écoule entre l'administration du médicament et l'observation de la C_{max} [Santé Canada, 2012a]

Warfarine

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Coumadin pour désigner la warfarine (appellation générique). Dans ce document, le nom « warfarine » est utilisé dans les résumés de ces publications pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

INTRODUCTION

Fibrillation auriculaire et thromboembolie veineuse

La fibrillation auriculaire (FA), la forme d'arythmie cardiaque la plus fréquente, touche environ 350 000 Canadiens; son incidence double tous les 10 ans après l'âge de 55 ans [Fondation des maladies du coeur, 2018]. La FA fait augmenter le risque de formation d'un caillot sanguin au cœur, ce qui peut mener à un accident vasculaire cérébral (AVC) si le caillot se détache et est transporté par le sang vers le cerveau. La FA fait augmenter le risque d'AVC ischémique d'environ 5 fois [Camm *et al.*, 2012] et serait la cause de près de 15 % de tous les AVC, une proportion qui augmenterait au tiers après l'âge de 60 ans [Fondation des maladies du coeur, 2018]. Au Québec, l'incidence, ajustée selon l'âge, de l'AVC chez les personnes de 20 ans et plus était de 266 pour 100 000 personnes en 2015 [ASPC, 2018]. L'AVC peut avoir des conséquences très importantes pouvant aller jusqu'à la mort des patients qui en sont atteints. L'AVC est d'ailleurs la troisième plus importante cause de mortalité au Canada, étant la cause de 6 % de tous les décès [Statistique Canada, 2011].

La thromboembolie veineuse (TEV), qui inclut la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), constitue le trouble cardiovasculaire le plus fréquemment observé, derrière le syndrome coronarien aigu [CanVECTOR, 2018]. La thrombose veineuse résulte d'un caillot sanguin, généralement dans une jambe, qui peut être causé par un flux sanguin ralenti (p. ex. à cause d'un alitement, d'un plâtre ou d'une attelle, d'une déshydratation prononcée ou d'une maladie veineuse préexistante), une lésion de la paroi vasculaire (p. ex. à la suite d'une chirurgie, d'une blessure ou d'une inflammation, mais aussi une modification des veines due à l'âge) ou une tendance plus importante à la coagulation (p. ex. lorsque les facteurs de coagulation se multiplient ou que l'équilibre normal entre la coagulation et la dissolution des caillots est perturbé par certains médicaments) [Medi France, 2015]. Le détachement d'un caillot et son déplacement vers les vaisseaux sanguins du cœur et des poumons peut mener à une EP, soit le blocage d'une artère pulmonaire. L'EP peut avoir des conséquences très graves pour le patient atteint, celle-ci étant d'ailleurs la troisième cause de mortalité d'origine cardiovasculaire [CanVECTOR, 2018]. Parmi les patients atteints TVP, environ un tiers subiront une EP et un tiers subiront une TVP ou une EP récidivante dans les 10 années suivantes [Thrombose Canada, 2018c].

La FA et la TEV sont deux pathologies dont la prévalence augmente avec l'âge [CanVECTOR, 2018; Thrombose Canada, 2018b]. Une augmentation du nombre de cas est donc prévisible au cours des prochaines années en raison du vieillissement de la population.

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants constituent le traitement de base pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FA ainsi que pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences. Parmi cette classe de médicaments, les AVK

(antagonistes de la vitamine K ou dérivés de synthèse de la coumarine tels que la warfarine) sont utilisés depuis de nombreuses années pour ces indications cliniques. Ces médicaments ont une fenêtre thérapeutique étroite et la réponse à la dose montre une grande variabilité intra-individuelle et interindividuelle. La surveillance fréquente de l'effet anticoagulant, exprimé en rapport normalisé international (RNI), est donc nécessaire [Ansell *et al.*, 2008]. D'autres médicaments, appelés anticoagulants oraux directs (AOD), ont été approuvés par Santé Canada et mis sur le marché au cours des dernières années pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de FA ainsi que pour la prévention et le traitement de la TEV (TVP et EP) [APhC, 2018]. Les traitements par ces médicaments ne nécessitent pas une surveillance comme celle que nécessite un traitement par un AVK. Les AOD incluent les anticoagulants suivants, homologués par Santé Canada : le dabigatran et le rivaroxaban, approuvés en 2008, l'apixaban, approuvé en 2012, et l'édoxaban, approuvé en 2017.

La plupart des AOD font partie des médicaments d'exception de la Liste des médicaments de la RAMQ et les indications reconnues pour leur remboursement sont présentées dans le tableau 1.

Contexte de l'amorce des travaux

De 2011 à 2014, des travaux de l'INESSS ont mené à la publication des trois documents suivants sur l'anticoagulothérapie orale chez les personnes atteintes de FA :

- un guide d'usage optimal (GUO) sur l'anticoagulothérapie par le dabigatran [INESSS, 2011b];
- un portrait de l'usage du dabigatran chez les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) [INESSS, 2013a];
- un outil d'aide à la décision quant au choix différentiel de l'anticoagulant dans le traitement de la FA (warfarine, dabigatran, rivaroxaban et apixaban) [INESSS, 2014c].

Depuis, plusieurs changements sont survenus. D'abord, Santé Canada a procédé, en avril 2017, à l'homologation de l'édoxaban, un quatrième AOD. Ensuite, l'indication reconnue pour le remboursement de l'ensemble des AOD par le RPAM a récemment été modifiée pour permettre désormais leur remboursement sans avoir au préalable essayé un AVK (tel que la warfarine ou l'acénocoumarole). Par ailleurs, les bandelettes CoaguChek XS PT TEST^{MC}, utilisées pour suivre le RNI des patients traités par un AVK, sont maintenant remboursées par ce régime. Enfin, Santé Canada a procédé, en 2016, à l'homologation de l'idarucizumab, un antidote spécifique qui neutralise l'effet du dabigatran, un médicament qui a reçu un avis favorable avec condition, mais qui est toujours absent des listes de médicaments fournis en établissement.

Tableau 1 Indications reconnues pour le remboursement des AOD [RAMQ, 2019; RAMQ, 2017a; RAMQ, 2017b]

Indications pertinentes présentées dans l'annexe des médicaments d'exception de la Liste de médicament de la RAMQ
Apixaban (2,5 mg et 5 mg)
<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 fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie (<i>code RAMQ : CV155</i>). • Pour le traitement des personnes atteintes d'une thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) (<i>code RAMQ : CV169</i>). L'autorisation est donnée pour une dose biquotidienne de 10 mg pendant les 7 premiers jours de traitement, suivie d'une dose biquotidienne de 5 mg. La durée maximale de l'autorisation est de 6 mois. • Pour la prévention des récurrences de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) chez les personnes ayant été traitées avec une anticoagulothérapie pendant une période d'au moins 6 mois pour un épisode aigu de thromboembolie veineuse idiopathique (<i>code RAMQ : CV170</i>). La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois et pourra être accordée tous les 12 mois si le médecin considère que les bénéfices escomptés surpassent les risques encourus. L'autorisation est donnée pour une dose biquotidienne de 2,5 mg.
Dabigatran (110 mg et 150 mg)
<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 fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie (<i>code RAMQ : CV155</i>).
Édoxaban (30 mg et 60 mg)
<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 fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie (<i>code RAMQ : CV155</i>). • Pour le traitement des personnes présentant une thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) (<i>code RAMQ : CV239</i>). La durée maximale de l'autorisation est de 12 mois.
Rivaroxaban (15 mg et 20 mg)
<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 fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie (<i>code RAMQ : CV155</i>). • Pour le traitement des personnes présentant une thrombose veineuse profonde (<i>code RAMQ : CV157</i>). Les autorisations sont données à raison d'une dose biquotidienne de 15 mg pendant les 3 premières semaines de traitement, suivie d'une dose quotidienne de 20 mg. La durée maximale de l'autorisation pour le traitement de la thrombose veineuse profonde est de 6 mois. • Pour le traitement des personnes présentant une embolie pulmonaire (<i>code RAMQ : CV165</i>). Ce code donne accès au remboursement d'une dose biquotidienne de 15 mg pendant les 3 premières semaines de traitement, suivie d'une dose quotidienne de 20 mg.

L'usage des AOD est en forte croissance au Québec depuis quelques années. D'ailleurs, en 2016, le rivaroxaban était au 98^e rang des médicaments les plus utilisés et au 18^e rang des médicaments les plus coûteux. Il est également la dénomination commune dont l'augmentation de coût a été la plus importante de 2012 à 2016 : en 2014, les coûts associés à ce médicament étaient d'environ 19 millions de dollars; ils sont passés à près de 33 millions en 2016. L'apixaban et le dabigatran se retrouvaient respectivement au 15^e et 50^e rang des médicaments les plus coûteux (INESSS, donnée non publiée).

Considérant l'ensemble de ces facteurs, l'usage optimal des AOD et de la warfarine a été priorisé par le ministère de la Santé et des services sociaux (MSSS) dans le cadre du « chantier de pertinence clinique – usage optimal des médicaments ».

Objectifs

Le présent projet a pour objectif de favoriser l'usage optimal des AOD et de la warfarine par la production d'outils, tels que des GUO et des outils d'aide à la pratique, et de soutenir les cliniciens dans leur prise de décision relativement aux deux indications suivantes :

- la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV;
- le traitement de la TEV (TVP et EP) et la prévention des récurrences.

1. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour traiter les questions de recherche respecte les normes de qualité de l'INESSS et comprend l'intégration des données issues de plusieurs sources, soit les données scientifiques, bonifiées à l'aide des données contextuelles et expérientielles. Une recherche documentaire a été réalisée pour répondre à chacune des questions de recherche. L'analyse des données provenant de la littérature scientifique et de la littérature grise a été faite dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, à partir des données expérientielles issues de la consultation des parties prenantes et des membres de l'équipe de projet. Les détails de la méthodologie sont présentés ci-dessous.

1.1. Question d'évaluation

La question principale de ce projet était la suivante :

Quelles sont les modalités de bonne pratique concernant l'usage des AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) et de la warfarine pour :

- le traitement de la TVP ou de l'EP et la prévention des récives; et pour
- la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FA non valvulaire (FANV)?

1.2. Questions de recherche

Les questions de recherche ont été élaborées en vue de déterminer les différentes informations nécessaires à l'élaboration des outils cliniques, y compris les GUO. Elles ont été formulées à partir des lectures préliminaires. Les questions portant sur l'efficacité et l'innocuité ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICOTS, soit la population à l'étude (P), l'intervention ou le mode d'intervention (I), les comparateurs (C), les résultats d'intérêt (O, de l'anglais *outcomes*), le temps (T) et le milieu de soins (S, de l'anglais *setting*).

Efficacité

1. Quelle est l'efficacité des AOD, comparativement à celle des AVK, pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les personnes atteintes de FANV, y compris la population générale, les personnes âgées, les personnes atteintes d'insuffisance rénale, les personnes obèses ou qui ont un surplus de poids, les personnes qui ont subi une chirurgie bariatrique et les personnes diabétiques?
2. Quelle est l'efficacité des AOD, comparativement à celle des AVK, ou à celle des héparines de faible poids moléculaires (HFPM) chez les personnes atteintes d'un cancer, pour le traitement de la TEV et la prévention des récives chez les personnes qui en sont atteintes, y compris la population générale, les personnes âgées, les personnes atteintes d'une insuffisance rénale, les personnes obèses ou

qui ont un surplus de poids, les personnes qui ont subi une chirurgie bariatrique et les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides?

3. Quelle est l'efficacité de l'idarucizumab, comparativement à celle d'un placebo ou à l'absence de traitement ou de comparateur, pour la neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran chez les patients dont l'état requiert une neutralisation spécifique rapide de ce médicament?
4. Quelle est l'efficacité de l'autogestion et de l'autosurveillance à l'aide d'un coagulomètre portatif, comparativement à celle d'un suivi par un professionnel de la santé (suivi standard), chez les personnes traitées par une anticoagulothérapie par un AVK pour la prévention des évènements thromboemboliques et de la mortalité?

Les questions 1 à 4 ci-dessus ont fait l'objet de revues systématiques de la littérature (RS), présentées en détail dans un rapport distinct [INESSS, 2019a].

Innocuité

5. Quels sont les effets indésirables majeurs associés à l'usage des AOD, comparativement à ceux associés à l'usage des AVK, chez les personnes atteintes de FANV, y compris la population générale, les personnes âgées, les personnes atteintes d'insuffisance rénale, les personnes obèses ou qui ont un surplus de poids, les personnes qui ont subi une chirurgie bariatrique et les personnes diabétiques?
6. Quels sont les effets indésirables majeurs associés à l'usage des AOD, comparativement à ceux associés à l'usage des AVK, ou à celles des HFPM chez les personnes atteintes d'un cancer, pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences chez les personnes qui en sont atteintes, y compris la population générale, les personnes âgées, les personnes atteintes d'insuffisance rénale, les personnes obèses ou qui ont un surplus de poids, les personnes qui ont subi une chirurgie bariatrique et les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides?
7. Quels sont les effets indésirables majeurs associés à l'usage de l'idarucizumab, comparativement à ceux associés à un placebo ou à l'absence d'un traitement ou de comparateur, chez les personnes dont l'état nécessite une neutralisation spécifique rapide du dabigatran?
8. Quels sont les effets indésirables majeurs associés à l'autogestion et à l'autosurveillance à l'aide d'un coagulomètre portatif, comparativement à ceux associés à un suivi par un professionnel de la santé (suivi standard), chez les personnes traitées par une anticoagulothérapie par un AVK?

Les questions 5 à 8 ci-dessus ont fait l'objet de RS, présentées en détail dans un rapport distinct [INESSS, 2019a].

Aspects pharmacologiques

9. Quels sont les paramètres pharmacocinétiques, tels que la $T_{1/2}$ et le T_{max} , des AOD lorsqu'ils sont administrés à des sujets sains ou à des patients ciblés et comment se comparent-ils entre eux?

10. Quelles sont les interactions médicamenteuses les plus fréquentes à considérer lors de la prise d'un AOD?
11. Quelles sont les autres interactions à considérer (p. ex. avec le millepertuis) lors de la prise d'un AOD?

Aspects cliniques

12. Quelles sont les modalités de bonne pratique clinique de l'administration des AOD et de la warfarine chez les patients adultes en ce qui concerne les aspects suivants :
 - a. les posologies et les conditions particulières à considérer (p. ex. critères de diminution de la dose, critères d'amorce du traitement chez une personne âgée)?
 - b. la durée du traitement?
 - c. la procédure de changement de traitement par la warfarine pour un AOD et vice-versa?
 - d. la procédure d'arrêt temporaire et de reprise des AOD et de la warfarine?
 - e. les paramètres de suivi (cliniques et analytiques) lors de la prise d'un AOD et de la warfarine?
 - f. les contre-indications absolues et relatives?
13. Quelles sont les populations particulières dans lesquelles les AOD ne sont pas recommandées ou qui nécessitent des précautions particulières, par exemple les femmes enceintes, les femmes qui allaitent, les femmes non ménopausées, les personnes âgées ayant une fonction rénale atténuée, les patients obèses ayant subi ou non une chirurgie bariatrique, les patients qui présentent un risque embolique ou hémorragique élevé (p. ex. en utilisant les scores CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASc) et les patients atteints du syndrome des antiphospholipides?
14. Lors de l'administration d'un antidote, par exemple la vitamine K1 pour neutraliser la warfarine et l'idarucizumab pour neutraliser le dabigatran, quelles sont les modalités de bonne pratique clinique concernant les doses, y compris celles administrées aux personnes âgées ou qui présentent une comorbidité?
15. Quelles sont les modalités de bonne pratique clinique concernant l'autosurveillance et l'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK?

Aspects sociaux

16. Concernant les personnes pour qui une anticoagulothérapie est indiquée, quels sont les facteurs qui influencent la prise de décision quant au choix de l'anticoagulant?
17. Concernant les personnes pour qui une anticoagulothérapie par un AVK est indiquée, quels sont les facteurs qui influencent la prise de décision quant au type de suivi (régulier en clinique, autosurveillance ou autogestion) de leur valeur de RNI?
18. Concernant les cliniciens qui traitent des personnes pour qui une anticoagulothérapie est indiquée, quelles sont les informations cliniques jugées les plus importantes dans la prise de décision quant au choix de l'anticoagulant?

Aspects économiques

19. Quel est le ratio coûts-bénéfices de l'utilisation des AOD, comparé à celui de la warfarine, lorsqu'ils sont administrés aux patients adultes, établi à partir des analyses économiques effectuées dans un contexte québécois ou canadien et publiées dans la littérature scientifique?
20. Quels est le ratio coûts-bénéfices de l'autosurveillance ou de l'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK, comparé à celui d'un suivi assuré par un professionnel de la santé, chez les patients adultes, établi à partir des analyses économiques effectuées dans un contexte québécois ou canadien et publiées dans la littérature scientifique?

Aspects pharmacoépidémiologiques

Les questions concernant les aspects pharmacoépidémiologiques ont fait l'objet d'un état des pratiques, présenté en détail dans un rapport distinct [INESSS, 2019b].

Autres aspects contextuels à documenter en cours de projet

En plus de la consultation des différentes parties prenantes (comité consultatif), l'INESSS a réalisé des revues descriptives pour mieux comprendre l'organisation des soins et des services et la pratique en cours au Québec et pour mieux connaître les besoins sur le terrain. Les aspects suivants y ont été documentés :

- les éléments à considérer avant la prise de décision de prescrire un AOD;
- les enjeux organisationnels, les facteurs facilitants et contraignants pour les patients (p. ex. accessibilité clinique, suivi relatif à l'anticoagulothérapie);
- les enjeux reliés à l'autogestion et à l'autosurveillance chez les usagers d'AVK;
- les enjeux organisationnels des soins de santé;
- les antidotes homologués par Santé Canada et qui figurent dans la Liste des médicaments fournis en établissement de la RAMQ;
- les aspects relatifs à l'anticoagulation orale qui nécessitaient des rappels ou d'offrir des formations aux cliniciens non spécialisés;
- la rétroaction sur les habitudes de prescription des AOD et de la warfarine;
- l'acceptabilité de l'intervention proposée;
- l'applicabilité et les effets potentiels de la mise en œuvre.

1.3. Stratégie de recherche d'information

La méthodologie proposée pour traiter les questions de recherche respecte les normes de qualité de l'INESSS et inclut l'intégration de données de plusieurs sources, soit les données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Une recherche documentaire a été réalisée pour répondre à chacune des questions de recherche. L'analyse des données provenant de la littérature scientifique et de la littérature grise a été faite dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, à partir des données

expérientielles, par l'entremise de la consultation des parties prenantes et des membres de l'équipe de projet.

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire) pour répondre aux questions clés de recherche. Cette stratégie est décrite en détail dans l'annexe A.

Pour diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une banque de données, soit PubMed, Embase, Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews) et Cochrane et dans au moins deux registres d'études cliniques en cours, en anglais et en français. Une recherche spécifique a également été effectuée pour repérer les études ou les documents qui n'avaient pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs en utilisant le moteur de recherche Google. Dans le cas où des données pertinentes, relativement à l'analyse, étaient manquantes dans la version publiée, les auteurs de cette publication ont été contactés. La recherche a été limitée à certains types de publications, comme il est mentionné dans le tableau 2.

Une recherche de la littérature grise a été effectuée en consultant les sites Web des agences, des organismes, des associations et des institutions. La liste complète des sites consultés est présentée dans l'annexe A.

Les sites des organismes suivants ont également été consultés : MedEffet Canada, concernant les principaux effets indésirables documentés par les patients, les parents ou les professionnels de la santé concernés; Freedom of Information Act, du Département de la Justice des États-Unis; le Bureau du coroner du Québec, Santé Canada, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et Agrément Canada. Les données extraites de la banque de données MedEffet Canada ont été repérées en utilisant les noms de marques et les noms génériques, pour la période couverte par la banque, soit du 1^{er} janvier 1965 au 31 mars 2017. Les doublons d'effets indésirables répertoriés dans un même rapport ont été retirés et les statistiques du nombre et des pourcentages ont été calculées.

Les avis transmis au ministre à la suite de l'Évaluation des médicaments aux fins d'inscription (EMFI), les listes de médicaments (Établissement et Régime public d'assurance médicaments [RPAM]) publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), l'ordonnance nationale et son protocole médical sur l'anticoagulothérapie (maintien des valeurs du RNI à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique ciblé par le médecin traitant) ont été consultés au début et tout au long des travaux, ainsi que les monographies officielles des AOD, par l'electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (eCPS), homologués par Santé Canada.

Une recherche manuelle a aussi été effectuée pour trouver les différents guides de pratique clinique (GPC) publiés sur l'anticoagulothérapie, plus spécifiquement sur l'utilisation des AOD, depuis 2016. Cette recherche manuelle a été effectuée tout au long du projet, jusqu'à la publication du rapport. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour repérer d'autres documents pertinents.

Pour obtenir un complément d'information sur la prise en charge des femmes enceintes ou qui allaitent, le guide intitulé *Grossesse et allaitement – Guide thérapeutique*, rédigé par Ema Ferreira et ses collaborateurs en 2013, a été consulté [Ferreira *et al.*, 2013]. Ce guide, destiné tant aux professionnels de la santé qu'aux étudiants, est une référence québécoise dans le domaine et présente les modalités de traitement, des données d'innocuité et des précisions sur les risques associés à la prise d'une médication chez la femme qui prévoit une grossesse, qui est enceinte ou qui allaite. Cette information a aussi été complétée en consultant le personnel du centre Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse (IMAGE) du CHU Sainte-Justine. Enfin, les sites Web de Thrombose Canada et de la National Blood Clot Alliance ont été consultés en vue de l'élaboration de l'outil d'aide à la décision partagée sur l'autogestion et l'autosurveillance de l'anticoagulothérapie par un AVK, qui a pour principal objectif d'informer les cliniciens et les patients de l'existence de ces options de suivi ainsi que des avantages et des inconvénients qui s'y rattachent.

Les différentes sources d'information, selon les questions de recherche, sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 Sommaire des sources d'information et des méthodes de synthèse, selon les questions de recherche

QUESTIONS DE RECHERCHE	SOURCES D'INFORMATION		
	Littérature scientifique	Littérature grise non scientifique	Consultation des parties prenantes
Aspects pharmacologiques Pharmacocinétique	ECRA	Monographies, eCPS	s. o.
Aspects pharmacologiques Efficacité des AOD et des antidotes	RS, GPC, ECRA et études de cohorte	Monographies, eCPS	Comité consultatif et Comité d'excellence clinique
Aspects pharmacologiques Innocuité	RS, GPC, ECRA et études de cohorte	Monographies, eCPS, MedEffet Canada, banque de données informatisée du Bureau du coroner du Québec, sites de Santé Canada et de la FDA	Comité consultatif et Comité d'excellence clinique
Aspects pharmacologiques Pharmacodynamie	GPC	Monographies, eCPS	Comité consultatif et Comité d'excellence clinique
Aspects cliniques Facteurs de risque, manifestations cliniques et critères diagnostiques, modalités de pratique	GPC	Monographies, eCPS	Comité consultatif et Comité d'excellence clinique
Aspects cliniques Autogestion et autosurveillance	ECRA, RS, GPC	Document d'information, manuel d'utilisation du système, outils destinés au patient	Comité consultatif et Comité d'excellence clinique
Aspects sociaux et éthiques Qualité de vie	RS ¹	Monographies, eCPS	Comité consultatif et Comité d'excellence clinique
Aspects économiques Ratio coûts-avantages	Études de cohorte et analyses économiques	s. o.	Comité consultatif et Comité d'excellence clinique
Aspects pharmacoépidémiologiques Portrait des utilisateurs	Voir le plan de réalisation du portrait de l'utilisation des AOD et de la warfarine		

¹Au besoin, les études primaires (p. ex. les ECRA et les études observationnelles) ont pu être consultées.

Abréviations : eCPS : electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties; ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire; GPC : guide de pratique clinique; RS : revue systématique

1.4. Sélection des documents issus de la littérature

La sélection a été effectuée de façon indépendante par deux évaluateurs à partir des critères d'inclusion et d'exclusion présentés dans le tableau 3 ci-dessous. Les désaccords ont été réglés en considérant l'avis d'une troisième personne. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse. La recherche des informations manquantes, utiles pour la sélection, a été faite en contactant les auteurs de la publication. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un fichier indiquant la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études est présenté dans l'annexe B.

Tableau 3 Critères d'inclusion et critères d'exclusion des études pour répondre aux questions 9 à 20

Critères d'inclusion – Études scientifiques¹	
POPULATION	<p>Pharmacocinétique, pharmacodynamie Adultes sains ou souffrant de FA ou ayant subi une TEV, un AVC, une embolie systémique ou une EP</p> <p>Manifestations cliniques et critères diagnostiques, modalités de pratique relatives aux AOD et aux antidotes, autogestion, aspects sociaux et aspects économiques Adultes souffrant de FA ou ayant subi une TEV, un AVC, une embolie systémique ou une EP</p> <p>Modalités de pratique dans des populations particulières Adultes souffrant de FA ou ayant subi une TEV, un AVC, une embolie systémique ou une EP, femmes enceintes ou qui allaitent, femmes préménopausées ou ménopausées, personnes âgées, personnes atteintes d'insuffisance rénale</p>
INTERVENTION	Administration d'apixaban, de dabigatran, d'édoxaban ou de rivaroxaban Administration d'un antidote (idarucizumab ou Beriplex ^{MC})
COMPARATEUR	AVK, warfarine ou AAS (pour neutraliser les doses faibles d'AOD pour la prévention à long terme), HFPM (TEV chez un patient atteint d'un cancer actif seulement)
RÉSULTATS D'INTÉRÊT (PARAMÈTRES)	<p>Pharmacocinétique T_{1/2} et T_{max}</p> <p>Modalités de pratique, autogestion et autosurveillance Recommandations sur les modes d'administration, les doses à utiliser, les conditions particulières d'administration, la procédure d'arrêt temporaire, la procédure de changement de traitement, les paramètres de suivi, les interactions avec un ou des médicaments ou tout autre produit</p> <p>Aspects sociaux et aspects économiques Qualité de vie, effets de la prise d'AOD, ratio coûts-bénéfices</p>
Critères d'exclusion – Études scientifiques¹	
POPULATION	Toutes autres populations (p. ex. patients atteints d'une autre pathologie qu'une FA, une TEV, une embolie systémique ou une EP)
INTERVENTION	Autres anticoagulants que les AOD
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Faible et très faible
TYPE DE PUBLICATION	Éditoriaux, mémoires et thèses
DATE DE PUBLICATION	Antérieure à 2016 (seulement celle des GPC sur les AOD)

¹Les critères d'inclusion et d'exclusion varient selon les indications retenues.

1.4.1. Gestion des références

La gestion des références a été faite à l'aide du logiciel bibliographique EndNote. Les publications ont été classées par groupes désignés selon les questions clés ou les résultats d'intérêt. Le fichier EndNote a été enregistré dans un répertoire électronique exclusivement réservé au projet et tenu par les membres de l'équipe de projet.

1.5. Évaluation de la qualité méthodologique des documents

L'évaluation de la qualité méthodologique des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels de la santé. Les outils d'évaluation utilisés sont les suivants :

- la grille AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II) [Brouwers *et al.*, 2010], pour évaluer les documents comportant des lignes directrices;
- la grille CASP – Évaluation économique, pour évaluer les études économiques;
- la grille AACODS (Authority, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date and Significance), pour évaluer la littérature grise.

En tenant compte des résultats obtenus par les deux évaluateurs, les paramètres suivants ont été retenus pour qualifier la qualité méthodologique des documents :

- les GPC devaient permettre d'obtenir un score moyen sur la grille AGREE II de :
 - 75 % ou plus pour être considérés de bonne qualité méthodologique,
 - de 50 % à 74 % pour être considérés de qualité méthodologique moyenne,
 - de 25 % à 49 % pour être considérés de faible qualité méthodologique;
 - de moins de 25 % pour être considérés de très faible qualité méthodologique;
- les études économiques ont été évaluées à l'aide de la grille CASP – Évaluation économique :
 - aucun score n'a été calculé, mais une évaluation globale des études a été présentée.

1.6. Extraction des données

L'extraction des données issues des documents qui présentent des recommandations a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis, qui précisent entre autres l'organisme, les auteurs, l'année de publication, les recommandations, la force, la preuve d'appui, l'argumentaire et les conclusions des auteurs. Ces formulaires ont été testés sur quelques publications pour en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par un deuxième professionnel scientifique. Dans le cas où des données pertinentes, relativement à l'analyse, étaient absentes de la version publiée, les auteurs de cette publication ont été contactés.

Les tableaux d'extraction ont été enregistrés dans un répertoire dont l'accès est réservé aux membres de l'équipe de projet. Ces tableaux ont été présentés aux différentes parties prenantes afin d'alimenter les discussions.

1.6.1. Analyse et synthèse des données issues de la littérature

Les données sur les modalités de pratique (évaluation, démarche diagnostique, prise en charge et suivi) ont été résumées sous la forme d'une synthèse narrative analytique ou comparative. Les recommandations extraites des GPC, des rapports d'évaluation des technologies de santé (ETS), des rapports de panels d'experts, des rapports de consensus d'experts, des rapports de conférence consensuelle, des lignes directrices et des RS, appuyées par le niveau de preuve scientifique et l'argumentaire, ont été extraites dans des tableaux afin de pouvoir les comparer et déterminer les similarités et les différences.

1.7. Repérage des informations contextuelles et du savoir expérientiel

1.7.1. État des pratiques sur l'usage des AOD et de la warfarine chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec

Un état des pratiques sur l'usage des AOD et de la warfarine chez les personnes couvertes par le RPAM a été réalisé, en parallèle du présent projet, pour obtenir des données contextuelles soutenant la réalisation des outils d'aide à la pratique. Les résultats pertinents, relativement à la réalisation du GUO, ont été extraits de cet état des pratiques et sont exposés dans le présent rapport. Pour obtenir plus de détails, consulter le rapport intitulé « Portrait de l'usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine chez les personnes de 18 ans ou plus couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec » [INESSS, 2019b].

1.7.2. Consultations

Les recommandations élaborées par l'INESSS reposent généralement sur les connaissances et les données scientifiques les plus récentes, évaluées par les auteurs des lignes directrices et des RS consultées. Elles ont par la suite été bonifiées par des éléments de contexte législatif et organisationnel propres au Québec et du savoir expérientiel de différents experts et cliniciens québécois. Les données expérientielles peuvent provenir de différentes sources, dont les membres du comité consultatif et du comité d'excellence clinique. Les consultations ont permis de comparer les données scientifiques repérées dans la littérature et celles issues de la pratique clinique. Les données contextuelles ont été mises en lumière lors des discussions avec les membres des deux comités et ont été complétées notamment par l'état des pratiques réalisé.

Un comité consultatif a été mis sur pied pour accompagner l'INESSS dans ses travaux. Le comité consultatif formé dans le contexte du présent projet avait pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS sur la réalisation des GUO et des outils afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Le comité consultatif offrait aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet.

À cette fin, le comité consultatif a dû notamment :

- se prononcer sur les thèmes, les questions clés de recherche et les critères d'inclusion et d'exclusion;
- se prononcer sur les variables et le plan de réalisation du portrait d'usage des AOD et de la warfarine;
- prendre connaissance des résultats de la revue de la littérature;
- fournir de l'information contextuelle et expérientielle;

- contribuer à la détermination des défis d'implantation des recommandations et des messages clés destinés à l'ensemble des acteurs impliqués;
- contribuer à la formulation des recommandations finales;
- se prononcer sur les produits de transfert de connaissances;
- déterminer des indicateurs de suivi.

La composition du comité consultatif en vue de l'élaboration des outils sur les AOD inclut des experts dans les disciplines suivantes :

- la cardiologie;
- l'hématologie;
- la médecine interne;
- la gastroentérologie;
- la neurologie;
- la médecine d'urgence;
- la médecine familiale;
- la pharmacie;
- les soins infirmiers.

Les membres du comité consultatif ont été invités à participer à une série de rencontres afin de partager, dans un premier temps, leur vision des besoins cliniques et, par la suite, ils ont été invités à comparer les informations et les recommandations sélectionnées lors de l'extraction des données scientifiques et à en débattre. Ces échanges ont permis de recueillir les données expérientielles et contextuelles nécessaires à l'élaboration des recommandations et de mettre en perspective les aspects scientifiques, cliniques, sociaux et organisationnels.

Le comité d'excellence clinique (CEC) en usage optimal du médicament a aussi contribué aux travaux en émettant des commentaires et en soulevant des enjeux cliniques et organisationnels. Le CEC avait pour mandat d'assurer la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS. À cette fin, ses membres ont partagé leurs connaissances et leur expertise en appui à l'exercice du cycle d'activités de l'INESSS dans les matières suivantes :

1. Priorisation
 - a. Le CEC a contribué à déterminer les aspects et les questions à examiner, notamment par une veille stratégique.
 - b. Il s'est prononcé périodiquement sur la nécessité de mettre à jour les recommandations existantes.
2. Production
 - c. Le CEC s'est prononcé sur les questions cliniques, de pratique ou d'évaluation à l'amorce d'un projet afin de contribuer à son orientation (cadrage ou plan de réalisation).

- d. Il s'est assuré du respect des méthodes et du processus d'élaboration, et de leur application transparente.
 - e. Il s'est prononcé sur la synthèse des données et sur l'appréciation de la preuve.
 - f. Il a commenté et bonifié la formulation des recommandations en apportant un regard sur leur pertinence et leur applicabilité dans les contextes réels d'implantation.
3. Soutien à l'implantation
- g. Le CEC a soutenu l'élaboration de stratégies et d'outils de transfert de connaissances, de soutien à l'implantation et de suivi des recommandations.
 - h. Il a promu l'adoption et l'implantation des recommandations de l'INESSS dans le réseau.
4. Mesure et évaluation
- i. Le CEC a analysé les variations de pratique et s'est prononcé sur les critères de performance et de suivi proposés dans les recommandations.

Le comité de gouvernance a également été consulté. Ce dernier était composé du président-directeur général de la RAMQ, de la directrice générale de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), du secrétaire du Collège des médecins du Québec (CMQ), du sous-ministre adjoint de la Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité (DGPPQ) du MSSS, du sous-ministre adjoint de la Direction générale des services de santé et de médecine universitaire (DGSSMU) du MSSS ainsi que du président-directeur général de l'INESSS. Son mandat avait une portée stratégique, notamment, pour favoriser la mise en œuvre efficace des recommandations et des mesures à privilégier parmi celles proposées par l'INESSS.

1.7.3. Confidentialité et considérations éthiques

L'anonymisation de toute information de nature personnelle ou médicale recueillie dans les banques de données ou fournie par les membres des comités a été assurée pour protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que des comités étaient également tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS, tout comme chaque collaborateur participant aux travaux, a pris connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

1.7.4. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer à ce projet a dû déclarer les intérêts personnels qui la placent dans une situation susceptible de créer un conflit d'intérêts, qu'il soit de nature commerciale ou financière, relatif à la carrière, relationnels ou autre. Également, toute personne appelée à collaborer à ce projet a dû déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui la placent dans une situation susceptible de créer un

conflit de rôles. Une telle déclaration a été faite à partir du formulaire uniformisé, applicable à l'INESSS.

Les déclarations remplies par les collaborateurs à ce projet ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées.

L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles est divulgué publiquement dans les pages liminaires du présent rapport, par souci de transparence.

1.7.5. Analyse et synthèse des informations contextuelles et des savoirs expérientiels

La contribution des parties prenantes a été documentée en utilisant des fiches d'interaction ainsi que des comptes rendus de réunion consignés dans un espace de travail commun. Les fiches contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants de la rencontre et les précisions sur le suivi qui a été effectué. De plus, les consultations de groupe ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les méthodes de consultation et de délibération privilégiées ainsi que le processus décisionnel ayant mené aux conclusions ont aussi été documentés.

1.8. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve

Relativement à chacun des trois grands thèmes de recherche, soit la FA, la TEV ainsi que l'autogestion et l'autosurveillance, l'ensemble des données a été consigné dans un tableau de preuve distinct : le tableau résumant les énoncés de données scientifiques et les niveaux de preuve a été repris en y ajoutant une synthèse des données contextuelles et expérientielles relatives à chaque question. De plus, chacun des tableaux de preuve a été accompagné d'une synthèse narrative mettant en parallèle les données issues de la recherche, du contexte et de l'expérience en soulignant les éléments de convergence et de divergence.

Relativement à chaque thème de recherche, l'ensemble de la preuve a été analysé selon les cinq critères suivants (voir le tableau I-1 de l'annexe I pour obtenir plus de détails) :

- l'énoncé et le niveau de la preuve scientifique;
- les aspects pharmacologiques, cliniques, sociaux, pharmacoépidémiologiques et organisationnels;
- l'applicabilité de l'intervention;
- l'acceptabilité;
- les effets potentiels de la mise en œuvre.

L'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve a été effectuée par un groupe de travail constitué de parties prenantes pour faciliter l'applicabilité et l'implantation des recommandations. À cette fin, un processus délibératif a permis de structurer l'argumentaire menant aux recommandations formulées par consensus.

1.9. Méthode délibérative et de formulation des recommandations

L'élaboration des recommandations a été réalisée avec le concours du comité consultatif. Ainsi, relativement à chaque thème de recherche, un tableau synthèse a été présenté au comité consultatif et mettait en parallèle 1) les données scientifiques, 2) les données contextuelles, 3) les données expérientielles et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve. Des données contextuelles et expérientielles additionnelles ont été apportées par les membres du comité consultatif au cours des réunions. Cette bonification des données scientifiques par des données contextuelles et expérientielles permet de compenser les biais inhérents à chacune des sources de données et ainsi d'accroître la fiabilité des recommandations [Denzin et Lincoln, 2000].

Les membres du comité ont par la suite échangé à propos de la preuve dans un processus délibératif officieux en vue de formuler des recommandations initiales et de juger de la force de celles-ci. Dans un deuxième temps, les membres du comité se sont prononcés sur les recommandations finales, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Les recommandations retenues sont celles sur lesquelles un consensus entre les experts a été obtenu. Pour être retenue, une recommandation devait être approuvée par au moins 80 % des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou la pertinence d'inclure une recommandation, celle-ci a été retirée, reformulée ou modifiée après la consultation d'avis externes.

Enfin, la formulation finale de chacune des recommandations a été déterminée, à partir des propositions faites au terme de la délibération dans le groupe de travail, et une force lui a été associée, sous la forme du choix du temps du verbe et du niveau de consensus (voir le tableau I-2 de l'annexe I pour obtenir plus de détails).

1.10. Méthode d'élaboration des outils cliniques

Les membres du comité consultatif ont été invités à déterminer les besoins et le type d'outil clinique qui pourrait être utile pour soutenir les professionnels de la santé en première et en deuxième ligne. Par la suite, en considérant les aspects documentés dans le cadre de ces travaux, les grandes sections des outils cliniques ainsi que leur contenu ont été déterminés. À partir des recommandations cliniques élaborées et des informations importantes à diffuser aux cliniciens, lesquelles ont résulté des discussions avec le comité consultatif, des versions préliminaires des outils de transfert de connaissances ont été proposées aux membres du comité consultatif. Ces derniers ont alors été invités à formuler des commentaires et à proposer des modifications selon leur expertise et leur expérience. À la suite de la réception des commentaires, une autre

version des outils a été produite, sur laquelle les membres ont été invités à se prononcer de nouveau. Une fois l'obtention de l'accord des membres à au moins 80 %, les outils ont été présentés aux autres parties prenantes, y compris les lecteurs externes.

L'outil clinique intitulé « Dialogue avec votre patient » a été élaboré à partir du Modèle d'aide à la décision d'Ottawa (MADO) (<https://decisionaid.ohri.ca/francais/methode-dev.html>). Ce modèle propose qu'un choix éclairé soit favorisé à partir d'un processus de décision partagée, où le clinicien et le patient travaillent ensemble pour clarifier : a) les différentes options thérapeutiques disponibles, b) les risques et les bénéfices associés à chacune des options, c) les valeurs et les préférences relatives aux options pour déterminer ce qui est le plus important pour le patient. Par ailleurs, les avantages et les inconvénients qui ont un lien direct avec les risques et les bénéfices de chaque option ont été déterminés à partir de la littérature et des consultations avec les parties prenantes. Ces considérations servent à clarifier les valeurs et les préférences du patient relatives aux différentes options proposées. Enfin, pour vérifier le degré d'assurance du patient relativement à la décision qui a été prise, l'échelle Sure Test, validée en clinique, a été intégrée [Légaré *et al.*, 2010].

1.11. Validation

Le présent rapport ainsi que les outils qui y sont associés ont été soumis à trois lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec, soit Montréal, Québec et Sherbrooke. Le nom et l'affiliation de chacun de ces lecteurs sont présentés dans les pages liminaires du présent document.

De plus, pour s'assurer de la qualité globale des outils de transfert de connaissances, de leur clarté et de la complétude de l'information présentée ainsi que de l'applicabilité des résultats, plusieurs futurs utilisateurs potentiels de différentes régions sociosanitaires du Québec ont été consultés. Un sondage en ligne a été effectué au mois de février 2019 pour recueillir leurs commentaires sur les outils. La liste des participants à ce sondage est présentée dans les pages liminaires du présent document.

Enfin, les différentes associations, fédérations et ordres professionnels pertinentes ont été invités à commenter les outils produits dans le cadre du présent projet. La liste des personnes qui ont agi à titre de représentant est présentée dans les pages liminaires du présent document. Par ailleurs, un avis a été demandé à l'Association des neurologues du Québec, laquelle a identifié un neurologue pour commenter les aspects des GUO portant sur l'amorce d'un traitement anticoagulants chez les personnes qui ont récemment subi un AVC; son nom est présenté dans les pages liminaires du présent document.

Tous les commentaires reçus lors de ces consultations ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final, s'il y avait lieu.

1.12. Mise à jour

L'évaluation de la pertinence de mettre à jour les GUO se fera dans 4 ans, à partir de la date de publication des présentes versions.

2. RÉSULTATS

2.1. Description des études retenues

La recherche d'information scientifique selon la stratégie établie (voir l'annexe A) a permis de repérer 3 528 publications, parmi lesquelles 132 ont été retenues (voir la figure B -1 de l'annexe B). De ces 132 publications, l'information de 54 documents a été extraite et présentée dans le rapport de RS intitulé « Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse » [INESSS, 2019a], alors que l'information de 78 documents a été extraite et abordée dans le présent rapport. Le nombre de publications par sujet est indiqué ci-dessous :

- Analyses coûts-bénéfices : 11
- Perspectives des patients et qualité de vie : 3
- Pharmacocinétique des AOD : 38
- Guides de pratique clinique (GPC) : 26

La liste complète des publications retenues est présentée dans le tableau B-2 de l'annexe B, et celle des publications exclues lors de la deuxième sélection et des raisons d'exclusion, dans le tableau B-3. L'évaluation de la qualité méthodologique des documents cités dans la section des résultats est présentée dans les tableaux C-4 et C-5 de l'annexe C.

2.2. Aspects pharmacologiques

2.2.1. Mécanisme d'action des AOD et de la warfarine

La warfarine ainsi que les quatre AOD n'agissent pas tous au même site d'action dans la cascade d'anticoagulation (voir la figure 1).

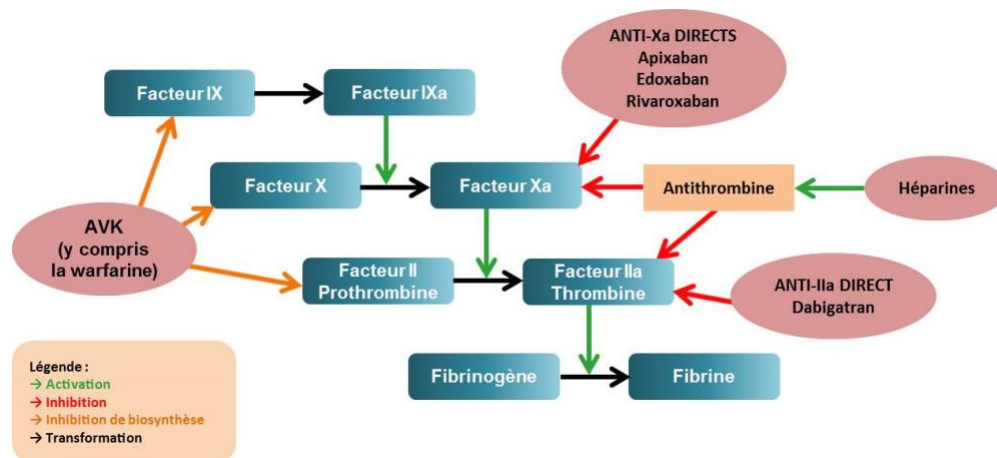
L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs hautement sélectifs, directs et réversibles du facteur Xa (FXa) situé dans la voie commune finale de la cascade de la coagulation. Ils inhibent l'activité du FXa libre et de la prothrombinase. L'inhibition du FXa dans la cascade de la coagulation entraîne une réduction de la production de thrombine, une prolongation du temps de coagulation et une diminution du risque de formation, provoquée ou non, d'un thrombus [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017].

L'étextilate de dabigatran est un promédicament qui, à lui seul, n'exerce pas une activité anticoagulante. À la suite de son administration, l'étextilate de dabigatran est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse catalysée par une estérase dans le plasma et le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct réversible et compétitif de la thrombine. Étant donné que la thrombine permet la conversion du fibrinogène en fibrine dans la cascade de la coagulation, son inhibition prévient la formation d'un thrombus. Le

dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire provoquée par la thrombine [Boehringer Ingelheim, 2016].

Les anticoagulants coumariniques, dont fait partie la warfarine, inhibent la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, qui comprennent les facteurs II, VII, IX et X et les protéines anticoagulantes C et S [Bristol-Myers Squibb, 2017].

Figure 1 Site d'action des anticoagulants oraux et de la warfarine dans la cascade de coagulation



2.2.2. Métabolisation des AOD et de la warfarine

L'apixaban est largement absorbé par l'intestin. Il est un substrat de la glycoprotéine-P (gp-P) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP, sigle de l'anglais *breast cancer resistance protein*) [Alberts *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2010] et est fortement lié aux protéines dans le plasma [Raghavan *et al.*, 2009]. L'apixaban est principalement métabolisé par le CYP3A4 et le CYP3A5 en divers métabolites inactifs, le plus abondant étant l'o-déméthyl-apixaban [Nutescu *et al.*, 2011]. L'apixaban est excrété à environ 27 % par la voie rénale, le reste étant éliminé par la voie fécale dans les sécrétions biliaires [Pfizer Canada, 2018].

De la dose totale d'étxilate de dabigatran ingérée, seulement 6,5 % est biodisponible après la métabolisation de premier passage [Stangier *et al.*, 2007]. Le dabigatran est principalement excrété sous une forme inchangée (85 %) dans les reins par la gp-P, le reste étant glucuronidé et excrété par la voie fécale dans les sécrétions biliaires [Boehringer Ingelheim, 2016; Ebner *et al.*, 2010].

L'absorption intestinale de l'édoxaban est « médiée » par la gp-P [Bathala *et al.*, 2012], la biodisponibilité orale étant de 62 % [Bounameaux et Camm, 2014; Matsushima *et al.*, 2013]. L'édoxaban est excrété de façon partagée entre la voie rénale (50 %, forme inchangée) et la et la voie fécale (50 %, forme biotransformée) [Servier Canada, 2017]. Seule une faible proportion d'édoxaban est métabolisée par les enzymes du cytochrome (moins de 4 %) [Bounameaux et Camm, 2014].

L'absorption et l'excrétion du rivaroxaban à partir de la lumière intestinale et du tubule rénal sont effectuées par l'intermédiaire de la gp-P et de la BCRP [Mueck *et al.*, 2013; Patel *et al.*, 2011]. Les deux tiers de la dose de médicament sont métabolisés par les enzymes CYP; le CYP3A4 (18 %) et le CYP2J2 (14 %) sont les contributeurs les plus significatifs [Patel *et al.*, 2011]. Le rivaroxaban est excrété principalement par la voie rénale (un tiers sous forme inchangée et un tiers sous forme inactive), alors que le dernier tiers du médicament est éliminé par la voie fécale dans les sécrétions biliaires sous une forme inactive [Bayer Inc., 2018].

À la suite de son administration orale, la warfarine est presque entièrement absorbée par l'organisme et les concentrations maximales peuvent généralement être atteintes dans les 4 heures suivant son administration. La vitesse de métabolisation de la warfarine varie considérablement d'un patient à un autre. La warfarine est presque entièrement éliminée par sa métabolisation, dont la vitesse présente une importante variabilité interindividuelle. La métabolisation de la warfarine est principalement effectuée par les enzymes microsomiques hépatiques (cytochrome P450) et ses métabolites sont par la suite excrétés majoritairement dans l'urine (jusqu'à 92 %) et, dans une moindre mesure, dans la bile [Bristol-Myers Squibb, 2017].

2.2.3. Paramètres pharmacocinétiques des AOD et de la warfarine

2.2.3.1. Apixaban

La concentration plasmatique maximale de l'apixaban est observée de 3 à 4 heures après son administration orale; sa demi-vie est d'environ 12 heures, mais elle peut varier de 8,3 à 13,4 heures [Pfizer Canada, 2018].

2.2.3.2. Dabigatran

La concentration plasmatique maximale du dabigatran est observée de 0,5 à 2 heures après son administration orale; sa demi-vie moyenne est de 11 heures lors de l'administration d'une dose unique chez des sujets en santé, mais elle peut varier de 12 à 14 heures lors de l'administration de doses multiples et de 14 à 17 heures chez des patients traités pour prévenir une TEV à la suite d'une arthroplastie de la hanche ou du genou [Boehringer Ingelheim, 2016].

2.2.3.3. Édoxaban

La concentration plasmatique maximale de l'édoxaban est observée de 1 à 2 heures après son administration orale; sa demi-vie varie de 10 à 14 heures [Servier Canada, 2017].

2.2.3.4. Rivaroxaban

La concentration plasmatique maximale du rivaroxaban est observée de 2 à 4 heures après son administration orale; sa demi-vie d'élimination varie de 5 à 9 heures chez de jeunes personnes et de 11 à 13 heures chez des personnes âgées, un écart probablement explicable par une diminution de la fonction rénale avec l'âge [Bayer Inc., 2018].

2.2.3.5. Warfarine

L'effet anticoagulant de la warfarine peut généralement être observé aussi tôt que 24 heures suivant son administration, l'effet maximal pouvant toutefois ne survenir qu'après 72 à 96 heures. La demi-vie de la warfarine est d'environ 20 à 60 heures et la durée d'action d'une seule dose de warfarine (en proportion égale des énantiomères R et S) est de 2 à 5 jours [Bristol-Myers Squibb, 2017].

2.2.4. Interactions médicamenteuses

Comme il est mentionné dans la section 2.2.2 intitulée « Métabolisation des AOD et de la warfarine », la gp-P est largement impliquée dans la métabolisation des AOD. De plus, l'apixaban et le rivaroxaban sont métabolisés par le CYP3A4 pour ensuite être excrétés dans l'urine et les fèces, contrairement à l'édoxaban et au dabigatran, qui sont respectivement peu ou pas métabolisés par le CYP3A4 (moins de 10 % de l'édoxaban) [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Ainsi, une interaction pharmacocinétique peut être observée entre les AOD et certains médicaments qui inhibent ou stimulent la gp-P ou le CYP3A4, causant ainsi une augmentation ou une diminution de la concentration plasmatique des AOD (voir le tableau H-1 de l'annexe H). De plus, étant donné les différences métaboliques mentionnées précédemment, les médicaments qui influent principalement sur l'activité du CYP3A4 pourraient avoir un effet différent sur les quatre AOD à l'étude. Il est d'ailleurs précisé, dans la monographie, qu'aucune interaction n'est prévue entre l'édoxaban et les médicaments qui inhibent ou induisent le CYP3A4 [Servier Canada, 2017].

D'autre part, une interaction pharmacodynamique peut aussi être observée entre les AOD et certains médicaments, c'est-à-dire que l'effet des AOD est modifié sans qu'il y ait de changement dans leur concentration effective.

Les interactions médicamenteuses incluses dans les monographies sont présentées dans le tableau H-1, de même que les données extraites des GPC (voir l'annexe F) et des études primaires (voir les tableaux D-1 à D-3 de l'annexe D) qui incluaient des informations sur les interactions de médicaments administrés en concomitance avec les AOD.

2.2.4.1. Agents anti-infectieux systémiques

Certains antibiotiques oraux, antifongiques azolés ou antiviraux directs peuvent interagir de façon pharmacocinétique avec les AOD.

2.2.4.1.1. Antibiotiques

Les trois antibiotiques oraux suivants sont connus pour avoir un effet important sur la gp-P ou le CYP3A4 : la rifampicine ou rifampine, un inducteur puissant du CYP3A4 et de la gp-P [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018]; la clarithromycine, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la gp-P [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018]; et l'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4 et de la gp-P [Bayer Inc., 2018].

L'administration concomitante des AOD et de la rifampicine devrait donc généralement

être évitée, alors que leur administration concomitante avec la clarithromycine ne nécessite aucune modification de la dose, mais devrait être effectuée avec prudence (apixaban, dabigatran ou rivaroxaban) ou nécessite une réduction de la dose (édoxaban à 30 mg DIE) [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. En ce qui concerne l'érythromycine, aucune information n'a été repérée sur son administration en concomitance avec l'apixaban et le dabigatran. Par contre, l'utilisation concomitante de ce médicament devrait entraîner une réduction de la dose d'édoxaban (à 30 mg DIE), une réduction qui n'est pas nécessaire dans le cas du rivaroxaban chez les personnes dont la fonction rénale est normale [Bayer Inc., 2018; Servier Canada, 2017].

Les données de pharmacocinétique suivantes ont pu être extraites de la littérature.

Clarithromycine

- L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg BID) a multiplié par 1,6 et par 1,3, respectivement, l'aire sous la courbe (ASC) et la C_{max} moyennes de l'apixaban [Pfizer Canada, 2018]; a augmenté l'ASC et la C_{max} du dabigatran d'environ 19 % et 15 %, respectivement [Boehringer Ingelheim, 2016]; et a multiplié par 1,5 et par 1,4 l'ASC moyenne et la C_{max} du rivaroxaban, respectivement [Bayer Inc., 2018; Mueck *et al.*, 2013].

Érythromycine

- L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg QID, pendant 8 jours) et d'une dose unique d'édoxaban (60 mg le jour 7) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de l'édoxaban de 85 % et 68 %, respectivement [Servier Canada, 2017], alors que l'érythromycine (500 mg TID) a multiplié par 1,3 l'ASC et la C_{max} moyennes du rivaroxaban [Bayer Inc., 2018; Mueck *et al.*, 2013]. Ces augmentations des valeurs pharmacocinétiques du rivaroxaban étaient toutefois plus élevées chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale légère (multiplication par 1,8 de l'ASC moyenne et par 1,6 de la C_{max}) ou modérée (multiplication par 2,0 de l'ASC moyenne et par 1,6 de la C_{max}) [Bayer Inc., 2018].

Rifampicine ou rifampine

- L'administration concomitante de rifampicine ou de rifampine (600 mg DIE) a entraîné une diminution l'ASC_{0-∞} et la C_{max} du dabigatran de 67 % et 66 %, respectivement [Boehringer Ingelheim, 2016]; une diminution de 34 % de l'ASC de l'édoxaban, sans aucun effet apparent sur sa C_{max} [Servier Canada, 2017]; et une diminution d'environ 50 % de l'ASC moyenne du rivaroxaban [Bayer Inc., 2018].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessus et confirment la recommandation de prudence qui s'applique lors de l'administration concomitante des AOD et de la clarithromycine ou de l'érythromycine, et ce, malgré la faible augmentation de l'ASC et de la C_{max} du dabigatran en présence de la clarithromycine. Toutefois, concernant cette dernière interaction, ils soulignent que, selon ce qui est indiqué dans la fiche d'utilisation du dabigatran utilisée aux États-Unis, la prudence est surtout requise chez les personnes dont la clairance de la créatinine (Clcr)

est inférieure à 50 ml/min. Ils précisent aussi que la prudence est de mise lorsque l'azithromycine, un inhibiteur modéré de la gp-P et un antibiotique de la même classe que la clarithromycine et l'érythromycine, est utilisé en concomitance avec le dabigatran (surtout requise chez les personnes dont la Clcr est inférieure à 50 ml/min) et avec l'édoxaban pour le traitement de l'EP et de la TVP, dans les conditions testées dans l'étude Hokusai VTE (réduction de la posologie à 30 mg DIE lors d'une administration concomitante de courte durée). Bien qu'il n'y ait aucune donnée disponible sur ce sujet spécifique, les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'avis que l'interaction potentielle entre l'azithromycine et l'apixaban ou le rivaroxaban ne serait pas cliniquement significative. Ils sont aussi d'accord avec la contre-indication de l'utilisation de la rifampicine ou de la rifampine en concomitance avec un AOD, quel qu'il soit.

2.2.4.1.2. Antifongiques azolés

Les antifongiques azolés, en particulier le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole, sont généralement reconnus comme étant de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la gp-P [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018]. L'administration concomitante de l'un de ces quatre médicaments avec l'apixaban est donc contre-indiquée [Pfizer Canada, 2018]. L'administration concomitante du kétoconazole avec le dabigatran est formellement contre-indiquée, alors que dans la monographie, il est mentionné que des interactions entre l'itraconazole et le posaconazole par voie orale et le dabigatran sont possibles [Boehringer Ingelheim, 2016]. L'administration concomitante du kétoconazole, de l'itraconazole ou du posaconazole avec le rivaroxaban est contre-indiquée, parce que les puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la gp-P que sont ces médicaments peuvent accroître de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (2,6 fois plus élevées, en moyenne) [Bayer Inc., 2018]. L'utilisation concomitante de courte durée d'inhibiteurs de la gp-P (tels que le kétoconazole et l'itraconazole) nécessite une réduction de la dose d'édoxaban à 30 mg DIE [Servier Canada, 2017]. Toutefois, dans la monographie du rivaroxaban, il est précisé que le fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A4, a moins d'effet sur l'exposition au rivaroxaban et peut donc être administré en concomitance avec ce dernier [Bayer Inc., 2018].

Les données de pharmacocinétique suivantes ont pu être extraites de la littérature.

Kétoconazole

- L'administration concomitante du kétoconazole (400 mg DIE) a multiplié l'ASC et la C_{max} de l'apixaban par 2 et 1,6, respectivement [Pfizer Canada, 2018; Frost *et al.*, 2015]; a multiplié l'ASC_{0-inf} et la C_{max} du dabigatran par 1,38 à 1,53 et 1,35 à 1,49, respectivement [Boehringer Ingelheim, 2016]; a multiplié l'ASC et la C_{max} de l'édoxaban par 1,87 et 1,89, respectivement [Servier Canada, 2017]; et a multiplié l'ASC moyenne à l'état d'équilibre et la C_{max} moyenne du rivaroxaban par 2,6 et 1,7, respectivement [Bayer Inc., 2018; Mueck *et al.*, 2013].

Fluconazole

- L'administration concomitante du fluconazole (400 mg DIE) a multiplié l'ASC et la C_{max} de rivaroxaban par 1,4 et 1,3, respectivement [Bayer Inc., 2018; Mueck *et al.*, 2013].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessus. Ils précisent toutefois que le voriconazole ne semble pas être un inhibiteur de la gp-P et que l'effet pharmacocinétique sur le dabigatran et le rivaroxaban ne devrait donc pas être aussi important que celui du kétoconazole. Sur ce point, ils proposent donc d'utiliser avec prudence le dabigatran et l'édoxaban en concomitance avec le voriconazole. Ils précisent aussi que le posaconazole serait un substrat plutôt qu'un inhibiteur de la gp-P, ce qui occasionnerait moins d'effet sur la pharmacocinétique du dabigatran et de l'édoxaban, qui sont principalement des substrats de la gp-P et dont l'inhibition forte du CYP3A4 par le posaconazole n'est pas déterminante. À la lumière des données pharmacocinétiques en présence du fluconazole, les pharmaciens membres du comité consultatif suggèrent une utilisation avec prudence du rivaroxaban alors qu'aucune interaction significative, sur le plan clinique, avec les autres AOD ne serait envisagée.

2.2.4.1.3. Antiviraux directs

Parmi les antiviraux directs, les inhibiteurs de la protéase du VIH sont généralement reconnus pour être de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la gp-P. L'utilisation concomitante de l'apixaban et du rivaroxaban avec l'ensemble des molécules de cette classe est donc contre-indiquée [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018]. Cette utilisation avec le dabigatran et l'édoxaban devrait toutefois se faire avec prudence lorsqu'elle est jugée nécessaire [Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016].

Les données de pharmacocinétique suivantes ont pu être extraites de la littérature.

Ritonavir

- L'administration concomitante du ritonavir (600 mg BID) a multiplié l'ASC et la C_{max} moyennes du rivaroxaban par 2,5 et 1,6, respectivement [Bayer Inc., 2018; Mueck *et al.*, 2013].
- Les inhibiteurs de la protéase du VIH peuvent potentiellement accroître de 1,5 à 2 fois l'exposition à l'édoxaban [Servier Canada, 2017].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessus. Compte tenu de l'augmentation potentielle de l'exposition à l'édoxaban pouvant aller jusqu'à 2 fois en présence des inhibiteurs de la protéase du VIH, les pharmaciens membres du comité consultatif proposent d'éviter toute administration concomitante de ces molécules avec l'édoxaban, tout en précisant qu'elles pourraient être utilisées avec prudence si cet usage était jugé nécessaire.

2.2.4.2. Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs

Concernant cette classe de médicaments, étant donné l'effet d'inhibition qu'ils peuvent avoir sur la gp-P, des interactions potentielles avec les immunodépresseurs tels que la cyclosporine et le tacrolimus ont été rapportées dans les monographies. Leur utilisation concomitante avec le dabigatran devrait se faire avec prudence, parce qu'ils pourraient accroître l'exposition systémique au dabigatran, alors qu'une réduction de la dose de l'édoxaban, à 30 mg DIE, est requise dans ces cas [Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016].

Les données de pharmacocinétique suivantes ont pu être extraites de la littérature.

Cyclosporine

- L'administration concomitante de cyclosporine (dose unique de 500 mg,) et d'édoxaban (dose unique de 60 mg) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de l'édoxaban de 73 % et 74 %, respectivement [Servier Canada, 2017].
- L'administration concomitante de cyclosporine (100 mg, 1 fois par jour pendant 3 jours) et d'apixaban (dose unique de 10 mg) a entraîné une augmentation de 43 % de la C_{max} de l'apixaban, sans effet significatif sur son ASC [Bashir *et al.*, 2018].

Tacrolimus

- L'administration concomitante de tacrolimus (5 mg, 1 fois par jour pendant 3 jours) et d'apixaban (dose unique de 10 mg) a entraîné une diminution de 22 % de l'ASC de l'apixaban, sans effet significatif sur sa C_{max} [Bashir *et al.*, 2018].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessus et soulignent que la recommandation de prudence devrait s'appliquer à tous les AOD, surtout vu l'absence de données dans la littérature sur la plupart de ces interactions.

2.2.4.3. Agents antithrombotiques et thrombolytiques

Les médicaments qui ont un effet sur l'hémostase, tels que les agents antiplaquettaires, antithrombotiques ou fibrinolytiques, peuvent interagir de façon pharmacodynamique avec les AOD pour accroître le risque de saignement [Servier Canada, 2017].

2.2.4.3.1. Antiplaquettaires

L'utilisation des AOD en concomitance avec des antiplaquettaires, tels que l'acide acétylsalicylique (AAS) et le clopidogrel, doit se faire avec prudence en raison de l'augmentation du risque d'hémorragie majeure sans apporter un effet bénéfique additionnel sur le risque d'AVC et d'embolie systémique (observations notamment rapportées dans l'étude RE-LY [Boehringer Ingelheim, 2016]. D'ailleurs, une dose réduite de dabigatran (110 mg BID) peut être considérée chez les personnes qui reçoivent un traitement antiplaquettaire concomitant pour diminuer le risque de saignement, en considérant par contre qu'une dose réduite de dabigatran pourrait être moins efficace que la dose normale [Boehringer Ingelheim, 2016]. De plus, l'administration en

concomitance avec le prasugrel et le ticagrélor, deux antiplaquettaires inhibiteurs du récepteur de l'adénosine diphosphate, n'est pas recommandée, parce qu'elle n'a pas fait l'objet d'études [Pfizer Canada, 2018; Boehringer Ingelheim, 2016]. Lorsqu'un AOD est utilisé en combinaison avec l'AAS ou le clopidogrel, l'European Society of Cardiology (ESC) recommande de considérer la dose efficace la plus faible qui a été testée dans les essais cliniques pour la prévention des AVC chez les patients atteints de FA (recommandation de classe IIa, niveau de preuve C) [Valgimigli *et al.*, 2018]. De plus, il est précisé qu'une dose de 15 mg DIE de rivaroxaban peut être utilisée, au lieu de 20 mg DIE, lorsque cet AOD est utilisé en combinaison avec l'AAS ou le clopidogrel (recommandation de classe IIb, niveau de preuve B) [Valgimigli *et al.*, 2018].

Les données de pharmacocinétique suivantes ont pu être extraites de la littérature.

Acide acétylsalicylique (AAS)

- « Aucune interaction manifeste n'a été observée sur le plan pharmacocinétique lorsque l'apixaban était administré en concomitance avec [...] l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique (75 mg et 162 mg, 1 fois par jour) » [Pfizer Canada, 2018]. L'administration concomitante d'AAS et d'étéxilate de dabigatran (150 mg BID) peut faire augmenter le risque de saignements tous types confondus de 12 % à 18 % à une dose de 81 mg d'AAS et de 24 % à une dose de 325 mg d'AAS [Boehringer Ingelheim, 2016]. L'administration concomitante d'une forte dose d'AAS (325 mg) a entraîné des augmentations de la C_{max} et de l'ASC de l'édoxaban à l'état d'équilibre de 35 % et 32 %, respectivement. Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée chez des personnes en bonne santé qui avaient reçu 500 mg d'AAS, 24 heures avant l'administration de doses uniques de 15 mg de rivaroxaban et de 100 mg d'AAS [Bayer Inc., 2018; Kubitzka *et al.*, 2006].

Clopidogrel

- « Aucune interaction manifeste n'a été observée sur le plan pharmacocinétique lorsque l'apixaban était administré en concomitance avec le clopidogrel (75 mg, 1 fois par jour) ou avec l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique (75 mg et 162 mg, 1 fois par jour) » [Pfizer Canada, 2018]. L'administration concomitante d'une dose d'attaque de clopidogrel (300 mg ou 600 mg) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} du dabigatran à l'état d'équilibre de 32 % à 35 % et de 43 % à 69 %, respectivement [Boehringer Ingelheim, 2016; Härter *et al.*, 2013]. L'effet du clopidogrel sur la pharmacocinétique du dabigatran était toutefois minime lors d'une administration concomitante de clopidogrel (300 mg DIE le jour 1, suivi de 75 mg DIE) avec le dabigatran (150 mg BID, les jours 3 à 5) [Härter *et al.*, 2013]. L'administration concomitante de clopidogrel (300 mg DIE le jour 1, suivi d'une dose unique de 75 mg le jour 2) et de rivaroxaban (dose unique de 15 mg le jour 2) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du rivaroxaban [Bayer Inc., 2018; Kubitzka *et al.*, 2012].

Prasugrel

- « On n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique d'importance clinique lorsque l'apixaban (5 mg, 2 fois par jour) a été administré en concomitance avec le prasugrel (60 mg, puis 10 mg, 1 fois par jour) » [Pfizer Canada, 2018].

Ticagrélol

- Aucune interaction pharmacocinétique d'importance clinique n'a été observée lorsque l'apixaban (5 mg BID) a été administré en concomitance avec le prasugrel (dose unique de 60 mg, puis 10 mg DIE) [Pfizer Canada, 2018]. L'administration concomitante de ticagrélol (dose unique de 180 mg) a fait augmenter l'ASC et la C_{\max} du dabigatran de 27 % à 49 % et de 24 % à 65 %, respectivement [Boehringer Ingelheim, 2016].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessus et confirment que l'utilisation du prasugrel ou du ticagrélol en concomitance avec tout AOD devrait être contre-indiquée. Ils confirment aussi la recommandation de prudence qui doit être appliquée lorsqu'il est nécessaire d'opter pour un traitement concomitant avec un AOD et l'AAS ou le clopidogrel.

2.2.4.3.2. Autres antithrombotiques

Il n'est pas recommandé d'utiliser les AOD en concomitance avec les HFPM, l'héparine non fractionnée – sauf lorsque cette dernière est utilisée aux doses indiquées pour maintenir la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel –, les dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux, ou d'autres anticoagulants oraux, dont les AOD ou la warfarine – sauf lors du changement d'un traitement anticoagulant pour un autre [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec cette information et confirment que l'utilisation concomitante des AOD avec les HFPM, les héparines et leurs dérivés ou avec d'autres anticoagulants, tels que la bivalirudine ou l'argatroban, devrait être contre-indiquée.

2.2.4.4. Appareil digestif

Les médicaments qui modifient le pH gastrique peuvent influencer principalement l'absorption du dabigatran, qui nécessite un pH acide pour être libéré de sa capsule. Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessous. Ils soulignent par ailleurs que, dans l'état actuel des connaissances, un changement de pH gastrique ne devrait avoir aucun effet clinique significatif sur les AOD, à l'exception du dabigatran. Donc, même en l'absence de données pharmacocinétiques, la recommandation de prudence devrait s'appliquer uniquement au dabigatran, et ce, relativement à l'administration en concomitance avec tout médicament pouvant faire augmenter le pH gastrique.

2.2.4.4.1. Antiacides

Les antiacides tels que le bicarbonate de soude, les composés d'aluminium, les composés de calcium ou de magnésium, ou leur association, font augmenter le pH gastrique et peuvent causer une diminution de l'effet clinique du dabigatran. Il est donc recommandé d'administrer le dabigatran au moins 2 heures avant la prise d'un antiacide [Boehringer Ingelheim, 2016].

2.2.4.4.2. Antagonistes des récepteurs histaminiques H₂

Les antagonistes des récepteurs histaminiques H₂ sont notamment utilisés dans le traitement du reflux gastro-œsophagien en raison de leur capacité à réduire l'acidité gastrique. Comme c'est le cas de tout médicament qui fait augmenter le pH gastrique, les médicaments de ce groupe pourraient faire diminuer l'effet clinique du dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]. L'administration concomitante de la famotidine (à 40 mg) et de l'apixaban (à 10 mg) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'apixaban et il n'est donc pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban lorsque ces deux médicaments sont administrés en concomitance [Pfizer Canada, 2018]. Ces données indiquent également que les changements dans le pH gastrique ou l'administration concomitante d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques ne sont pas susceptibles de modifier la pharmacocinétique de l'apixaban [Pfizer Canada, 2018]. Malgré les effets pharmacocinétiques de l'ésoméprazole sur l'édoxaban, aucune modification de la dose n'est nécessaire lors d'une administration concomitante de ces deux médicaments [Servier Canada, 2017].

2.2.4.4.3. Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont aussi utilisés pour réduire l'acidité gastrique et sont notamment utilisés dans le traitement des brûlures et des ulcères d'estomac. Comme c'est le cas de tout médicament qui fait augmenter le pH gastrique, les médicaments de ce groupe pourraient faire diminuer l'effet clinique du dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]. D'ailleurs, lorsque l'ésoméprazole, le rabéprazole ou le lansoprazole sont administrés en concomitance avec le dabigatran, la biodisponibilité du dabigatran peut être diminuée [Kuwayama *et al.*, 2017].

Les données de pharmacocinétique suivantes ont pu être extraites de la littérature.

Ésoméprazole

- L'administration concomitante d'ésoméprazole (40 mg DIE pendant 5 jours) et d'édoxaban (dose unique de 60 mg le jour 5) n'a eu aucun effet sur l'ASC de l'édoxaban, mais elle a entraîné une diminution de la C_{max} d'environ 33 % [Servier Canada, 2017].

Oméprazole

- L'administration concomitante d'oméprazole et de rivaroxaban n'a pas modifié la pharmacocinétique et la biodisponibilité du rivaroxaban [Bayer Inc., 2018; Moore *et al.*, 2011].

Pantoprazole

- L'administration concomitante du pantoprazole (40 mg BID) et du dabigatran (150 mg le jour 3) a entraîné une diminution de l'ASC du dabigatran d'environ 30 % [Boehringer Ingelheim, 2016; Stangier *et al.*, 2005]. Lorsque l'administration concomitante du pantoprazole (40 mg BID) et du dabigatran (150 mg BID) était poursuivie pendant une période de 7 jours, une diminution de l'ASC du dabigatran de 18 % était observée chez des personnes âgées de 65 ans et plus [Stangier *et al.*, 2008].

2.2.4.5. Système cardiovasculaire

Certains médicaments utilisés pour le traitement des maladies cardiovasculaires, notamment certains antiarythmiques, bloqueurs sélectifs de canaux calciques, bêtabloquants, glycosides cardiaques et hypolipémiants, peuvent influencer la pharmacocinétique des AOD par un effet sur la gp-P ou le CYP3A4.

2.2.4.5.1. Antiarythmiques

Parmi les antiarythmiques, la quinidine, l'amiodarone et le dronédarone sont généralement reconnus pour être des inhibiteurs modérés de la gp-P [Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Ces trois médicaments devraient donc être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec l'apixaban, une réduction de la dose n'étant toutefois pas nécessaire dans ce cas [Pfizer Canada, 2018]. La même recommandation vise également l'administration du dabigatran en concomitance avec l'amiodarone ou la quinidine, mais il est spécifié que chez les patients atteints de FA, le dabigatran devrait être administré au moins 2 heures avant la prise de quinidine pour réduire le risque d'interaction [Boehringer Ingelheim, 2016]. Par ailleurs, « le dabigatran ne devrait pas être administré avec le dronédarone en raison de l'augmentation du risque de saignement » [Boehringer Ingelheim, 2016]. Dans le cas de l'édoxaban, son administration en concomitance avec le dronédarone et la quinidine nécessite une réduction de la dose d'édoxaban à 30 mg DIE, contrairement à l'amiodarone, qui ne nécessite aucun ajustement de la dose, mais dont l'utilisation concomitante doit être faite avec prudence [Servier Canada, 2017]. Enfin, il est précisé dans la monographie du rivaroxaban qu'une augmentation cliniquement non significative des concentrations plasmatiques de rivaroxaban est attendue lors d'une administration en concomitance avec des médicaments qui produisent une forte inhibition de seulement une des voies d'élimination du rivaroxaban, soit le CYP3A4 ou la gp-P [Bayer Inc., 2018].

Les données de pharmacocinétique suivantes ont pu être extraites de la littérature.

Amiodarone

- Il est attendu que l'amiodarone devrait avoir un effet comparable à celui du diltiazem (360 mg DIE), un inhibiteur modéré de la CYP3A4 et un inhibiteur faible de la P-gp, qui a multiplié l'ASC et la C_{max} moyennes de l'apixaban par 1,4 et 1,3, respectivement [Pfizer Canada, 2018]. L'administration concomitante d'amiodarone (dose unique de 600 mg) et de dabigatran a fait augmenter l'ASC et la C_{max} du

dabigatran de 60 % et 50 %, respectivement [Boehringer Ingelheim, 2016]. L'administration concomitante d'amiodarone (400 mg DIE, pendant 4 jours) et d'édoxaban (dose unique de 60 mg le jour 4) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de l'édoxaban d'environ 40 % et 66 %, respectivement [Servier Canada, 2017; Mendell *et al.*, 2013]. Les hémorragies majeures n'ont pas semblé survenir plus fréquemment chez les patients traités par l'amiodarone et le rivaroxaban en concomitance, au cours de l'essai clinique ROCKET AF [Bayer Inc., 2018].

Dronédarone

- Il est attendu que le dronédarone devrait avoir un effet comparable à celui du diltiazem (360 mg DIE), un inhibiteur modéré de la CYP3A4 et un inhibiteur faible de la P-gp, qui a multiplié l'ASC et la C_{max} moyennes de l'apixaban par 1,4 et 1,3, respectivement [Pfizer Canada, 2018]. L'administration concomitante de dronédarone (dose unique ou doses multiples de 400 mg,) a fait augmenter l'ASC_{0-inf} totale et la C_{max} du dabigatran de 114 % à 136 % et de 87 % à 125 %, respectivement. Lorsque le dronédarone est administré 2 heures après l'administration du dabigatran, l'ASC_{0-inf} et la C_{max} du dabigatran ont augmenté de 30 % et 60 %, respectivement [Boehringer Ingelheim, 2016]. L'administration concomitante du dronédarone (400 mg BID pendant 7 jours) et de l'édoxaban (dose unique de 60 mg le jour 5) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de l'édoxaban de 85 % et 46 %, respectivement [Servier Canada, 2017; Mendell *et al.*, 2013].

Quinidine

- « L'exposition au dabigatran chez les sujets en santé a augmenté de 53 % avec l'administration concomitante de quinidine » [Boehringer Ingelheim, 2016]. L'administration concomitante de quinidine (300 mg, DIE le jour 1 et le jour 4 et TID le jour 2 et le jour 3) et d'édoxaban (dose unique de 60 mg, le jour 3) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de l'édoxaban de 77 % et 85 %, respectivement. L'édoxaban n'a eu aucun effet sur la C_{max} et l'ASC de la quinidine [Servier Canada, 2017]. L'administration concomitante de quinidine (dose unique de 300 mg) a entraîné une augmentation de la C_{max} , de l'ASC_{0-t} et de l'ASC_{0-inf} de l'édoxaban de 74,9 %, 72,1 % et 63,3 %, respectivement [Mendell *et al.*, 2013].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessus. Cependant, ils ajoutent qu'en l'absence de données pharmacocinétiques sur le rivaroxaban administré en concomitance avec la quinidine ou le dronédarone, une certaine prudence s'impose.

2.2.4.5.2. Bloqueurs sélectifs de canaux calciques

Parmi les médicaments de ce groupe, le diltiazem est généralement reconnu pour être un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur faible de la gp-P, alors que le vérapamil est généralement reconnu pour être un inhibiteur de la gp-P [Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. L'administration concomitante de

vérapamil et de dabigatran devrait être évitée en tout temps. Par contre, lorsque ce traitement est nécessaire, le dabigatran devrait être administré, sans ajustement de la dose et avec prudence, au moins 2 heures avant l'administration du vérapamil, pour réduire le risque d'interaction [Boehringer Ingelheim, 2016]. L'administration du vérapamil devrait aussi être faite avec prudence et sans ajustement de la dose de l'édoxaban, tout comme l'administration concomitante du diltiazem et de l'apixaban [Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017].

Les données de pharmacocinétique suivantes ont pu être extraites de la littérature.

Diltiazem

- L'administration concomitante du diltiazem (360 mg DIE) et de l'apixaban a multiplié l'ASC et la C_{max} moyennes de l'apixaban par 1,4 et 1,3, respectivement [Pfizer Canada, 2018; Frost *et al.*, 2015].

Vérapamil

- L'administration concomitante du vérapamil (120 mg BID ou 240 mg DIE) et du dabigatran (150 mg DIE) a entraîné une augmentation variable de l'ASC (de 20 % à 150 %) et de la C_{max} (de 10 % à 180 %) du dabigatran, selon le moment de l'administration et la préparation de vérapamil utilisée [Boehringer Ingelheim, 2016]. L'administration concomitante du vérapamil (240 mg DIE pendant 11 jours) et de l'édoxaban (dose unique de 60 mg le jour 10) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de l'édoxaban d'environ 50 %. À l'inverse, l'édoxaban a réduit l'ASC et la C_{max} du vérapamil de 16 % et 14 % [Servier Canada, 2017; Mendell *et al.*, 2013].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessus et confirment la recommandation de prudence qui vise l'administration des AOD en concomitance avec le diltiazem ou le vérapamil, même en l'absence de données sur la plupart de ces interactions.

2.2.4.5.3. Bêtabloquants

Parmi ce groupe de médicaments, l'aténolol pourrait moduler la pharmacocinétique de certains AOD par son effet potentiel sur l'acidité gastrique. L'administration concomitante d'apixaban et d'aténolol n'a toutefois entraîné qu'une faible diminution de l'ASC et de la C_{max} moyennes de l'apixaban de 15 % et 18 %, respectivement, un effet pharmacocinétique qui n'est pas jugé cliniquement significatif [Pfizer Canada, 2018]. Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec cette information et confirment l'effet peu significatif de l'aténolol sur la pharmacocinétique des AOD. De plus, ils ajoutent que dans l'état actuel des connaissances, il est peu probable que les autres bêtabloquants offerts sur le marché puissent avoir un effet significatif sur la pharmacocinétique des AOD.

2.2.4.5.4. Glycosides cardiaques

La digoxine est un substrat de la gp-P. Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a toutefois été observée entre ce médicament et les quatre AOD à l'étude et aucun

ajustement de dose n'est nécessaire lors d'une administration concomitante de ces médicaments [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016].

Les données de pharmacocinétique suivantes ont pu être extraites de la littérature.

Digoxine

- L'administration concomitante de digoxine (0,25 mg DIE) et d'apixaban (20 mg DIE) n'a modifié ni l'ASC ni la C_{max} de la digoxine [Pfizer Canada, 2018; Frost *et al.*, 2017]. Aucun effet significatif de la digoxine sur la C_{max} et l'ASC de l'édoxaban n'a été observé [Mendell *et al.*, 2013]. Toutefois, l'administration concomitante d'édoxaban et de digoxine a mené à une augmentation de 28 % de la C_{max} de la digoxine, sans effet sur son ASC [Servier Canada, 2017]. Lorsque le dabigatran est administré en concomitance avec la digoxine, son absorption et son élimination ne sont pas modifiées. La C_{max} est de 167 ± 72 ng/ml sans la digoxine et de 166 ± 47 ng/ml en présence de digoxine. L'ASC_{0-T} ne varie pas non plus; elle est de $1\ 120 \pm 469$ ng/ml/heure sans la digoxine et de $1\ 070 \pm 288$ ng/ml/heure en présence de digoxine. De plus, la médiane du T_{max} est de 2,00 heures (étendue : 1,00-3,02) sans la digoxine et de 1,97 heure (étendue : 1,00-3,00) en présence de digoxine, tandis que la $t_{1/2}$ est de $11,2 \pm 2,6$ heures sans digoxine et de $11,8 \pm 2,6$ heures en présence de digoxine [Stangier *et al.*, 2012].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessus et confirment l'effet peu significatif de la digoxine sur la pharmacocinétique des AOD, en précisant toutefois qu'une certaine prudence devrait s'appliquer à l'utilisation de l'édoxaban en raison de l'augmentation significative de la C_{max} de la digoxine, et non en raison de l'effet sur l'édoxaban.

2.2.4.5.5. Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

Certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, notamment l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine, sont métabolisés par le CYP3A4 et pourraient aussi avoir un effet inhibiteur de la gp-P [APhC, 2015; Holtzman *et al.*, 2006]. Une faible interaction pharmacocinétique a été observée entre l'atorvastatine et l'édoxaban ou le dabigatran. Il est d'ailleurs recommandé, dans la monographie de l'édoxaban, d'utiliser avec prudence l'atorvastatine lors d'un traitement en concomitance avec l'édoxaban, en tenant compte des caractéristiques de chaque patient [Servier Canada, 2017]. Toutefois, aucun ajustement de la dose d'édoxaban ou de la dose de dabigatran n'est recommandé dans ce cas [Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. En ce qui concerne le rivaroxaban, aucune interaction pharmacocinétique avec l'atorvastatine n'a été observée avec cet AOD, et aucune information sur l'interaction pharmacocinétique de l'apixaban avec l'atorvastatine n'a pu être trouvée dans la littérature [Bayer Inc., 2018].

Les données de pharmacocinétique suivantes ont pu être extraites de la littérature.

Atorvastatine

- L'administration concomitante d'atorvastatine (80 mg DIE pendant 8 jours) et d'édoxaban (dose unique de 60 mg le jour 7) a réduit de 15 % la C_{max} ou l'ASC de l'édoxaban [Servier Canada, 2017]. Cet effet n'est toutefois pas statistiquement significatif [Mendell *et al.*, 2013].
- Une diminution de 20 % de la concentration de dabigatran a été observée en présence d'une administration concomitante d'atorvastatine [Boehringer Ingelheim, 2016].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont généralement d'accord avec l'information présentée ci-dessus. Cependant, ils précisent que l'effet observé concernant l'atorvastatine est très faible comparé à d'autres interactions en raison desquelles la prudence est de mise. Ils ajoutent que l'interaction entre les AOD et la lovastatine ou la simvastatine, même en l'absence de données, ne devrait pas être considérée comme étant cliniquement significative, tout comme l'interaction entre les AOD et l'atorvastatine.

2.2.4.6. Système musculosquelettique

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont un effet sur l'hémostase et peuvent faire augmenter le risque d'hémorragie. Une interaction pharmacodynamique est donc possible entre un AOD et un AINS. La prudence est donc recommandée lors d'une administration concomitante de ces médicaments, surtout les AINS, dont la demi-vie est de plus de 12 heures [Boehringer Ingelheim, 2016]) [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017]. Aucun ajustement de dose n'est toutefois recommandé dans ces cas, mais il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de saignement [Bayer Inc., 2018; Boehringer Ingelheim, 2016]. De plus, l'utilisation à long terme d'édoxaban et d'un AINS n'est pas recommandée [Servier Canada, 2017].

Diclofénac

- Aucun effet pharmacocinétique résultant de l'administration concomitante de diclofénac et d'édoxaban de dabigatran n'a été observé. De plus, l'administration d'AINS à des fins d'analgésie périopératoire de courte durée n'a été associée à aucune augmentation du risque de saignement lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec l'édoxaban de dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016].

Naproxène

- L'administration concomitante de naproxène (dose unique de 500 mg), un médicament qui inhibe la P-gp, a multiplié l'ASC et la C_{max} moyennes de l'apixaban par 1,5 et 1,6, respectivement. L'apixaban n'a pas eu d'effet sur l'ASC et la C_{max} du naproxène [Pfizer Canada, 2018].
- Aucun effet pharmacocinétique résultant de l'administration concomitante de naproxène et de rivaroxaban n'a été observé. De plus, aucune prolongation significative du temps de saignement n'a été observée chez des sujets en bonne

santé qui avaient reçu 500 mg de naproxène 24 heures avant l'administration de doses uniques de 15 mg de rivaroxaban et de 500 mg de naproxène [Bayer Inc., 2018].

- Aucun effet sur la C_{max} et l'ASC résultant de l'administration concomitante de naproxène et d'édoxaban n'a été observé [Servier Canada, 2017; Mendell *et al.*, 2013]. Le temps de saignement a toutefois été prolongé, comparativement à celui associé à chacun des médicaments administrés seuls [Servier Canada, 2017]. De plus, une augmentation des saignements d'importance clinique a été observée lors de l'administration concomitante d'AINS et d'édoxaban dans le cadre des études cliniques [Servier Canada, 2017].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessus et confirment que l'administration concomitante d'un AOD et de tout médicament faisant partie de la classe des AINS devrait être faite avec prudence, même en l'absence d'effet pharmacocinétique.

2.2.4.7. Système nerveux

Une interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique entre les AOD et certains médicaments utilisés pour le traitement des maladies du système nerveux, notamment certains antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), et certains antiépileptiques, est possible.

2.2.4.7.1. Antidépresseurs

Les ISRS et les IRSN ont un effet sur l'hémostase et peuvent faire augmenter le risque de saignement [Bayer Inc., 2018; Boehringer Ingelheim, 2016]. Une interaction pharmacodynamique entre les AOD et cette classe de médicaments est donc possible et la prudence est conseillée lors d'une administration concomitante de ces médicaments [Bayer Inc., 2018; Boehringer Ingelheim, 2016].

ISRS et IRSN

- Les taux d'hémorragie majeure et d'hémorragie non majeure cliniquement significatives rapportés chez les patients qui prenaient aussi des ISRS ou des IRSN au cours du programme de développement clinique du rivaroxaban étaient plus élevés [Bayer Inc., 2018].
- Chez les patients atteints de FA qui recevaient de l'étextilate de dabigatran (110 mg BID et 150 mg BID), l'utilisation d'ISRS et d'IRSN a fait augmenter le risque de saignement d'environ 50 % à 100 % ou d'environ 100 %, respectivement [Boehringer Ingelheim, 2016].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessus et ajoutent que la vilazodone, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques, et la vortioxétine, un antidépresseur multimodal, sont toutes deux susceptibles de produire une interaction pharmacodynamique avec un AOD en augmentant le risque de saignement, et que la

prudence est de mise lors d'une administration concomitante d'un AOD et de l'une de ces molécules.

2.2.4.7.2. Antiépileptiques

Certains antiépileptiques, tels que la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, sont des inducteurs puissants à la fois du CYP3A4 et de la gp-P et peuvent entraîner une réduction importante de la concentration plasmatique des AOD [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. L'utilisation concomitante de l'un de ces médicaments et d'un AOD devrait donc généralement être évitée, parce qu'elle pourrait faire diminuer l'efficacité du traitement [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec cette information et confirment que l'utilisation concomitante des AOD et de ces molécules devrait être contre-indiquée. De plus, ils ajoutent que l'utilisation concomitante d'un AOD avec la primidone, un antiépileptique dont le métabolite principal est le phénobarbital [AA Pharma, 2015], devrait aussi être contre-indiquée, vu l'effet du phénobarbital documenté plus haut.

2.2.4.7.3. Hypnotiques et sédatifs

Le midazolam est un substrat du CYP3A4 et pourrait donc interagir de façon pharmacocinétique avec les AOD qui sont métabolisés par cette isoenzyme, soit l'apixaban et le rivaroxaban [Bayer Inc., 2018]. Aucune interaction pharmacocinétique n'a toutefois été observée entre le rivaroxaban et le midazolam [Bayer Inc., 2018].

Midazolam

- Lors de l'administration concomitante du midazolam et du rivaroxaban (à 10 mg, 15 mg ou 20 mg DIE), aucun effet significatif n'a été observé sur la C_{max} et les ASC du rivaroxaban [Mueck *et al.*, 2013].

Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec cette information, mais ils soulignent que cette interaction est rare dans le contexte de soins de première ligne. En effet, le midazolam est une benzodiazépine qui est seulement utilisée en contexte hospitalier dans des situations où les AOD ne sont généralement pas utilisés ou sont déjà remplacés par un autre anticoagulant, particulièrement dans un contexte de sédation préintervention ou chez un patient intubé. De plus, l'interaction des AOD avec une dose préintervention de midazolam ne serait pas significative.

2.2.4.8. Autres

Le millepertuis est un inducteur puissant du CYP3A4 et de la gp-P et l'emploi concomitant d'un AOD et du millepertuis pourrait donc occasionner une baisse de la concentration plasmatique des AOD. Il est généralement recommandé d'éviter l'utilisation concomitante d'un AOD et d'un puissant inducteur du CYP3A4 et de la gp-P [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Boehringer Ingelheim, 2016]. Les pharmaciens membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessus et la contre-indication de l'utilisation concomitante d'un AOD et du millepertuis.

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur modéré du CYP3A4 [Bailey *et al.*, 1998]. La consommation de jus de pamplemousse pourrait donc, théoriquement, faire augmenter la concentration plasmatique de l'apixaban et du rivaroxaban, parce que ces AOD sont métabolisés partiellement par le CYP3A4. Aucune donnée n'est toutefois disponible sur ce sujet. Dans la monographie du rivaroxaban, on précise toutefois que l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban après la consommation de jus de pamplemousse ne devrait pas être cliniquement significative [Bayer Inc., 2018]. Les pharmaciens membres du comité consultatif soulignent par ailleurs qu'une interaction potentiellement importante entre le jus de pamplemousse et l'apixaban est rapportée dans la banque de données Micromedex^{MC}, qui incite à la prudence lors d'une administration concomitante. Un risque théorique d'interaction potentiellement élevé entre l'apixaban et le jus de pamplemousse est aussi mentionné dans une revue narrative de Bailey et ses collaborateurs [2013], ce risque n'ayant toutefois pas été confirmé par des essais cliniques [Vranckx *et al.*, 2018]. Malgré cette absence de données sur l'interaction entre les AOD et le jus de pamplemousse, les pharmaciens membres du comité consultatif précisent qu'ils considèrent comme théoriquement possible une interaction entre le jus de pamplemousse et les molécules qui sont métabolisées par le CYP3A4, qui ont une faible biodisponibilité et un effet de premier passage hépatique important. Comme il est mentionné dans la section précédente, l'apixaban et le rivaroxaban sont significativement métabolisés par le CYP3A4 et les pharmaciens membres du comité consultatif rapportent que l'effet de premier passage hépatique de ces deux AOD est important. De plus, la biodisponibilité de l'apixaban est d'environ 50 %, alors que celle du rivaroxaban peut varier de 66 % à 100 % [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018]. À la lumière de cette information, les pharmaciens membres du comité consultatif sont donc d'avis qu'une interaction entre le jus de pamplemousse et l'apixaban ou le rivaroxaban est théoriquement possible et demande une certaine prudence. Toutefois, ils doutent qu'une interaction significative entre le jus de pamplemousse et le dabigatran ou l'édoxaban puisse se produire.

2.3. Aspects cliniques

2.3.1. Fibrillation auriculaire non valvulaire

2.3.1.1. Évaluation du risque embolique

Quatre des GPC qui ont été retenus sur la prise en charge de la FA abordent les facteurs de risque d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique [Andrade *et al.*, 2018; Thrombose Canada, 2018b; Banerjee et Picheca, 2017; Kirchhof *et al.*, 2016]. Tous ces guides reprennent, sur ce sujet, les facteurs de risque présentés en détail dans le tableau 4, qui sont aussi inclus dans les outils d'évaluation CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASc. Le risque thromboembolique annuel associé à chacun des scores obtenus à l'aide de ces outils, à partir d'une compilation des résultats d'études primaires, est présenté dans le tableau 5 [January *et al.*, 2014]. Toutefois, les membres du comité consultatif sont d'avis que cette présentation des risques d'AVC selon le score CHA₂DS₂-VASc ne reflète pas

adéquatement les taux réels observés, surtout en ce qui a trait aux patients dont le score est de 0, chez qui le risque n'est pas de 0 % comme l'indiquent January et ses collaborateurs. Il a donc été proposé d'utiliser les données relatives à un suivi de 5 ans, qui sont présentées dans l'étude danoise effectuée par Olesen et ses collaborateurs. [Olesen *et al.*, 2011]. Ces données, également présentées dans le tableau 5, sont très comparables aux données présentées par January et ses collaborateurs, mais indiquent un taux d'AVC, chez les patients dont le score est de 0, qui est plus réaliste.

Selon l'évaluation faite par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), l'efficacité des outils d'évaluation du risque thromboembolique CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc pour évaluer le besoin de prescrire un traitement pharmacologique aux personnes atteintes de FANV serait similaire [Banerjee et Picheca, 2017]. Il est toutefois précisé que l'outil CHA₂DS₂-VASc aurait une plus grande capacité à reconnaître les personnes qui présentent un très faible risque de thromboembolie et qu'il pourrait être approprié d'attendre avant de leur prescrire un traitement.

Tableau 4 Facteurs de risque inclus dans les outils d'évaluation du risque thromboembolique chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire (adapté de Banerjee et Picheca, 2017; Kirchhof *et al.*, 2016; Macle *et al.*, 2016)

Facteurs de risque	Score	
	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc
Insuffisance cardiaque congestive Dysfonction systolique modérée à sévère documentée; signes et symptômes d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite; ou insuffisance cardiaque décompensée ayant requis une hospitalisation, indépendamment de la fraction d'éjection	+1	+1
Antécédent d'hypertension artérielle Pression sanguine au repos supérieure à 140 mmHg (systolique) ou à 90 mmHg (diastolique) à au moins 2 occasions ou personne qui suit actuellement un traitement pharmacologique antihypertenseur	+1	+1
Âge : 75 ans et plus	+1	+2
Diabète Taux de glucose sanguin à jeun supérieur ou égal à 7 mmol/l (126 mg/dl) ou personne traitée par un agent hypoglycémique oral ou par l'insuline	+1	+1
Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie périphérique AVC : déficit neurologique focal et aigu, diagnostiqué par un neurologue, d'une durée de plus de 24 heures et causé par de l'ischémie AIT : déficit neurologique focal et aigu, diagnostiqué par un neurologue, d'une durée de moins de 24 heures Embolie périphérique : thromboembolie dans une autre région que le cerveau, le cœur, les yeux ou les poumons, ou EP (déterminée par le médecin responsable)	+2	+2
Maladie vasculaire	s. o.	+1

Facteurs de risque	Score	
	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc
Maladie coronarienne, maladie artérielle périphérique ou plaque aortique		
Âge : 65 à 74 ans	s. o.	+1
Sexe : femme	s. o.	+1

Tableau 5 Risque thromboembolique (taux annuel ajusté) associé à chacun des scores CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASc

Outil	Score total										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
CHADS ₂ [January <i>et al.</i> , 2014]	1,9	2,8	4,0	5,9	8,5	12,5	18,2				
CHA ₂ DS ₂ - VASc [January <i>et al.</i> , 2014]	0	1,3	2,2	3,2	4,0	6,7	9,8	9,6	6,7	15,20	
CHA ₂ DS ₂ - VASc [Olesen <i>et al.</i> , 2011]	0,69	1,51	3,01	4,41	6,69	10,42	12,85	13,92	14,07	16,08	

2.3.1.2. Critères pour orienter la décision d'amorcer une pharmacothérapie

En tenant compte des outils mentionnés précédemment, tous les GPC retenus qui proposent des critères pour amorcer une pharmacothérapie chez une personne atteinte de FA s'accordent pour ne pas recommander de traitement antithrombotique par un anticoagulant ou un antiplaquettaire en l'absence de facteur de risque thromboembolique additionnel (score CHA₂DS₂-VASc de 0 chez l'homme ou de 1 chez la femme; recommandation de classe III-préjudice, niveau de preuve de niveau B [Kirchhof *et al.*, 2016]), lorsque le risque thromboembolique est faible (pointage CHADS₂ de 0; [Thrombose Canada, 2018b]) ou en l'absence de preuve de la présence d'une maladie cardiovasculaire et de facteur de risque selon l'outil CHADS₂ chez une personne âgée de moins de 65 ans (recommandation faible, niveau de preuve modéré [Andrade *et al.*, 2018]).

L'ESC mentionne qu'une monothérapie antiplaquettaire n'est pas recommandée chez les personnes atteintes de FA, et ce, peu importe le risque thromboembolique (recommandation de classe III-préjudice, niveau de preuve de niveau A [Kirchhof *et al.*, 2016]). Les GPC canadiens apportent toutefois une précision à ce sujet pour tenir compte du traitement de la maladie coronarienne : ils suggèrent ainsi de prescrire de

l'AAS en monothérapie à une dose quotidienne de 81 mg chez les femmes ou les personnes qui ont un antécédent de maladie vasculaire [Thrombose Canada, 2018b], ou de prendre en charge la maladie coronarienne ou artérielle périphérique selon les lignes directrices sur l'usage des agents antiplaquettaires, publiées conjointement par la Société canadienne de cardiologie (SCC) et l'Association canadienne de cardiologie d'intervention [Andrade *et al.*, 2018]. La SCC ajoute que l'AAS utilisée seule (81 mg par jour) ainsi que les traitements combinant l'AAS avec le clopidogrel (75 mg DIE), le ticagrélor (60 mg BID) ou le rivaroxaban (2,5 mg BID) sont des options valables pour traiter cette population de patients [Andrade *et al.*, 2018].

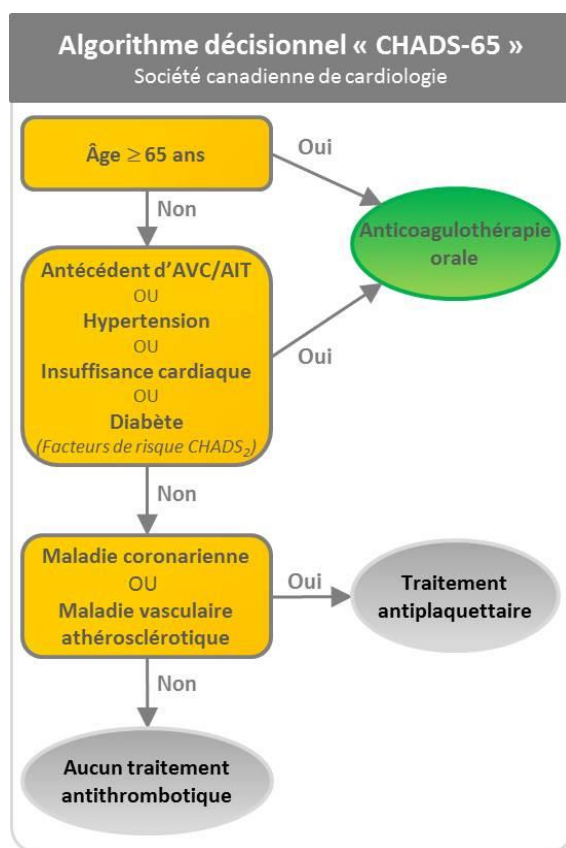
La SCC recommande, dans son GPC, de traiter à l'aide d'un anticoagulant oral en monothérapie la plupart des personnes atteintes de FA âgées de 65 ans et plus ou dont le score CHADS₂ est de 1 et plus (recommandation forte, niveau de preuve élevé) [Andrade *et al.*, 2018]. De plus, elle recommande ce traitement chez les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire ou vasculaire stable et âgées de 65 ans et plus ou dont le score CHADS₂ est de 1 et plus (recommandation forte, niveau de preuve élevé) [Andrade *et al.*, 2018]. La SCC apporte une précision additionnelle concernant les personnes atteintes de FA et d'une maladie coronarienne ou vasculaire concomitante. Ainsi, elle recommande que ces personnes reçoivent un régime antithrombotique qui repose sur une évaluation équilibrée des risques thromboemboliques et coronariens ainsi que des risques hémorragiques associés à la prise d'un agent antithrombotique chez ces personnes (recommandation forte, niveau de preuve élevé) [Andrade *et al.*, 2018]. Ces recommandations de la SCC sont aussi reprises dans le GPC de Thrombose Canada, qui recommande également de considérer ce traitement chez les femmes de tout âge atteintes de FA qui ont un antécédent de maladie vasculaire [Thrombose Canada, 2018b]. Thrombose Canada précise que le risque de thromboembolie artérielle chez les personnes dont le score CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASc est supérieur ou égal à 1 est généralement plus élevé que le risque de saignement associé à un anticoagulant [Thrombose Canada, 2018b]. L'ESC recommande quant à elle de prescrire un anticoagulant oral aux personnes atteintes de FA dont le score CHA₂DS₂-VASc est de 2 et plus (chez les hommes) et de 3 et plus (chez les femmes) (recommandation de classe I, niveau de preuve A) [Kirchhof *et al.*, 2016]. L'ESC précise toutefois que la prise d'un anticoagulant oral devrait être considérée chez les personnes atteintes de FA dont le score CHA₂DS₂-VASc est de 1 et plus (chez les hommes) et de 2 et plus (chez les femmes), en considérant les caractéristiques et les préférences individuelles (recommandation de classe IIa, niveau de preuve B) [Kirchhof *et al.*, 2016].

Pour orienter la décision de traiter ou non une personne atteinte de FA, la SCC a regroupé ses recommandations sous la forme d'un arbre décisionnel, appelé CHADS-65, dont la version actualisée contenue dans la plus récente mise à jour des lignes directrices de la SCC est présentée dans la figure 2. Bien qu'il n'ait pas été validé en clinique, cet arbre décisionnel est adapté à partir de critères qui, eux, l'ont été. Le CHADS-65 reprend essentiellement les critères du CHA₂DS₂-VASc, en priorisant toutefois les facteurs de risque qui font augmenter de façon plus importante le risque d'AVC, notamment l'âge, au détriment des facteurs qui font augmenter ce risque de façon beaucoup moins significative (maladie vasculaire) ou qui sont controversés (sexe).

Une note sur le traitement antiplaquettaire à considérer en présence d'une maladie coronarienne ou artérielle périphérique a été ajoutée dans la mise à jour des lignes directrices de la SCC [Andrade *et al.*, 2018]. Cette information n'est toutefois pas abordée dans le présent rapport, parce que cet aspect du traitement de la maladie coronarienne ou artérielle périphérique en présence de FA n'y a pas été revu en profondeur.

Les membres du comité consultatif s'entendent tous pour soutenir l'utilisation de l'outil CHADS-65 de la SCC pour orienter la décision clinique de traiter ou non une personne atteinte de FA. Ils soulignent toutefois que le score CHA₂DS₂-VASc demeure un outil adéquat pour évaluer plus précisément le risque thromboembolique chez un patient.

Figure 2 Arbre décisionnel CHADS-65, conçu par la Société canadienne de cardiologie (adapté de Andrade *et al.*, 2018)



2.3.1.3. Choix de la pharmacothérapie

Lorsque l'usage d'un anticoagulant oral est recommandé chez une personne atteinte de FANV, l'ESC recommande de prescrire un AOD de préférence à la warfarine lorsque cette classe d'anticoagulants est indiquée pour cette personne (recommandation de classe I, niveau de preuve A) [Kirchhof *et al.*, 2016], une recommandation partagée par la SCC (recommandation faible, niveau de preuve modéré) [Andrade *et al.*, 2018] et la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada (niveau de preuve A) [Wein *et al.*, 2018]. La Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada ajoute que la

warfarine est une option de traitement raisonnable chez les patients qui reçoivent déjà ce traitement et dont le RNI est bien contrôlé, à savoir que la valeur du RNI se situe dans l'intervalle thérapeutique ciblé, plus de 70 % du temps (niveau de preuve B) [Wein *et al.*, 2018]. L'ESC précise aussi qu'un traitement par un AOD pourrait être considéré chez les personnes atteintes de FA et traitées par la warfarine, si le temps où le RNI se situe dans l'intervalle thérapeutique ciblé n'est pas bien contrôlé, malgré une bonne observance thérapeutique, ou selon les préférences de la personne (recommandation de classe IIb, niveau de preuve A) [Kirchhof *et al.*, 2016]. À ce sujet, les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet montrent, concernant les risques associés aux AOD, comparativement à ceux associés à la warfarine [INESSS, 2019a] :

- un risque combiné d'AVC et d'embolie systémique ou un risque d'AVC hémorragique similaire ou plus faible (niveau de preuve scientifique élevé);
- un risque d'AVC ischémique similaire (niveau de preuve scientifique élevé);
- un risque de mortalité toutes causes confondues similaire ou plus faible (niveau de preuve scientifique élevé);
- un risque de saignement majeur ou d'hémorragie intracrânienne similaire ou plus faible (niveau de preuve scientifique élevé);
- un risque de saignement gastro-intestinal similaire ou plus élevé (niveau de preuve scientifique élevé).

De plus, une recherche dans la banque de données MedEffet Canada sur les différents anticoagulants oraux (à l'exception de l'édoxaban sur lequel aucune donnée n'est disponible à ce sujet), qui regroupe les effets indésirables des médicaments le plus fréquemment rapportés au Canada, montre que les principaux effets indésirables des anticoagulants oraux, rapportés depuis la commercialisation de ces médicaments, sont principalement associés à différents types d'hémorragie, soit dans 9 % à 25 % des cas rapportés (voir les tableaux G-1 et G-2 de l'annexe G). Par ailleurs, ces hémorragies étaient d'origine gastro-intestinale dans 35 % à 50 % des cas d'hémorragie rapportés (voir le tableau G -2 de l'annexe G). Ces données concordent donc avec les résultats de la RS présentés ci-dessus. Enfin, aucun avis n'ayant pas été couvert dans la monographie des anticoagulants oraux ou dans la RS présentée ci-dessus n'a été repéré sur le site Web de Santé Canada ou celui de la FDA et aucun cas de décès relié à une utilisation adéquate des anticoagulants oraux n'a été recensé par le Bureau du coroner du Québec (voir les tableaux G-3 à G-5 de l'annexe G).

Les membres du comité consultatif soulignent que les résultats de la RS montrent clairement que les AOD constituent la meilleure option d'anticoagulothérapie orale disponible, notamment en raison de la diminution du risque d'hémorragie intracrânienne, qui, malgré sa faible occurrence, peut avoir des conséquences très graves, et qu'ils devraient donc être proposés d'emblée aux nouveaux utilisateurs d'une anticoagulothérapie. Ils soulignent par contre qu'un traitement par la warfarine, bien contrôlé, constitue une option de traitement tout à fait convenable et que la décision de changer le traitement de ces patients pour un AOD devrait être prise à l'issue d'une discussion avec ces derniers, selon leurs valeurs et leurs préférences. Les membres du

comité consultatif sont donc d'accord avec les recommandations de la SCC, de l'ESC et de la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada.

2.3.1.4. Posologie

Pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les personnes atteintes de FA, les doses recommandées d'AOD et la fréquence d'administration indiquée dans les différents GPC retenus [Thrombose Canada, 2019; Thrombose Canada, 2018d; Thrombose Canada, 2018e; Thrombose Canada, 2018b; Thrombose Canada, 2017; Kirchhof *et al.*, 2016] concordent toutes avec ce qui est indiqué dans les monographies [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016], soit les suivantes :

- apixaban : 5 mg BID;
- dabigatran : 150 mg BID;
- édoxaban : 60 mg DIE;
- rivaroxaban : 20 mg DIE.

Un seul des GPC retenus aborde la posologie des AVK (p. ex. la warfarine) chez les personnes atteintes de FA. Toutefois, une seule recommandation a été repérée, soit que le temps où la valeur cible de RNI se situe dans l'intervalle thérapeutique ciblé devrait être maintenu le plus longtemps possible chez les patients traités à l'aide d'un AVK et celui-ci devrait être suivi de près (recommandation de classe I, niveau de preuve A) [Kirchhof *et al.*, 2016]. Toutefois, un protocole médical sur l'anticoagulothérapie rédigé par l'INESSS aborde cet élément et constitue une référence à ce sujet au Québec [INESSS, 2016].

Les membres du comité consultatif sont d'accord avec les posologies recommandées ci-dessus.

2.3.1.5. Réduction de la dose

Étant donné l'élimination, en partie, des AOD par la voie rénale, on souligne, dans les GPC retenus et les monographies, qu'une attention particulière doit être portée à la fonction rénale du patient avant d'amorcer un traitement par un AOD et tout au long du suivi [Thrombose Canada, 2019; Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Thrombose Canada, 2018d; Thrombose Canada, 2018e; Thrombose Canada, 2018b; Servier Canada, 2017; Thrombose Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016; Kirchhof *et al.*, 2016]. L'ESC précise qu'un traitement anticoagulant peut être utilisé de façon sécuritaire chez les patients atteints à la fois de FA et d'une maladie rénale chronique modérée ou modérée à sévère (taux de filtration glomérulaire supérieur ou égal à 15 ml/min) [Kirchhof *et al.*, 2016]. Par contre, les patients atteints d'insuffisance rénale sont généralement exposés à des concentrations plus élevées d'AOD et certains ajustements de la dose peuvent être requis (p. ex. une augmentation de 2,7 fois l'exposition au dabigatran est observée chez les patients dont la Clcr-e est de 30 ml/min à 50 ml/min) [Boehringer Ingelheim, 2016]. Il est aussi précisé que le médecin devrait comparer les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer le rivaroxaban aux patients

atteints d'insuffisance rénale modérée dont la Clcr se situe près du seuil de l'insuffisance rénale grave (Clcr inférieure à 30 ml/min) ou dont l'insuffisance rénale pourrait s'aggraver pendant le traitement [Bayer Inc., 2018].

Par ailleurs, il a été démontré qu'il y avait une augmentation de l'exposition médicamenteuse chez la plupart des sujets plus âgés, plus particulièrement chez les patients qui présentent une diminution de la fonction rénale liée au vieillissement [Boehringer Ingelheim, 2016].

Une réduction de la dose d'AOD est donc recommandée en présence des critères suivants :

- Apixaban : 2,5 mg BID
Cette dose est indiquée si au moins 2 des critères suivants sont respectés : âge de 80 ans et plus, poids inférieur ou égal à 60 kg ou niveau de créatinine sérique supérieur ou égal à 1,5 mg/dl (133 µmol/l).
- Dabigatran : 110 mg BID
Cette dose est indiquée chez les patients où le risque de saignement est plus élevé, y compris les patients de plus de 75 ans qui présentent un facteur de risque hémorragique, ou chez les personnes âgées de 80 ans et plus. L'ESC précise à ce sujet qu'une dose réduite de dabigatran (110 mg BID) peut être considérée chez les patients âgés de plus de 75 ans pour faire diminuer le risque de saignement (recommandation de classe IIb, niveau de preuve B) [Kirchhof *et al.*, 2016].
- Édoxaban : 30 mg DIE
Cette dose est indiquée si l'un des critères suivants est respecté : Clcr de 30 ml/min à 50 ml/min, poids inférieur ou égal à 60 kg ou utilisation concomitante d'un inhibiteur de la gp-P, à l'exception de l'amiodarone et du vérapamil. Concernant ce dernier critère, dans son GPC, l'ESC recommande plutôt l'utilisation concomitante de vérapamil, de quinidine ou de dronédarone [Kirchhof *et al.*, 2016].
- Rivaroxaban : 15 mg DIE
Cette dose est indiquée chez les patients dont la Clcr est de 15 ml/min à 49 ml/min.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose de warfarine chez les patients atteints d'insuffisance rénale, parce que la clairance rénale ne joue qu'un petit rôle dans la réponse à l'effet anticoagulant de la warfarine. Il faut toutefois aviser les patients atteints d'insuffisance rénale qui prennent de la warfarine d'être très vigilants en ce qui a trait au suivi des valeurs de RNI [Bristol-Myers Squibb, 2017]. De plus, les patients âgés de 60 ans et plus semblent présenter une réponse plus importante que prévu aux effets anticoagulants de la warfarine en ce qui concerne le temps de Quick ou le RNI. La cause réelle est inconnue, mais pourrait être attribuable à une association de facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Avec le vieillissement, il est possible que la clairance de la warfarine racémique ne soit ni modifiée ni réduite [Bristol-Myers Squibb, 2017].

Les membres du comité consultatif sont d'accord avec les critères de réduction de dose mentionnés ci-dessus. Ils précisent par ailleurs que certains cliniciens québécois

surestiment le risque de saignement et peuvent prescrire une dose réduite à certains patients, qui ne répondent pas à ces critères, pour faire diminuer ce risque. Les membres du comité consultatif sont donc d'avis qu'il serait très utile de préciser, dans le GUO, que ces réductions de dose doivent être effectuées uniquement en présence des critères mentionnés, pour que les patients puissent profiter d'un traitement anticoagulant qui leur offre une protection optimale.

2.3.2. Thromboembolie veineuse

2.3.2.1. Facteurs de risque de récurrence de la TEV

Le risque de récurrence diffère selon la cause initiale de la TEV [Kearon *et al.*, 2016] comme suit :

- TEV associée à une chirurgie (un facteur de risque transitoire majeur) : 3 % de récurrence à 5 ans;
- TEV associée à un facteur de risque transitoire non chirurgical (p. ex. traitement par œstrogènes, grossesse, blessure à la jambe, voyage en avion de plus de 8 heures) : 15 % de récurrence à 5 ans;
- TEV associée à un cancer : 15 % de risque de récurrence annualisé (non estimé à 5 ans en raison du taux de mortalité élevé chez les patients atteints de cancer);
- TEV idiopathique (sans facteur de risque transitoire ou de cancer) : 30 % de récurrence à 5 ans.

À ce sujet, trois principaux modèles pronostiques ont été élaborés et validés pour prédire le risque de récurrence de la TEV à la suite d'une première TVP ou EP non provoquée, soit le modèle de prédiction de Vienne, le HERDOO2 et le DASH [Thrombose Canada, 2018g]. Chacun de ces modèles comporte toutefois des limites importantes. Ainsi, l'efficacité du modèle de prédiction de Vienne n'a pas été formellement évaluée dans une étude d'effet clinique où ce modèle aurait été utilisé pour guider la prise en charge des patients. De plus, l'application des modèles HERDOO2 et DASH pourrait ne pas être appropriée chez les femmes âgées de 50 ans et plus et chez les personnes âgées de 65 ans et plus, respectivement, étant donné que le risque de récurrence est plus élevé dans ces populations, même en présence d'un faible score. Les membres du comité consultatif soulignent à ce sujet qu'il n'y a pas de modèle pronostique universellement accepté ou validé pour évaluer le risque de récurrence de la TEV. Ils proposent donc de mentionner, dans le GUO, que certains modèles pronostiques pour prédire la récurrence de la TEV sont disponibles, en précisant par contre qu'il y a une certaine incertitude et une absence de consensus entourant ces modèles à l'heure actuelle. De plus, ils soulignent qu'il serait intéressant d'inclure à tout le moins, dans le GUO, les 4 variations selon la cause initiale décrites ci-dessus concernant les différents risques de récurrence de la TEV selon la présence ou l'absence de certains facteurs provocants, ce qui peut être très utile aux cliniciens de première ligne qui recherchent fréquemment ce type d'information pour orienter leur décision. Les membres du comité consultatif ajoutent toutefois que le risque de récurrence associé à une TEV idiopathique pourrait être précisé davantage pour montrer

que ce risque ne disparaît pas complètement à long terme et qu'il demeure, même après 10 ans. À ce sujet, ils proposent donc d'ajouter, à la suite de « 30 % de récurrence à 5 ans », la précision suivante : « 10 % la première année et 5 % par année subséquente », calculée à partir des résultats rapportés dans l'étude de Prandoni et ses collaborateurs, citée dans le GPC du CHEST, et qui semblent constants, même dans les études cliniques récentes [Prandoni *et al.*, 2007].

2.3.2.2. Choix de la pharmacothérapie

2.3.2.2.1. En l'absence d'un cancer

Il est recommandé de traiter tous les patients atteints d'une TVP proximale (située dans les veines poplitées ou les veines proximales, donc à l'exception des veines du mollet) ou d'une EP à l'aide d'une anticoagulothérapie (recommandation de classe 1B; [Kearon *et al.*, 2016]) [Thrombose Canada, 2018c], une recommandation partagée par les membres du comité consultatif. À ce sujet, le CHEST suggère, en l'absence d'un cancer, d'utiliser un AOD avant de considérer l'usage de la warfarine (recommandation de classe 2B) et d'utiliser la warfarine avant de considérer l'usage d'une HFPM (recommandation de classe 2C). Le CHEST précise toutefois qu'une anticoagulothérapie parentérale doit avoir été préalablement administrée avant d'utiliser le dabigatran ou l'édoxaban et que sa période d'utilisation devrait chevaucher le début de l'utilisation de la warfarine. Ces recommandations de traitement s'appliquent aussi aux patients atteints d'une TVP distale isolée qui doivent recevoir une anticoagulothérapie (recommandation de classe 1B) [Kearon *et al.*, 2016]. De plus, lors d'un traitement prolongé pour la prévention secondaire de la TEV, le CHEST indique qu'il n'est pas nécessaire de changer d'agent anticoagulant, à moins qu'il y ait des changements dans l'état, la situation ou les préférences du patient qui peuvent le justifier (recommandation de classe 2C) [Kearon *et al.*, 2016]. À ce sujet, les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet sur les risques associés aux AOD, comparativement aux risques associés à la warfarine, en l'absence d'un cancer, [INESSS, 2019a] montrent ce qui suit :

- un risque de TEV récurrente, de TVP, d'EP non fatale ou de mortalité toutes causes confondues, similaire ou plus faible (*niveau de preuve scientifique élevé*);
- un risque de saignement majeur ou d'hémorragie intracrânienne similaire ou plus faible (*niveau de preuve scientifique élevé*);
- un risque de saignement gastro-intestinal similaire ou plus faible (apixaban, rivaroxaban) ou plus élevé (dabigatran, édoxaban) (*niveau de preuve scientifique élevé [dabigatran], modéré [apixaban] ou faible [édoxaban, rivaroxaban] – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA [édoxaban]*).

De plus, comme il est mentionné dans la section 2.3.1.3, les données sur les effets indésirables des différents anticoagulants oraux rapportés au Canada concordent avec les résultats de la RS présentés ci-dessus. Par ailleurs, aucun avis qui n'est pas couvert dans la monographie des anticoagulants oraux ou dans la RS présentée ci-dessus n'a été repéré sur le site Web de Santé Canada ou de la FDA et aucun cas de décès

résultant d'une utilisation adéquate des anticoagulants oraux n'a été rapporté par le Bureau du coroner du Québec (voir les tableaux G-3 à G-5 de l'annexe G).

Les membres du comité consultatif soulignent que les résultats de la RS montrent que les AOD constituent la meilleure option d'anticoagulothérapie orale disponible, notamment en raison de la diminution du risque d'hémorragie intracrânienne, qui, malgré sa faible occurrence, peut avoir des conséquences très graves, et que les AOD devraient donc être proposés d'emblée aux nouveaux utilisateurs d'une anticoagulothérapie. Ils soulignent par contre qu'un traitement par la warfarine, bien contrôlé, constitue une option de traitement tout à fait convenable et que la décision de changer le traitement de ces patients pour un AOD devrait être prise en discutant avec ces derniers, selon leurs valeurs et leurs préférences. Les membres du comité consultatif sont donc d'accord avec les recommandations présentées ci-dessus.

2.3.2.2.2. En présence d'un cancer

Des recommandations spécifiques aux patients atteints d'un cancer sont aussi présentées en détail dans les GPC retenus. Ainsi, ce sont les HFPM qui sont recommandées pour le traitement initial de la TEV dans cette population de patients (recommandation de classe 1B), les héparines non fractionnées ainsi que le fondaparinux pouvant aussi constituer des options de remplacement à considérer (recommandation de classe 2D) [Farge *et al.*, 2016]. Les HFPM sont aussi préférées aux AVK (recommandation de classe 1A [Farge *et al.*, 2016]; recommandation de classe 2B [Kearon *et al.*, 2016]) et aux AOD (recommandation de classe 2C [Kearon *et al.*, 2016]) pour la suite du traitement anticoagulant (traitement de 10 jours et plus). Farge et ses collaborateurs précisent que les AOD peuvent être considérés pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'un cancer stable, qui ne reçoivent aucune thérapie anticancéreuse systémique et pour qui les AVK sont des options de traitement acceptables, mais ne sont pas disponibles (conseil) [Farge *et al.*, 2016]. Cependant, Thrombose Canada mentionne, dans sa plus récente mise à jour, que l'édoxaban et le rivaroxaban sont des options de traitement valables pour remplacer les HFPM chez les patients atteints d'un cancer actif (à l'exclusion d'un cancer gastro-intestinal), où le risque de saignement gastro-intestinal est faible et qui ne prennent aucun médicament ayant une interaction cliniquement significative avec les HFPM, contrairement à l'apixaban et au dabigatran, lesquels ne devraient pas être utilisés en raison d'un manque de preuve concernant leur efficacité et leur innocuité, comparativement à celles des HFPM, dans cette population de patients [Thrombose Canada, 2018i]. Leur absorption imprévisible chez les patients qui souffrent de nausées, de vomissements, de la diarrhée, et d'insuffisance hépatique ou rénale fréquente devrait toutefois être considérée, de même que les valeurs et les préférences des patients, avant de prescrire l'édoxaban ou le rivaroxaban [Thrombose Canada, 2018i]. À ce sujet, les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet montrent, chez les personnes atteintes d'une TEV associée à un cancer [INESSS, 2019a] :

- un risque de TEV associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) similaire à celui associé aux HFPM ou plus faible que celui-ci (*niveau de preuve scientifique modéré [apixaban, édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran]*);
- un risque d'EP associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) similaire à celui associé aux HFPM (*niveau de preuve scientifique modéré [édoxaban, rivaroxaban], faible [apixaban] ou insuffisant [dabigatran]*);
- un risque de TVP associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) similaire à celui associé aux HFPM ou plus faible que celui-ci (*niveau de preuve scientifique modéré [édoxaban], faible [apixaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran]*);
- un risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) similaire à celui associé aux HFPM ou plus faible que celui-ci (*niveau de preuve scientifique modéré [apixaban, édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran]*);
- un risque de saignement majeur associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) similaire à celui associé aux HFPM ou plus élevé que celui-ci (*niveau de preuve scientifique modéré [apixaban, édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran]*);
- le risque de saignement gastro-intestinal et le risque d'hémorragie intracrânienne ne sont pas couverts par la littérature retenue (*niveau de preuve scientifique insuffisant*).

Les membres du comité consultatif sont d'accord avec les recommandations issues des documents retenus qui visent les personnes atteintes d'un cancer. Par contre, ils sont d'avis que les résultats de la RS sont suffisants pour proposer également une utilisation de l'apixaban, de l'édoxaban et du rivaroxaban dans cette population, étant donné leur plus grande facilité d'administration, alors que le niveau de preuve scientifique est encore insuffisant pour proposer le dabigatran. Toutefois, comme les résultats de la RS indiquent que l'augmentation du risque de saignement majeur associé à l'édoxaban et au rivaroxaban est observée en présence d'un cancer gastro-intestinal, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'une certaine prudence serait de mise lors de l'utilisation de ces AOD en présence de ce type de cancer. Ils soulignent que la prudence devrait également être préconisée en présence d'un cancer uro-génital, bien que cette observation ne soit pas homogène d'une étude à une autre. Cette précision est d'ailleurs reprise dans un rapport de consensus d'experts canadiens publié récemment sur le sujet [Carrier *et al.*, 2018]. Enfin, les membres ajoutent que la précision suivante devrait être ajoutée à la recommandation : « dans les 6 premiers mois de traitement ou si le cancer demeure actif (extensif, métastatique ou traité par chimiothérapie) ».

2.3.2.2.3. En présence d'un syndrome des antiphospholipides

La présence du syndrome des antiphospholipides doit aussi être considérée pour orienter le choix de l'anticoagulothérapie. Ce syndrome est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'anticorps antiphospholipides dirigés contre les

phospholipides chez le patient. Quoique ce syndrome soit plutôt rare et hétérogène, les personnes qui en sont atteintes présentent une augmentation du risque de récurrence d'événements thrombotiques, qui persiste tout au long de leur vie [Bala *et al.*, 2017]. À ce sujet, les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet montrent, en présence du syndrome des antiphospholipides [INESSS, 2019a] :

- un risque combiné de TEV et de décès résultant d'une TEV associé au dabigatran similaire à ce risque associé à la warfarine (*niveau de preuve scientifique faible [dabigatran] ou insuffisant [apixaban, édoxaban, rivaroxaban]*);
- un risque de mortalité toutes causes confondues associé au rivaroxaban similaire à ce risque associé aux AVK (*niveau de preuve scientifique faible [rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, dabigatran, édoxaban]*);
- un risque de saignement majeur associé au dabigatran similaire à ce risque associé à la warfarine (*niveau de preuve scientifique faible [dabigatran] ou insuffisant [apixaban, édoxaban, rivaroxaban]*);
- les risques d'événement thromboembolique, de TEV, d'AVC, de saignement gastro-intestinal et d'hémorragie intracrânienne n'ont pas pu être évalués, parce qu'aucune publication retenue ne présentait de résultat sur ces sujets ou qu'aucun événement n'est survenu permettant une comparaison entre un AOD et un AVK (*niveau de preuve scientifique insuffisant*).

Les membres du comité consultatif précisent que les décisions relatives au traitement anticoagulant d'une personne atteinte du syndrome des antiphospholipides devraient être prises par un médecin spécialiste, qui pourra juger de l'anticoagulothérapie qui est la plus adéquate selon le cas. Par contre, ils ajoutent que ces patients vont tout de même être suivis par leur médecin de famille et qu'il serait important d'informer les cliniciens de première ligne sur cette population de patients. À la lumière des résultats de la RS, les membres du comité consultatif sont d'avis que les données sont insuffisantes pour formuler une recommandation sur l'utilisation des AOD chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides, d'autant plus que cette population est très hétérogène.

2.3.2.2.4. En présence d'une embolie pulmonaire accompagnée d'instabilité hémodynamique

Il est précisé, dans les monographies, que le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban ne sont pas recommandés – alors que l'apixaban est déconseillé – comme solution de rechange à l'héparine non fractionnée pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'EP dont l'état hémodynamique est instable ou qui sont susceptibles de subir une fibrinolyse ou une embolectomie pulmonaire, parce que leur efficacité et leur innocuité chez ces patients n'ont pas été établies [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. La monographie de la warfarine n'aborde pas cet aspect du traitement de la TEV. Par contre, les membres du comité consultatif précisent que les cas d'EP associés à une instabilité hémodynamique ne sont pas applicables à la warfarine, c'est-à-dire qu'en raison de son effet anticoagulant qui n'est pas immédiat, le traitement par la warfarine n'est pas une option de traitement qui est considérée à l'amorce du traitement anticoagulant, parce qu'il faut tout d'abord amorcer le traitement par une HFPM, cette situation étant bien connue dans le milieu

médical. L'utilisation de la warfarine ne sera considérée que dans un deuxième temps. Pour définir l'instabilité hémodynamique d'une EP nouvellement diagnostiquée, le CHEST propose pour repère une tension artérielle inférieure à 90 mmHg pendant plus de 15 minutes [Kearon *et al.*, 2016], un avis qui est partagé par les membres du comité consultatif. Toutefois, à ce sujet, ils précisent que la définition n'est pas assez concrète pour suffire à un clinicien et qu'il convient de conserver la précision que ces cas correspondent aux patients chez lesquels on envisage l'administration d'une fibrinolyse systémique.

2.3.2.3. Posologie

Pour le traitement de la TEV aiguë et la prévention secondaire des récives par un AOD, les posologies recommandées dans les différents GPC retenus [Thrombose Canada, 2019; Thrombose Canada, 2018d; Thrombose Canada, 2018e; Thrombose Canada, 2017] concordent toutes avec ce qui est indiqué dans les monographies [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016], soit les suivantes :

- apixaban : 10 mg BID pendant 7 jours, suivis de 5 mg BID; pour la prévention à long terme de la récive de la TEV, soit après un minimum de 6 mois de traitement, une réduction de la dose d'apixaban à 2,5 mg BID est recommandée;
- dabigatran : 150 mg BID, à amorcer après un traitement initial de 5 à 10 jours par un anticoagulant parentéral; toutefois, une dose de 110 mg BID est recommandée chez les personnes âgées de 80 ans et plus et chez les personnes qui présentent un risque élevé de saignement, y compris les personnes âgées de 75 ans et plus qui présentent au moins 1 facteur de risque de saignement;
- édoxaban : 60 mg DIE, à amorcer après un traitement initial d'au moins 5 jours par un anticoagulant parentéral tel qu'une héparine, une HFPM ou le fondaparinux; une dose de 30 mg DIE est toutefois recommandée si l'un des critères suivants est respecté : Clcr de 30 ml/min à 50 ml/min, poids inférieur ou égal à 60 kg ou utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la gp-P, tels que l'érythromycine, la cyclosporine, le dronédarone, la quinidine ou le kétoconazole;
- rivaroxaban : 15 mg BID pendant 3 semaines, suivis de 20 mg DIE; Thrombose Canada ajoute qu'une réduction de la dose à 10 mg DIE peut être envisagée si le traitement est poursuivi durant une période de plus de 6 mois, une recommandation qui repose sur les résultats de l'étude EINSTEIN CHOICE [Thrombose Canada, 2018g]. À ce sujet, il est mentionné, dans la monographie du rivaroxaban, qu'une évaluation individuelle du risque de récive de la TVP ou de l'EP et du risque d'hémorragie guidera le choix entre ces deux doses [Bayer Inc., 2018].

Aucune recommandation n'a été trouvée, dans ces documents, en ce qui a trait à la posologie de la warfarine à administrer pour le traitement de la TEV et la prévention secondaire des récives.

Les membres du comité consultatif sont d'accord avec les posologies décrites ci-dessus. Toutefois, ils ajoutent qu'il est important de rappeler que le traitement par la warfarine

doit être amorcé en concomitance avec un traitement par un anticoagulant parentéral, qui sera interrompu après l'obtention d'un RNI supérieur ou égal à 2,0 pendant 2 jours consécutifs, une précision qui est aussi apportée par Thrombose Canada [2018c].

2.3.2.4. Durée du traitement

Le traitement de la TEV aiguë devrait être maintenu pendant au moins 3 mois chez tous les patients [Thrombose Canada, 2018g]. Le GPC élaboré par le CHEST et publié en 2016 présente certaines recommandations sur la durée de traitement de la TEV [Kearon *et al.*, 2016].

Ainsi, le CHEST recommande (classe 1) ou suggère (classe 2) un traitement d'une durée minimale de 3 mois dans les cas suivants :

- une TVP proximale de la jambe ou une EP en présence de facteurs de risque précipitants temporaires, chirurgicaux ou non (recommandation de classe 1B). Cette durée de traitement devrait être privilégiée autant en présence d'un risque élevé de saignement (recommandation de classe 1B) qu'en présence d'un risque de saignement de faible à modéré (recommandation de classe 2B).
- une TVP distale isolée en présence de facteurs de risque précipitants temporaires, chirurgicaux ou non (recommandation de classe 1B, comparativement à un traitement de plus longue durée; recommandation de classe 2C, comparativement à un traitement de plus courte durée).
- une TVP proximale ou distale isolée ou une EP non précipitée (recommandation de classe 1B).
- une première (recommandation de classe 1B) ou une deuxième (recommandation de classe 2B) TEV non précipitée (DVT proximale de la jambe ou EP) **en présence d'un risque élevé de saignement**.

De plus, le CHEST recommande (classe 1) ou suggère (classe 2) un traitement prolongé (date de la fin du traitement non planifiée) dans les cas suivants :

- une première TEV non précipitée (DVT proximale de la jambe ou EP) **en présence d'un risque de saignement faible à modéré** (recommandation de classe 2B).
- une deuxième TEV non précipitée **en présence d'un risque de saignement faible** (recommandation de classe 1B) **ou modéré** (recommandation de classe 2B).
- une TVP de la jambe ou une EP chez un patient atteint d'un cancer actif, que le risque de saignement soit élevé (recommandation de classe 2B) ou non (recommandation de classe 1B). Le GPC de Farge et ses collaborateurs précise qu'après un traitement de 3 à 6 mois chez un patient atteint d'un cancer actif, la décision de l'arrêt ou du prolongement de l'anticoagulothérapie devrait reposer sur une évaluation individuelle du rapport entre les risques et les bénéfices, la tolérance du patient au traitement, la disponibilité du médicament, les préférences du patient et la progression du cancer (conseil; absence de données) [Farge *et al.*, 2016].
- À ce sujet, le CHEST précise que l'utilisation continue d'un traitement anticoagulant devrait être réévaluée périodiquement (p. ex. annuellement). De plus, il suggère que

les patients qui souffrent d'une TVP de la jambe ou d'une EP qui sont traités pour une période prolongée reçoivent le même anticoagulant que celui qu'ils ont reçu pendant les 3 premiers mois du traitement (recommandation de classe 2C), un traitement qui pourrait être réévalué en fonction de changements dans l'état de santé ou les préférences du patient au cours de cette période.

Toutes ces recommandations concordent avec celles de Thrombose Canada [2018g], qui ajoute que la présence du syndrome des antiphospholipides chez un patient est considérée comme un risque élevé de récurrence de la TEV. Ces patients devraient donc recevoir un traitement anticoagulant prolongé, et Thrombose Canada suggère de consulter un spécialiste de la thrombose ou un hématologue à ce sujet. Par ailleurs, le CHEST suggère de prescrire l'AAS plutôt qu'aucun traitement pour prévenir une récurrence de la TEV chez les patients qui souffrent d'une TVP proximale ou d'une EP non provoquée qui ont cessé l'anticoagulothérapie (recommandation de classe 2B), en précisant toutefois que l'AAS n'est pas considérée comme une anticoagulothérapie de remplacement appropriée chez les patients qui désirent recevoir un traitement prolongé pour la prévention de la TEV, en raison de son efficacité moindre [Keaton *et al.*, 2016]. D'ailleurs, les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet montrent, lorsque les AOD sont comparés à l'AAS pour la prévention secondaire de la TEV [INESSS, 2019a] :

- un risque de TEV et de TVP plus faible (*niveau de preuve scientifique modéré [rivaroxaban], faible [apixaban, dabigatran] ou insuffisant [édoxaban]*);
- un risque d'EP similaire ou plus faible (*niveau de preuve scientifique modéré [rivaroxaban], faible [apixaban, dabigatran] ou insuffisant [édoxaban]*);
- un risque de mortalité toutes causes confondues similaire ou plus faible (*niveau de preuve scientifique modéré [rivaroxaban], faible [apixaban, dabigatran] ou insuffisant [édoxaban]*);
- un risque de saignement majeur similaire ou plus élevé (*niveau de preuve scientifique modéré [rivaroxaban], faible [apixaban, dabigatran] ou insuffisant [édoxaban]*);
- un risque de saignement gastro-intestinal ou d'hémorragie intracrânienne similaire (*niveau de preuve scientifique faible [rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, dabigatran, édoxaban]*).

Ces recommandations concordent aussi avec l'information trouvée dans les monographies, qui précisent par ailleurs que la durée du traitement de la TEV par un AOD devrait être déterminée au cas par cas, après avoir comparé soigneusement leurs bienfaits avec le risque d'hémorragie associé [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Les membres du comité consultatif sont aussi d'accord avec ces recommandations sur la durée du traitement de la TEV. Ils confirment par ailleurs que l'AAS n'est pas aussi efficace que les anticoagulants oraux pour la prévention secondaire de la TEV.

2.3.3. Évaluation du risque de complication hémorragique lors de la prise d'un anticoagulant

Dans le GPC du CHEST, l'évaluation du risque de complication hémorragique permet d'orienter la durée de l'anticoagulothérapie dans un contexte de TEV. Ce risque est évalué selon la présence ou l'absence des facteurs de risque présentés dans le tableau 6, selon les critères suivants :

- risque faible, soit 0,8 % de risque annualisé de saignement majeur : absence de facteur de risque;
- risque modéré, soit 1,6 % de risque annualisé de saignement majeur : présence d'un facteur de risque;
- risque élevé, soit au moins 6,5 % de risque annualisé de saignement majeur : présence de plusieurs facteurs de risque.

La plupart de ces facteurs de risque sont aussi repris par Thrombose Canada, à l'exception de « âge de plus de 65 ans; comorbidité et capacité fonctionnelle réduite; usage d'un anti-inflammatoire non stéroïdien » [Thrombose Canada, 2018g].

L'applicabilité réelle, en clinique, du modèle du CHEST présenté ci-dessus est toutefois sérieusement remise en question par les membres du comité consultatif, étant donné que les calculs sur lesquels il repose sont difficiles à comprendre. Ils précisent par ailleurs qu'aucun outil clinique validé dans un contexte de TEV n'est disponible actuellement pour soutenir le clinicien dans son évaluation du risque de complication hémorragique chez une personne traitée par anticoagulothérapie. Ils sont donc d'avis que cette information ne devrait pas être intégrée au GUO. Toutefois, ils soulignent qu'il serait intéressant de mettre en valeur, dans le GUO, l'importance du jugement clinique dans cette évaluation et de rappeler les principaux facteurs de risque hémorragique, en particulier l'âge, l'insuffisance rénale, les antécédents de saignement et la thrombocytopenie.

Tableau 6 Facteurs de risque de saignement lors d'une anticoagulothérapie [Kearon *et al.*, 2016]

Âge : plus de 65 ans	Anticoagulothérapie mal contrôlée	Diabète
Âge : plus de 75 ans	Cancer	Insuffisance hépatique
Consommation excessive d'alcool	Cancer métastatique	Insuffisance rénale
Anémie	Chirurgie récente	Thérapie antiplaquettaire
Antécédent d'AVC	Comorbidité et capacité fonctionnelle réduite	Thrombocytopénie
Antécédent de saignement	Chutes fréquentes	Usage d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Différents outils d'évaluation du risque de complication hémorragique lors de la prise d'un anticoagulant dans un contexte de FA sont aussi présentés en détail dans le GPC de l'ESC [Kirchhof *et al.*, 2016]. Ces facteurs de risque sont présentés dans le tableau 7. Toutefois, à ce sujet, les membres du comité consultatif soulignent que parmi les outils cliniques actuellement disponibles, aucun n'est « parfait » pour guider le clinicien dans son évaluation du risque de complication hémorragique chez une personne traitée par anticoagulothérapie. Par ailleurs, ils précisent qu'il pourrait être très utile de rappeler, dans le GUO, les principaux facteurs de risque de saignement qui sont présentés dans ces outils et qui peuvent être modifiés (p. ex. utilisation concomitante d'ASS, tension artérielle mal contrôlée, etc.), ce qui permettrait de diminuer le risque de saignement chez le patient.

Tableau 7 Facteurs de risque de saignement chez les patients traités par anticoagulothérapie (adapté de Kirchhof *et al.*, 2016)

Catégorie	Facteurs de risque
Facteurs modifiables	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension (en particulier si la pression sanguine est supérieure à 160 mmHg^{1, 2, 3}) • RNI instable ou durée (pendant laquelle la valeur du RNI est maintenue dans l'intervalle thérapeutique ciblé) inférieure à 60 %¹ chez les patients traités par un AVK • Prise de médicaments susceptibles de provoquer un saignement, tels que les antiplaquettaires et les AINS^{1, 4} • Consommation excessive d'alcool (au moins 8 consommations par semaine)^{1, 2}
Facteurs potentiellement modifiables	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie^{2, 3, 4} • Insuffisance rénale^{2, 3, 4} • Insuffisance hépatique^{1, 2} • Thrombopénie ou dysfonction plaquettaire²
Facteurs non modifiables	<ul style="list-style-type: none"> • Âge (plus de 65 ans¹ ou 75 ans et plus^{2, 3, 4}) • Antécédent de saignement majeur^{1, 2, 3, 4} • Antécédent d'AVC^{1, 2} • Maladie rénale nécessitant de la dialyse ou une transplantation rénale^{1, 3} • Cirrhose hépatique¹ • Cancer² • Facteurs génétiques²
Facteurs établis à partir des biomarqueurs	<p>Troponine hypersensible Protéine GDF-15 (<i>Growth differentiation factor-15</i>)⁵ Taux de créatinine sérique ou CICr-e⁵</p>

1. Selon l'outil d'évaluation HAS-BLED
2. Selon l'outil d'évaluation HEMORR₂HAGE
3. Selon l'outil d'évaluation ATRIA
4. Selon l'outil d'évaluation ORBIT
5. Selon l'outil d'évaluation ABC

2.3.4. Particularités du traitement dans certaines populations

2.3.4.1. Personnes âgées

Comme il a été mentionné précédemment, l'âge est à la fois un facteur de risque thromboembolique et un facteur de risque de saignement très important. Donc, bien que cette population pourrait être parmi celles qui bénéficient le plus de l'efficacité du traitement anticoagulant, elle peut aussi être considérée comme étant plus fragile, ce qui peut faire naître un doute chez le clinicien quant à l'usage des AOD dans cette population. Outre l'inclusion de l'âge parmi les critères de réduction de la dose de certains AOD (comme il a été mentionné dans les sections 2.3.1.5 et 2.3.2.3), aucune recommandation particulière n'a été repérée dans les GPC retenus concernant cette population de patients.

Les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet sur les risques associés aux AOD, comparativement aux risques associés à la warfarine, chez les personnes âgées atteintes de FA [INESSS, 2019a], montrent ce qui suit :

- un risque d'AVC ou d'embolie systémique similaire ou plus faible chez les patients âgés de 65 ans et plus (*niveau de preuve scientifique élevé*);
- un risque d'AVC ischémique similaire (édoxaban et rivaroxaban) à celui associé aux AVK, chez les patients âgés de 65 ans et plus ou de 75 ans et plus (*niveau de preuve scientifique modéré [édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, dabigatran]*);
- un risque d'AVC hémorragique plus faible (édoxaban et rivaroxaban) que celui associé aux AVK, chez les patients âgés de 65 ans et plus et chez les patients âgés de 75 ans et plus, respectivement (*niveau de preuve scientifique modéré [édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, dabigatran]*);
- un risque de mortalité toutes causes confondues similaire ou plus faible chez les patients âgés de 65 ans et plus (*niveau de preuve scientifique élevé [apixaban, dabigatran], faible [rivaroxaban] ou insuffisant [édoxaban]*);
- un risque de saignement majeur similaire ou plus faible chez les patients âgés de 65 ans et plus (*niveau de preuve scientifique élevé*);
- un risque de saignement gastro-intestinal plus élevé chez les patients âgés de 75 ans et plus; toutefois, dans le cas précis de l'édoxaban, ce risque est similaire chez les patients âgés de 65 à 74 ans (*niveau de preuve scientifique modéré [dabigatran, édoxaban], faible [rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban]*);
- un risque d'hémorragie intracrânienne similaire ou plus faible chez les patients âgés de 75 ans et plus; toutefois, dans le cas précis de l'apixaban et l'édoxaban, ce risque est plus faible chez les patients âgés de 65 à 74 ans (*niveau de preuve scientifique modéré*).

De plus, les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet sur les risques associés aux AOD, comparativement aux risques associés à la warfarine, chez les personnes âgées de 75 ans et plus atteintes de TEV aiguë [INESSS, 2019a], montrent ce qui suit :

- un risque de récurrence de la TEV similaire ou plus faible (*niveau de preuve scientifique élevé*);
- un risque de saignement majeur similaire ou plus faible (*niveau de preuve scientifique élevé – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA*);
- un risque de saignement gastro-intestinal plus élevé (*niveau de preuve scientifique élevé [dabigatran, édoxaban], faible [rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban] – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA*).

- un risque d'hémorragie intracrânienne similaire ou plus faible (*niveau de preuve scientifique élevé – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA*).
- les risques d'EP, de TVP et de mortalité toutes causes confondues n'ont pas pu être évalués (*niveau de preuve scientifique insuffisant*).

Les membres du comité consultatif soulignent que les résultats de la RS montrent que les AOD peuvent être utilisés de façon sécuritaire chez les personnes âgées et qu'ils y conservent leur avantage sur la warfarine, notamment en ce qui concerne le risque d'hémorragie intracrânienne. Ils sont donc d'avis qu'il n'est pas nécessaire de formuler une recommandation particulière concernant cette population de patients, outre la réduction de la dose chez les personnes qui répondent aux critères mentionnés précédemment.

2.3.4.2. Personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère

Très peu de données sont disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Crcl inférieure à 30 ml/min), ceux-ci ayant souvent été exclus des essais cliniques de phase III de grande taille. L'exposition au dabigatran serait d'ailleurs 6 fois plus élevée dans cette population de patients [Boehringer Ingelheim, 2016]. Les AOD ne sont donc généralement pas recommandés – voire contre-indiqués dans le cas du dabigatran – en présence d'une Clcr inférieure à 30 ml/min [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Toutefois, concernant l'apixaban et le rivaroxaban, il est précisé que ces médicaments peuvent être administrés chez les patients dont la Clcr est de 15 ml/min à 30 ml/min, mais qu'ils doivent être administrés avec prudence, étant donné le risque accru de saignement. Leur utilisation n'est toutefois pas recommandée chez les patients dont la Clcr est inférieure à 15 ml/min, étant donné le manque de données sur le sujet [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018].

Les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet sur les risques associés aux AOD, comparativement aux risques associés à la warfarine, chez les personnes atteintes de FA dont la Clcr est de 15 ml/min à 60 ml/min [INESSS, 2019a], montrent ce qui suit :

- un risque combiné d'AVC et d'embolie systémique similaire (*niveau de preuve scientifique élevé*);
- un risque d'AVC ischémique similaire (*niveau de preuve scientifique élevé [apixaban, édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran]*);
- un risque d'AVC hémorragique plus faible (*niveau de preuve scientifique : élevé [apixaban, édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran]*);
- un risque de mortalité toutes causes confondues similaire (*niveau de preuve scientifique élevé [apixaban, dabigatran, édoxaban] ou faible [rivaroxaban]*);
- un risque de saignement majeur similaire ou plus faible et un risque d'hémorragie intracrânienne plus faible (*niveau de preuve scientifique élevé*);

- un risque de saignement gastro-intestinal similaire ou plus élevé (*niveau de preuve scientifique élevé [édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, dabigatran]*).

De plus, les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet sur les risques associés aux AOD, comparativement aux risques associés à la warfarine, chez les personnes atteintes de TEV dont la Clcr est de 15 ml/min à 60 ml/min [INESSS, 2019a], montrent ce qui suit :

- l'efficacité des AOD pour le traitement de la TEV n'a pas pu être évaluée, étant donné qu'aucune publication retenue ne présentait de données d'efficacité stratifiées selon le niveau de Clcr (*niveau de preuve scientifique insuffisant*);
- un risque de saignement majeur similaire ou plus faible (*niveau de preuve scientifique élevé – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA concernant le risque associé à l'apixaban et au dabigatran*).
- un risque de saignement gastro-intestinal similaire ou plus élevé (*niveau de preuve scientifique élevé [édoxaban, rivaroxaban – repose sur les résultats obtenus dans un contexte de FA] ou insuffisant [apixaban, dabigatran]*);
- un risque d'hémorragie intracrânienne plus faible (*niveau de preuve scientifique élevé – repose sur les résultats obtenus dans un contexte de FA*).

Les membres du comité consultatif soulignent que les résultats de la RS montrent clairement que les AOD peuvent être utilisés de façon sécuritaire chez les personnes dont la Clcr est de 30 ml/min à 60 ml/min et qu'ils y conservent leur avantage sur la warfarine, notamment en ce qui concerne le risque d'hémorragie intracrânienne. Ils mentionnent par ailleurs que la warfarine fait augmenter le risque de saignement chez un patient lorsque la Clcr descend sous le seuil de 30 ml/min, alors que l'augmentation du risque associé aux AOD serait moins prononcée en pareil cas, ce phénomène étant mieux documenté dans un contexte de FA que dans un contexte de TEV. De plus, bien que dans les études cliniques de grande taille, le recrutement se soit limité aux patients dont la Clcr est supérieure à 25 ml/min ou 30 ml/min, les membres du comité consultatif soulignent qu'aux États-Unis, et surtout en Europe, les AOD sont utilisés depuis quelques années en présence d'une Clcr de 15 ml/min à 30 ml/min et que les études de suivi n'ont rapporté aucun accident hémorragique. Par ailleurs, ils ajoutent que l'expérience clinique qui a suivi ces études est nettement avantageux pour l'usage du rivaroxaban chez les personnes dont la Clcr est de 15 ml/min à 30 ml/min, de même que les études de sous-groupes de patients traités par l'apixaban, où les valeurs se situent près des limites de Crcl et dont les résultats sont aussi avantageux pour l'usage des AOD. Les membres du comité consultatif précisent qu'il n'y a pas plus de données disponibles sur les personnes dont la Clcr est de 15 ml/min à 30 ml/min que sur les personnes dont la Clcr est inférieure à 15 ml/min et que si l'utilisation de certains AOD pour traiter les personnes dont la Clcr est de 15 ml/min à 30 ml/min était considérée, il serait plus judicieux de ne pas contre-indiquer leur utilisation en présence de valeurs de Clcr inférieures à 15 ml/min, mais plutôt de souligner l'absence de données.

2.3.4.3. Personnes ayant un poids corporel élevé

Aucun ajustement de la dose en fonction d'un poids corporel élevé n'est requis selon ce qui est indiqué dans les monographies [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Boehringer Ingelheim, 2016]. Cependant, le comité scientifique de normalisation de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (Scientific and Standardization Committee – International Society on Thrombosis and Haemostasis [SSC-ISTH]) suggère, dans son GPC, de ne pas prescrire un AOD à un patient dont l'IMC est supérieur à 40 kg/m² ou dont le poids excède 120 kg, étant donné la quantité limitée de données disponibles sur cette catégorie de patients [Martin *et al.*, 2016]. Une approche similaire est aussi préconisée par Thrombose Canada, qui précise qu'aucune recommandation sur l'utilisation des AOD dans cette population de patients ne peut être formulée en raison du peu de données disponibles [Thrombose Canada, 2018a]. Toutefois, Thrombose Canada ajoute que si un AOD est prescrit à un patient dont le poids excède 120 kg ou dont l'IMC est supérieur à 40 kg/m², il doit s'agir d'une décision de dernier recours, à savoir lorsqu'un AVK ne peut pas être prescrit, et le patient doit être clairement informé des risques potentiels de sous-dosage et du manque de données disponibles sur le sujet.

Les résultats de la RS, effectuée dans le cadre de ce projet, sur les risques associés aux AOD, comparativement aux risques associés à la warfarine, chez les personnes atteintes de FA qui ont un surplus de poids (IMC de 25,0 kg/m² à 29,9 kg/m²) ou qui sont obèses (IMC de 30,0 kg/m² à 40,0 kg/m²) [INESSS, 2019a], montrent ce qui suit :

- un risque d'AVC ou d'embolie systémique similaire (*niveau de preuve scientifique élevé [apixaban, dabigatran, rivaroxaban] ou insuffisant [édoxaban]*);
- un risque de saignement majeur similaire ou plus faible (*niveau de preuve scientifique élevé [apixaban, dabigatran, rivaroxaban] ou insuffisant [édoxaban]*);
- les risques d'AVC ischémique, d'AVC hémorragique, de mortalité toutes causes confondues, de saignement gastro-intestinal et d'hémorragie intracrânienne n'ont pu être évalués, parce qu'aucune publication retenue ne présentait de résultats sur ce sujet (*niveau de preuve scientifique insuffisant*).

De plus, les résultats de la RS, effectuée dans le cadre de ce projet, sur le traitement de la TEV aiguë chez des personnes adultes dont le poids est faible (inférieur ou égal à 60 kg) ou élevé (de 100 kg à 120 kg) [INESSS, 2019a] montrent ce qui suit :

- Chez les patients dont le poids est faible, traités par un anticoagulant oral (AOD ou warfarine), le risque thromboembolique est plus élevé que chez les autres patients qui reçoivent le même traitement. Toutefois, ce risque est similaire lorsque seuls les résultats sur le risque associé aux AOD à la dose standard sont considérés dans l'analyse (*niveau de preuve scientifique élevé*).
- Chez les patients dont le poids est élevé, traités par un anticoagulant oral (AOD ou warfarine), le risque thromboembolique est similaire à celui rapporté chez les autres patients qui reçoivent le même traitement (*niveau de preuve scientifique élevé*).

- Chez les patients dont le poids est faible, traités par un anticoagulant oral (AOD ou warfarine), le risque de saignement est similaire à celui rapporté chez les autres patients qui reçoivent le même traitement (*niveau de preuve scientifique élevé*).
- Chez les patients dont le poids est élevé, traités par un AOD, le risque de saignement est similaire à celui rapporté chez les autres patients qui reçoivent le même traitement. Par contre, chez les patients dont le poids est élevé, traités par la warfarine, le risque de saignement est plus faible que chez les autres patients qui reçoivent ce traitement (*niveau de preuve scientifique élevé*).
- Les risques d'EP, de TVP, de mortalité toutes causes confondues, de saignement gastro-intestinal et d'hémorragie intracrânienne n'ont pas pu être évalués (*niveau de preuve scientifique insuffisant*).

À la lumière de ces résultats, les membres du comité consultatif sont d'avis que les AOD peuvent être utilisés de façon sécuritaire chez les personnes qui ont un surplus de poids ou qui sont obèses (IMC jusqu'à 40,0 kg/m² ou poids corporel jusqu'à 120 kg). Les résultats de la RS confirment toutefois le peu de données disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients qui ont un poids supérieur à 120 kg ou un IMC supérieur à 40 kg/m². À ce sujet, les membres du comité consultatif soulignent que des études sur le dosage des AOD chez des patients obèses montrent des diminutions plutôt faibles des concentrations des AOD dans cette population de patients, une étude publiée mentionnant une diminution de la concentration des AOD de l'ordre de 20 % [Upreti *et al.*, 2012]. Les membres du comité sont donc d'avis que les AOD pourraient être utilisés avec prudence chez les patients dont le poids excède 120 kg, en fonction des risques et des bénéfices.

Par ailleurs, le SSC-ISTH précise que les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie indiquent une diminution de l'exposition, des concentrations maximales atteintes et de la demi-vie des AOD en fonction d'une augmentation du poids corporel, ce qui soulève un problème de sous-dosage chez les patients obèses [Martin *et al.*, 2016]. À ce sujet, Thrombose Canada mentionne qu'aucune donnée sur la meilleure stratégie à adopter pour effectuer un ajustement de la dose des AOD chez les patients obèses n'est disponible [Thrombose Canada, 2018a], alors que le SSC-ISTH suggère, lorsqu'un AOD est prescrit à l'un de ces patients, de vérifier les concentrations maximales et minimales de l'AOD atteintes chez le patient et de changer la médication pour un AVK si les niveaux de l'AOD descendent sous les valeurs ciblées, plutôt que d'ajuster la dose de l'AOD [Martin *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif soulignent toutefois que cette dernière recommandation est peu applicable, à l'heure actuelle, principalement en raison de l'absence d'une concentration plasmatique cible validée des différents AOD.

Aucune mention concernant les patients ayant subi une chirurgie bariatrique n'a été repérée dans les monographies ou les GPC retenus. De plus, aucune étude sur le sujet n'a été repérée lors de la RS effectuée dans le cadre de ce projet [INESSS, 2019a]. Par contre, les membres du comité consultatif soulignent que les chirurgies bariatriques, en particulier les pontages gastriques et les gastrectomies pariétales, sont en augmentation et que celles-ci peuvent interférer avec l'absorption des AOD (syndrome de

malabsorption). De plus, les hématologues québécois ne prescriraient pas d'AOD dans les cas de pontage gastrique. L'apixaban serait toutefois prescrit dans les cas de gastrectomie pariétale seule, parce que son absorption est moins tributaire de l'état de l'estomac. À l'inverse, le dabigatran n'est pas utilisé parce que son absorption est tributaire de l'acidité de l'estomac [Boehringer Ingelheim, 2016], de même que le rivaroxaban à des doses de 15 ou 20 mg, dont l'absorption est largement tributaire du bolus alimentaire [Bayer Inc., 2018]. Dans le cas du rivaroxaban, il pourrait être approprié de considérer l'usage d'une dose de 10 mg – seulement lors d'un traitement prolongé pour la prévention à long terme des récurrences de TEV – dans les cas de gastrectomie pariétale étant donné les études de pharmacocinétiques et de pharmacodynamiques publiées sur le sujet et le fait que l'absorption de cette dose est peu dépendante du bolus alimentaire [Bayer Inc., 2018; Rottenstreich *et al.*, 2018; Kröll *et al.*, 2017]. Le cas de l'édoxaban est toutefois moins clair, selon les membres du comité consultatif, qui soulignent qu'aucune recommandation sur son utilisation chez les patients qui ont subi une chirurgie bariatrique pariétale ne peut être formulée en l'absence de données probantes. Bien que la taille de la population touchée soit très petite et que ce type de patient soit pris en charge dans des cliniques spécialisées qui connaissent bien ces questions, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'il serait utile d'ajouter, dans le GUO, un message général de prudence concernant cette population, étant donné que de plus en plus de petites cliniques commencent à réaliser ce type de chirurgie et que ce phénomène risque de prendre de l'ampleur.

2.3.4.4. Personnes diabétiques

Le risque d'évènement thromboembolique associé à la FA pourrait augmenter chez les diabétiques, comparativement à ce risque chez les personnes qui ne sont pas diabétiques [Patti *et al.*, 2017]. De plus, le diabète fait augmenter le risque de complication hémorragique et d'évènement cardiovasculaire. Aucune recommandation particulière sur la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les diabétiques atteints de FA n'a été repérée dans les GPC retenus. Par contre, les résultats de la RS, effectuée dans le cadre de ce projet, sur les risques associés aux AOD, comparativement aux risques associés à la warfarine, chez les diabétiques atteints de FA [INESSS, 2019a], montrent ce qui suit :

- un risque combiné d'AVC et d'embolie systémique plus faible (*niveau de preuve scientifique élevé*);
- un risque d'AVC ischémique similaire (*niveau de preuve scientifique élevé [dabigatran, rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, édoxaban]*);
- un risque de mortalité toutes causes confondues similaire (*niveau de preuve scientifique élevé [apixaban, dabigatran] ou insuffisant [édoxaban, rivaroxaban]*);
- un risque de saignement majeur similaire (*niveau de preuve scientifique élevé*);
- un risque d'hémorragie intracrânienne plus faible (*niveau de preuve scientifique élevé [apixaban, dabigatran, rivaroxaban] ou insuffisant [édoxaban]*).

- Les risques d'AVC hémorragique et de saignement gastro-intestinal n'ont pas pu être évalués (*niveau de preuve scientifique insuffisant*).

Les membres du comité consultatif soulignent que les résultats de la RS montrent clairement que les AOD peuvent être utilisés de façon sécuritaire chez les diabétiques atteints de FA et qu'ils conservent leur avantage sur la warfarine dans cette population, notamment en ce qui concerne le risque d'hémorragie intracrânienne. Ils sont donc d'avis qu'il n'est pas nécessaire de formuler une recommandation particulière visant cette population de patients.

2.3.4.5. Femmes enceintes

Aucune étude n'a été menée sur l'usage des AOD chez les femmes enceintes. Par conséquent, les risques potentiels encourus par ces patientes ne sont pas connus. Il est toutefois connu que ces molécules peuvent traverser la barrière placentaire [Thrombose Canada, 2018f]. Les femmes traitées par un AOD devraient donc prendre des mesures pour ne pas devenir enceintes alors que les femmes enceintes ne devraient pas recevoir un tel traitement [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Thrombose Canada, 2018f; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016], une recommandation partagée par Ema Ferreira et ses collaborateurs, qui précisent dans leur guide thérapeutique que les inhibiteurs directs de la thrombine, tels que le dabigatran, ne devraient pas être utilisés durant la grossesse, parce qu'aucune donnée sur ce sujet n'a été trouvée [Ferreira *et al.*, 2013]. L'ESC abonde dans le même sens et recommande de ne pas utiliser les AOD chez les femmes enceintes et celles qui prévoient le devenir (recommandation de classe III-préjudice, niveau de preuve C), et ce, bien qu'un traitement anticoagulant soit recommandé chez les femmes enceintes atteintes de FA qui présentent un risque thromboembolique [Kirchhof *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif sont d'accord avec ces recommandations.

Selon l'information fournie dans la monographie, la warfarine est également contre-indiquée chez la femme enceinte, parce qu'elle traverse la barrière placentaire et peut causer une hémorragie fatale *in utero* chez le fœtus. De plus, des malformations ont été observées chez des enfants nés de mères ayant reçu de la warfarine pendant leur grossesse [Bristol-Myers Squibb, 2017]. Le guide d'Ema Ferreira et ses collaborateurs contient aussi une mise en garde sur l'utilisation de la warfarine chez les femmes enceintes et recommande d'arrêter la prise de warfarine dès que la grossesse est confirmée et, idéalement, avant 6 semaines de grossesse, parce que la warfarine et les dérivés coumariniques sont associés à un risque accru d'embryopathie [Ferreira *et al.*, 2013]. Les femmes qui ont l'âge de procréer devraient donc prendre des mesures contraceptives durant leur traitement par la warfarine. Ils précisent aussi que plusieurs auteurs considèrent que la fenêtre d'exposition critique de la warfarine irait de la 6^e à la 12^e semaine d'aménorrhée (taux de syndrome fœtal associé à la warfarine de 6 % à 25 % de la semaine 6 à la semaine 9), le risque de problème fœtal n'étant toutefois pas nul en dehors de cette fenêtre. De plus, l'utilisation de la warfarine lors de l'accouchement poserait un risque significatif d'hémorragie chez la mère et chez le nouveau-né [Ferreira *et al.*, 2013].

Étant donné que le traitement de la TEV nécessite une anticoagulothérapie chez les femmes enceintes, Thrombose Canada précise que celle-ci repose sur l'utilisation de l'héparine non fractionnée ou d'une HFPM, qui ne franchissent pas la barrière placentaire et qui sont donc sécuritaires pour le fœtus [Thrombose Canada, 2018f]. Thrombose Canada ajoute que les HFPM constituent le traitement de choix dans cette population, à l'exception des patientes atteintes d'une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH), qui ont un antécédent de TIH ou qui sont atteintes d'une insuffisance rénale sévère [Thrombose Canada, 2018f]. En présence d'une valve cardiaque mécanique, le risque de thrombose associé aux héparines peut toutefois être plus élevé que celui associé à la warfarine [Ferreira *et al.*, 2013]. Le guide d'Ema Ferreira et ses collaborateurs propose donc les 4 options de traitement suivantes, qui peuvent être envisagées chez les femmes enceintes porteuses d'une valve cardiaque mécanique, dont 2 options qui incluent la warfarine :

- administration d'héparine non fractionnée durant toute la grossesse; le risque de thrombose associé à cette option de traitement est de 25 %;
- administration d'HFPM durant toute la grossesse; le risque de thrombose associé à cette option de traitement est de 2 % à 16,7 %;
- administration de la warfarine durant toute la grossesse; cette option de traitement est associée à un taux plus élevé de risque d'embryopathie (6 % à 10 %), mais à des taux plus faibles du risque de thrombose valvulaire (4 %) et de mortalité maternelle (2 %);
- administration d'HFPM ou d'héparine non fractionnée du début jusqu'à la 12^e semaine de la grossesse, suivie de l'administration de warfarine jusqu'à quelques jours avant l'accouchement; le risque de thrombose associé à cette option de traitement est de 7 %.

L'ESC recommande également un traitement à une dose ajustée d'héparine pendant le premier trimestre de la grossesse et au cours des 2 à 4 semaines précédant l'accouchement, alors qu'un AVK ou l'héparine peuvent être prescrits pour le reste de la grossesse (recommandation de classe I, niveau de preuve B) [Kirchhof *et al.*, 2016], ce qui permettrait de réduire le risque tératogénique et le risque de saignement intra-utérin associés à l'usage de la warfarine.

Les membres du comité consultatif sont d'accord avec les recommandations présentées ci-dessus concernant les femmes enceintes. Tout comme l'ESC et Ema Ferreira et ses collaborateurs, ils soulignent que la warfarine peut être utilisée pendant le 2^e trimestre de la grossesse et que, bien que cette pratique soit observée beaucoup plus fréquemment en Europe qu'au Québec, cette nuance devrait être conservée dans le GUO, vu la plus grande facilité d'administration de la warfarine par rapport à celle des HFPM.

2.3.4.6. Femmes qui allaitent

Aucune donnée clinique sur le passage du dabigatran dans le lait maternel n'est disponible. Toutefois, le rivaroxaban a déjà été retrouvé dans le lait maternel et il est donc possible que l'on puisse y retrouver les autres molécules de ce groupe [Thrombose

Canada, 2018f]. Les AOD ne devraient donc pas être utilisés chez les femmes qui allaitent [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Thrombose Canada, 2018f; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Selon le guide thérapeutique d’Ema Ferreira et ses collaborateurs, le dabigatran ne devrait pas être utilisé pendant l’allaitement, parce qu’aucune donnée sur le sujet n’a été repérée [Ferreira *et al.*, 2013]. Par ailleurs, l’usage de la la warfarine est jugé sécuritaire chez les femmes qui allaitent, parce que des données recueillies chez 15 femmes montrent un faible passage dans le lait maternel, que la warfarine n’a pas été détectée dans le plasma des enfants et qu’aucune modification des paramètres de coagulation n’a été observée chez les 7 enfants allaités et testés. Dans le guide d’Ema Ferreira et ses collaborateurs, on précise d’ailleurs que la warfarine peut être utilisée en postpartum à une dose ajustée en visant un RNI de 2 à 3 pendant 6 semaines. Il peut y avoir un chevauchement avec l’usage de l’héparine non fractionnée ou avec les HFPM au début du traitement, jusqu’à l’obtention de 2 mesures du RNI consécutives, à au moins 24 heures d’intervalle, supérieures ou égales à 2,0 [Ferreira *et al.*, 2013].

Thrombose Canada souligne que l’usage de l’héparine non fractionnée, des HFPM et de la warfarine est sécuritaire chez les femmes qui allaitent [Thrombose Canada, 2018f]. Les femmes qui allaitent et qui reçoivent la warfarine comme traitement anticoagulant doivent être suivies de près, pour s’assurer que les valeurs de RNI ne dépassent pas les valeurs maximales recommandées. Il serait prudent d’effectuer des tests de coagulation chez les nourrissons exposés à un risque de saignement avant de conseiller l’allaitement aux mères qui prennent de la warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017].

Les membres du comité sont d’accord avec l’ensemble l’information ci-dessus et sont d’avis que, chez les femmes qui allaitent, les AOD ne devraient pas être utilisés, mais que l’utilisation de la warfarine peut être considérée.

2.3.4.7. Femmes non ménopausées

Aucune information sur les femmes non ménopausées n’est disponible dans les monographies des AOD ou dans les GPC retenus. Toutefois, les données combinées des études EINSTEIN PE et EINSTEIN DVT semblent indiquer que le rivaroxaban peut occasionner un plus grand nombre de ménorragies [Bayer Inc., 2018]. Cependant, les membres du comité consultatif précisent qu’il y a actuellement une certaine controverse sur ce sujet et que ces données sont contestées par plusieurs experts.

2.3.4.8. Enfants

L’innocuité et l’efficacité des AOD chez les enfants n’ont pas été établies. Par conséquent, les AOD ne sont pas indiqués dans cette population, soit les patients âgés de moins de 18 ans [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Aucun ECRA n’a été effectué pour évaluer l’efficacité et l’innocuité de la warfarine chez les patients âgés de moins de 18 ans. L’usage de la warfarine dans cette population pour la prévention et le traitement des événements thromboemboliques a toutefois été documenté [Bristol-Myers Squibb, 2017]. Les membres du comité consultatif soulignent que plusieurs facteurs entrent en ligne de

compte dans le choix de l'anticoagulothérapie chez les patients de moins de 18 ans, notamment leur poids et le type de sport qu'ils pratiquent. Comme la prise en charge de cette population est fort probablement différente de la prise en charge des adultes, et qu'aucun pédiatre ne fait partie du comité consultatif, les membres du comité proposent de ne pas inclure de recommandation à ce sujet dans le GUO et de préciser que le GUO ne porte que sur la population adulte.

2.3.4.9. Personnes atteintes d'insuffisance hépatique

De façon générale, les patients atteints d'insuffisance hépatique n'ont pas été inclus dans des essais cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité des AOD. Leur utilisation chez ces patients est donc contre-indiquée, non recommandée ou à effectuer avec prudence, comme le montre le tableau 8. Les membres du comité consultatif confirment l'absence de données sur l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique dans la littérature. Ils voient toutefois un certain danger dans le fait de contre-indiquer trop fermement l'usage des AOD chez ces patients, ce qui pourrait en priver plusieurs d'une nouvelle thérapie. Ils soulignent qu'il y a quand même quelques données rétrospectives sur le sujet, bien que très peu, qui semblent indiquer que les effets des AOD ne sont pas nécessairement pires que ceux de la warfarine chez ces patients. De plus, la population de patients atteints d'insuffisance hépatique grave (correspondant à un Child-Pugh de classe C) ou associée à une coagulopathie est une population très spécifique et très restreinte dans la pratique normale. Les membres du comité sont donc d'avis qu'il convient probablement de mentionner que les AOD ne devraient pas être utilisés chez ces patients. De plus, les patients qui affichent un Child-Pugh de classe C sont très malades, ont un pronostic de survie peu favorable (moyenne de 6 mois) et sont normalement suivis par un spécialiste. Il serait donc inopportun d'aller au-delà des recommandations des monographies.

Par ailleurs, les membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information contenue dans les monographies sur l'utilisation prudente des AOD en présence d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A) ou modérée (Child-Pugh de classe B). Toutefois, ils soulignent que chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, l'anticoagulothérapie devrait normalement être amorcée par un spécialiste, qui assure un suivi rapproché au début du traitement, et qu'un rappel à cet effet serait important.

Warfarine

« L'insuffisance hépatique peut intensifier la réponse à la warfarine en raison de l'altération de la synthèse des facteurs de coagulation et de la réduction du métabolisme de la warfarine. » [Bristol-Myers Squibb, 2017] Les membres du comité consultatif sont d'accord avec cet énoncé et précisent que la warfarine peut donc être utilisée, mais avec prudence, en présence d'une insuffisance hépatique. Ils soulignent aussi que chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, l'anticoagulothérapie devrait normalement être amorcée par un spécialiste, qui assure un suivi rapproché au début du traitement, et qu'un rappel à cet effet serait important, relativement aux AVK.

Tableau 8 Traitement par un AOD chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique	Apixaban [Pfizer Canada, 2018]	Dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]	Édoxaban [Servier Canada, 2017]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2018]
Hépatopathie s'accompagnant de coagulopathie et d'un risque d'hémorragie d'importance clinique	Contre-indiqué, vu l'absence de données dans les essais cliniques	Aucune précision sur ce sujet dans la monographie	Les patients atteints d'une hépatopathie importante (p. ex. hépatite aiguë, hépatite chronique évolutive, cirrhose) ont été exclus des essais cliniques portant sur l'édoxaban. Par conséquent, l'édoxaban est contre-indiqué chez les patients atteints d'une hépatopathie associée à une coagulopathie et à un risque de saignements d'importance clinique.	Contre-indiqué en présence d'une hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique. Les patients qui présentent une hépatopathie significative (p. ex. hépatite aiguë clinique, hépatite chronique active et cirrhose) ont été exclus des essais cliniques.
Insuffisance hépatique grave	Non recommandé, vu l'absence d'évaluation	Aucune donnée sur les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) n'est disponible. Par conséquent, l'utilisation du dabigatran n'est pas recommandée chez ces patients.	Non recommandé, vu l'absence d'évaluation	Non recommandé, vu l'absence d'évaluation
Insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B)	Utiliser avec prudence. Les patients dont le taux d'enzymes hépatiques était anormalement élevé (alanine aminotransférases et aspartate aminotransférases plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ou bilirubinémie au moins 1,5 fois la limite supérieure de la normale) ont été exclus des essais cliniques. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez ces patients.	Aucune donnée sur les patients atteints d'une hépatopathie aiguë ou dont le taux d'enzymes hépatiques est au moins 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) n'est disponible. Par conséquent, l'utilisation du dabigatran n'est pas recommandée chez ces patients. Aucun changement concernant l'exposition au dabigatran n'a été observé chez 12 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), comparativement à 12 témoins.	Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée.	Utiliser avec prudence. Selon les données cliniques limitées sur les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, on rapporte une augmentation significative de l'activité pharmacologique. Selon les données limitées sur les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère sans coagulopathie, la réponse pharmacodynamique et la pharmacocinétique sont les mêmes chez ces patients que chez les sujets en bonne santé.

2.3.4.10. Ajustement selon le sexe

Il est clairement indiqué, dans les monographies, qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose de l'apixaban et du rivaroxaban en fonction du sexe [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018]. Aussi, l'analyse pharmacocinétique effectuée auprès des sujets de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 a montré qu'après avoir tenu compte du poids corporel, on ne rapporte aucun effet additionnel cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'édoxaban [Servier Canada, 2017]. Par contre, dans la monographie du dabigatran, il est

précisé que l'exposition à ce médicament était de 1,4 à 1,5 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes, selon ce que rapportent les études sur la prévention primaire de la TEV. De plus, les concentrations minimales et postdoses étaient en moyenne 1,3 fois plus élevées chez les femmes souffrant de FA [Boehringer Ingelheim, 2016]. Toutefois, aucune recommandation particulière d'ajustement de la dose en fonction du sexe n'est précisée dans la monographie du dabigatran. Les membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information présentée ci-dessus et avec l'absence, dans le GUO, d'une recommandation particulière en fonction du sexe visant les AOD.

2.3.4.11. Personnes qui présentent un risque hémorragique élevé

Dans son GPC, l'ESC suggère d'utiliser un AVK ou une autre préparation d'AOD de préférence au dabigatran 150 mg BID, au rivaroxaban 20 mg DIE ou à l'édoxaban 60 mg DIE chez les patients qui présentent un risque élevé de saignement gastro-intestinal (recommandation de classe IIa, niveau de preuve B) [Kirchhof *et al.*, 2016]. À ce sujet, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'il peut être hasardeux d'effectuer une recommandation spécifique visant cette population de patients, étant donné la très grande variabilité individuelle de ce risque et l'évaluation risques-bénéfices qui en découle. De plus, les définitions de saignement utilisées dans les grandes études cliniques étaient différentes d'une étude à une autre et aucune étude clinique comparant directement les différents AOD entre eux n'a été publiée jusqu'à maintenant, ce qui limite les conclusions qui pourraient permettre de recommander un AOD par rapport à un autre en présence d'un risque hémorragique élevé. Comme l'évaluation risques-bénéfices revient au jugement clinique, les membres du comité proposent de ne pas inclure ce type de recommandation dans le GUO.

2.3.5. Contre-indications

L'administration d'un anticoagulant est contre-indiquée dans tous les cas où les risques d'hémorragie sont plus grands que les avantages cliniques escomptés, en raison de situations personnelles ou d'affections générales ou localisées, dont celles indiquées ci-dessous.

Dans son GPC, la SCC mentionne que l'usage d'un AOD est contre-indiqué en présence d'une valve cardiaque mécanique, de sténose mitrale rhumatismale ou de sténose mitrale non rhumatismale modérée ou sévère [Macle *et al.*, 2016]. À ce sujet, Thrombose Canada précise que les patients qui les présentent courent un risque plus élevé d'AVC ischémique et que la warfarine leur est recommandée [Thrombose Canada, 2018b]. L'ESC abonde dans le même sens et recommande de prescrire un traitement par un AVK (RNI de 2 à 3, ou plus élevé) pour prévenir les AVC chez les patients atteints de FA porteurs d'une valve cardiaque mécanique (niveau de preuve B) ou en présence d'une sténose mitrale modérée à sévère (niveau de preuve C) (recommandation de classe III-préjudice) [Kirchhof *et al.*, 2016]. D'ailleurs, dans les monographies, l'utilisation de l'apixaban, de l'édoxaban et du rivaroxaban n'est pas recommandée en présence d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique, en raison de l'absence de données sur leur efficacité et leur innocuité, et l'utilisation du dabigatran est alors contre-indiquée, en

raison des résultats obtenus lors d'une étude clinique de phase II (étude RE-ALIGN) au cours de laquelle un nombre plus élevé d'événements thromboemboliques et d'événements hémorragiques a été associé au dabigatran, comparativement à ceux associés à la warfarine, dans cette population [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Dans les monographies, on précise aussi que l'efficacité et l'innocuité des AOD n'ont pas été évaluées chez des patients qui souffrent d'une maladie cardiaque d'origine rhumatismale modifiant l'hémodynamie de manière notable, dont la sténose mitrale, et que leur utilisation n'est pas recommandée dans ce contexte. Les membres du comité consultatif sont d'accord avec la contre-indication de tous les AOD en présence d'une valve cardiaque mécanique, d'une sténose mitrale rhumatismale ou d'une sténose mitrale non rhumatismale modérée à sévère, malgré l'absence de données disponibles sur plusieurs de ces cas, étant donné le préjudice potentiel que cela pourrait causer aux patients. Ils précisent toutefois que ces types de comorbidité doivent être présents chez des personnes atteintes de FA pour que cette contre-indication soit applicable.

L'ESC recommande d'utiliser les AOD de préférence aux AVK ou à l'ASS chez les patients atteints de FA et ayant un antécédent d'AVC (recommandation de classe I, niveau de preuve B) [Kirchhof *et al.*, 2016]. Toutefois, la présence d'un infarctus cérébral ischémique ou hémorragique récent, soit au cours des 6 mois précédents dans le cas du dabigatran, est une contre-indication qui vise tous les AOD [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. À ce sujet, dans un rapport de consensus d'experts publié en 2017 par la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada, on mentionne que dans un contexte de FANV, le délai optimal à observer avant l'amorce d'un traitement par un AOD à la suite d'un AVC n'est pas bien défini, selon ce qu'indiquent les résultats d'études cliniques [Wein *et al.*, 2018]. Celui-ci devrait donc être individualisé selon une évaluation des risques et des bénéfices. Toutefois, vu l'absence de données probantes, ces experts suggèrent d'amorcer l'anticoagulothérapie par un AOD dans les délais suivants : le jour même ou 1 jour après un AIT; 3 jours après un AVC léger; 6 jours après un AVC modéré; 12 à 14 jours après un AVC grave. Ces suggestions sont aussi reprises dans un rapport de consensus d'experts de l'ESC, qui utilise l'échelle de gravité des AVC élaborée par les NIH (sigle de National Institutes of Health), la NIHSS (sigle de National Institutes of Health Stroke Severity Scale) pour déterminer la gravité des AVC : un score NIHSS inférieur à 8 indique un AVC léger; un score de 8 à 15, un AVC modéré; un score supérieur ou égal à 16, un AVC grave [Kirchhof *et al.*, 2016]. Selon certains membres du comité consultatif, il faut toutefois spécifier que l'échelle NIHSS est une mesure de la gravité clinique de l'AVC qui n'établit pas nécessairement bien la corrélation avec la taille de celui-ci. Les membres du comité consultatif sont d'accord avec l'approche globale issue de ces consensus d'experts et ils ajoutent que, malgré le fait que l'évaluation de ces patients ne relève pas de la première ligne, les médecins spécialistes reçoivent énormément de questions à ce sujet de la part d'intervenants de première ligne. Il est donc d'avis que le GUO devrait, à tout le moins, mettre en valeur le fait qu'il est important d'amorcer le traitement anticoagulant le plus tôt possible, soit dans les 2 semaines suivant un AVC ischémique causé par la FA. Par contre, le moment le plus sécuritaire pour amorcer un

tel traitement est souvent guidé par la taille de l'AVC et cette évaluation nécessite généralement de consulter un médecin spécialiste ayant une expertise dans le traitement de l'AVC aigu. Il a donc été proposé de préciser, dans le GUO, qu'un traitement anticoagulant devrait être amorcé, chez les patients qui ont un antécédent récent d'AVC, dès que ce traitement est jugé sécuritaire par un médecin spécialiste.

D'autres contre-indications spécifiées dans les monographies sont présentées en détail dans le tableau 9 [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016].

Tableau 9 Autres contre-indications de l'utilisation des AOD spécifiées dans les monographies

Dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]	Apixaban [Pfizer Canada, 2018]	Édoxaban [Servier Canada, 2017]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2018]
Patients présentant des manifestations hémorragiques, un saignement actif cliniquement significatif, y compris l'hémorragie gastro-intestinale, une diathèse hémorragique ou une altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase	Hémorragie évolutive cliniquement significative, p. ex. une hémorragie gastro-intestinale	Saignements actifs cliniquement significatifs, y compris un saignement gastro-intestinal	Hémorragie active cliniquement significative, dont une hémorragie digestive
Patients présentant des lésions associées à un risque de saignement cliniquement significatif, telles qu'un ulcère gastrique en évolution qui s'accompagne d'un saignement récent	Lésions ou affections s'accompagnant d'un risque accru d'hémorragie cliniquement significative, p. ex. un ulcère gastro-duodéal évolutif ayant récemment saigné ou une atteinte acquise ou spontanée de l'hémostase	Lésions ou affections associées à un risque accru de saignement cliniquement significatif, p. ex. ulcère gastro-duodéal évolutif ayant causé un saignement récent, trouble de l'hémostase spontané ou acquis	Lésions ou troubles associés à une augmentation du risque d'hémorragie cliniquement significative, p. ex. hémorragie récente d'un ulcère gastro-duodéal évolutif et altération spontanée ou acquise de l'hémostase
Hypersensibilité connue au dabigatran, au dabigatran etexilate ou à tout autre ingrédient contenu dans la préparation du produit ou composant du contenant	Hypersensibilité à l'apixaban ou à l'un des ingrédients du produit	Hypersensibilité à l'édoxaban ou à tout autre ingrédient du produit	Hypersensibilité au rivaroxaban ou à l'un des ingrédients du médicament

2.3.6. Particularités d'administration ou de conservation des AOD et de la warfarine

Certaines particularités concernant l'administration des AOD sont aussi spécifiées dans les monographies [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Premièrement, il y est précisé que le clinicien doit s'assurer que le patient comprend et qu'il est prêt à se conformer au traitement. Par ailleurs, il y est mentionné que les AOD doivent être pris régulièrement, comme il est prescrit pour que leur efficacité soit optimale et que toute interruption temporaire doit être évitée, à moins d'une indication médicale en ce sens. Enfin, les particularités suivantes sont mentionnées, de façon individuelle, concernant les AOD :

- L'apixaban peut être pris avec ou sans nourriture. De plus, lorsqu'un patient est incapable d'avaler des comprimés entiers, il est sécuritaire d'écraser les comprimés d'apixaban de façon à obtenir une poudre fine qui peut être prise en suspension dans l'eau ou mélangée à de la compote de pommes (à administrer immédiatement après la préparation). Aucune information sur l'administration de l'apixaban par sonde nasogastrique n'a été trouvée dans la monographie. Toutefois, elle semble acceptée dans la pratique québécoise. En effet, le guide d'utilisation des AOD publié par le CHU de Québec mentionne que l'apixaban peut être administré de cette façon [Taillon, 2017].
- Le dabigatran peut être pris avec ou sans nourriture. Par contre, les patients qui présentent une dyspepsie devraient prendre le dabigatran avec un repas (ou dans les 30 minutes suivant le repas) et, si le problème persiste, un traitement par un IPP peut être considéré, selon le jugement du clinicien. Par ailleurs, la capsule de dabigatran devrait être avalée entière : il ne faut pas mâcher, briser ni ouvrir la capsule. Par conséquent, bien qu'aucune information sur ce point n'ait été trouvée dans la monographie, le dabigatran ne devrait pas être administré par sonde nasogastrique. De plus, cela concorde avec la pratique québécoise. En effet, le guide d'utilisation des AOD publié par le CHU de Québec mentionne que le dabigatran ne doit pas être administré de cette façon [Taillon, 2017].
- Le rivaroxaban, à des doses de 15 mg et de 20 mg, doit être pris avec des aliments, parce que son absorption est tributaire du bolus alimentaire. Dans la monographie américaine, relativement à la FA, il est spécifié que le rivaroxaban doit être pris avec le repas du soir, une recommandation qui repose sur ce qui avait été fait lors des essais cliniques [Janssen Pharmaceutical, 2018]. Sur ce point, les membres du comité consultatif précisent que le rivaroxaban doit être pris avec le repas le plus copieux de la journée, pour respecter la logique qui soutient la recommandation américaine tout en respectant les habitudes de vie des patients, de manière à être conséquent. Par ailleurs, il est jugé sécuritaire d'écraser les comprimés de rivaroxaban et de les mélanger avec de la compote de pommes immédiatement avant l'administration orale chez les patients qui sont incapables d'avaler des comprimés entiers. De plus, les comprimés écrasés de rivaroxaban peuvent être administrés par sonde naso-gastrique, mais ils ne doivent pas être administrés en aval de l'estomac, parce que l'absorption de ce médicament dépend du lieu de libération dans le tractus gastro-intestinal. L'administration de comprimés écrasés de 15 mg ou de 20 mg de rivaroxaban doit toutefois être immédiatement suivie de l'ingestion d'aliments.
- L'édoxaban peut être pris avec ou sans nourriture. Aucune information sur l'administration de l'édoxaban par sonde naso-gastrique n'a été trouvée dans la monographie. Cette pratique semble toutefois acceptée dans la pratique québécoise. En effet, le guide d'utilisation des AOD publié par le CHU de Québec mentionne que l'édoxaban peut être administré de cette façon [Taillon, 2017].
- Aucune information sur l'administration de la warfarine par sonde naso-gastrique n'a été trouvée dans la monographie. Toutefois, les membres du comité consultatif

confirment que la warfarine peut être administrée de cette façon, en ajoutant qu'il est également sécuritaire d'écraser les comprimés de ce médicament avant de les administrer.

L'intégrité de tout médicament doit être préservée avant et durant son administration. Pour cette raison, les détails relatifs à la stabilité des comprimés d'AOD et de warfarine ont été extraits et analysés. Les directives de conservation incluses dans les monographies sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 Conservation et stabilité des AOD et de la warfarine selon les monographies

Molécule	Conservation et stabilité
Apixaban [Pfizer Canada, 2018]	Conserver à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C).
Dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]	Plaquette alvéolée : Conserver à une température de 15 °C à 30 °C. Conserver le médicament dans son emballage original pour le protéger de l'humidité. Flacon : Conserver à une température de 15 °C à 30 °C. Une fois le flacon ouvert, le produit doit être utilisé dans les 4 mois qui suivent. Tenir le flacon fermé hermétiquement. Conserver le médicament dans son emballage original pour le protéger de l'humidité.
Édoxaban [Servier Canada, 2017]	Conserver à une température ambiante contrôlée (de 15 °C à 30 °C). Conserver dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.
Rivaroxaban [Bayer Inc., 2018]	Conserver à une température de 15 °C à 30 °C. Conserver en lieu sûr, hors de la portée des enfants.
Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]	Protéger de la lumière et de l'humidité. Conserver à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C). Délivrer dans un contenant hermétique opaque conforme aux directives de l'USP. Consignes particulières de manipulation : Les femmes enceintes qui travaillent dans une pharmacie ou dans un milieu clinique doivent éviter tout contact avec des comprimés broyés ou brisés. La warfarine à 1 mg, à 2 mg, à 2,5 mg et à 5 mg est offerte en flacons de 100, de 250 et de 1 000 unités. Les comprimés de 3 mg et de 4 mg sont vendus en flacons de 100 et de 250 unités et ceux de 6 mg et de 10 mg, en flacons de 100 unités. Les comprimés de 1 mg, 2 mg, de 2,5 mg, de 3 mg et de 5 mg sont aussi offerts en plaquettes alvéolées de 100 unités.

En ce qui concerne les AOD, seul le dabigatran est fourni dans des plaquettes alvéolées pour le protéger de l'humidité.

Le groupe de Wang et ses collaborateurs [Wang *et al.*, 2015] a publié, en 2015, une étude ayant pour objectif de comparer la stabilité des capsules d'étextilate de dabigatran lorsqu'elles sont entreposées dans :

- l'emballage d'origine du fabricant;
- un emballage unitaire; ou
- un pilulier de type plaquette alvéolée préparé en pharmacie communautaire.

L'étude a démontré que des capsules de 110 mg de d'étextilate de dabigatran sont demeurées aussi stables dans un emballage unitaire ou dans un pilulier de type plaquette alvéolée préparé en pharmacie communautaire que dans l'emballage d'origine du fabricant, et ce, pour une période d'entreposage de 120 jours, à la température ambiante. Selon certains membres du comité, on peut assumer que le reconditionnement en pilulier sera fait pour une durée de moins de 3 mois, concernant

l'ensemble des patients. Pour être plus précis, il pourrait donc être mentionné que le dabigatran est stable 3 mois en pilulier.

Des conditions particulières de conservation de la warfarine pour la protéger de la lumière et de l'humidité sont également décrites dans la monographie. Cette information est présentée en détail dans le tableau 10. Une recherche de littérature a été effectuée, mais aucune publication retenue n'a permis d'élargir les conditions d'entreposage, bien au contraire. À ce sujet :

- Gao et Maurin ont publié, en 2001, une étude de stabilité mentionnant que la warfarine sodique cristalline n'est pas stable si le taux d'humidité est de plus de 68 % et qu'une modification physique est survenue après un entreposage isotherme pendant 24 heures à 80 °C et pendant 11 heures à 120 °C [Gao et Maurin, 2001]. Le taux de perte de l'IPA dépendait de la température.
- Le groupe de Sharley et ses collaborateurs a publié, en 2015, une étude de stabilité ayant pour objectif d'étudier la stabilité de différentes formulations de warfarine vendues au Royaume-Uni [Sharley *et al.*, 2007]. Ils y mentionnent que la dégradation de base des échantillons est de 63,2 % et que ce n'est qu'en ajoutant une solution d'agent stabilisant (hydroxybenzoate) que les échantillons préparés montrent une stabilité lorsqu'ils sont entreposés pendant 28 jours à la température ambiante, tout en étant protégés de la lumière.
- Le groupe de Nguyenpho et ses collaborateurs a publié, également en 2015, une étude qui avait pour objectif d'évaluer la stabilité des produits de warfarine pendant l'utilisation par les patients ou les aides-soignants [Nguyenpho *et al.*, 2015]. Pour réaliser l'évaluation, trois produits commerciaux fabriqués par différents procédés (identification non mentionnée) et achetés dans une pharmacie du Maryland ont été sélectionnés et conservés à 30 °C et à 75 % d'humidité relative pour simuler des conditions d'utilisation. Les échantillons ont été conservés jusqu'à 12 semaines et analysés en vue d'observer les changements physicochimiques. Avec le temps, une conversion de la forme cristalline en forme amorphe du médicament a été observée. Les taux d'humidité augmentaient pendant que la teneur en alcool isopropylique du produit diminuait. La dissolution des comprimés dans des milieux à un pH de 4,5 a mis en évidence une discrimination entre les produits pharmaceutiques, selon qu'ils sont cristallins ou amorphes. Dans l'ensemble, le pourcentage de médicament dissous dans chaque produit durant 30 minutes a diminué avec le temps d'exposition aux diverses conditions. La dissolution du médicament a diminué de 54 % à 38 % et de 82 % à 54 % dans le cas de deux produits, tandis que le troisième produit a maintenu un niveau élevé de dissolution. Ces résultats indiquent que les composés de warfarine peuvent changer pendant leur utilisation.

2.3.7. Suivi

Les membres du comité consultatif soulignent que les combinaisons de traitement par les anticoagulants et les antiplaquettaires sont fréquemment observées en clinique, étant donné que la prévalence des maladies coronariennes et de la FA est très élevée.

Toutefois, ces combinaisons de traitement font augmenter de façon significative les risques de saignement et il est donc important de limiter la durée de ces combinaisons de traitements, en procédant à une évaluation minutieuse des avantages possibles d'une telle thérapie de combinaison lorsqu'elle est envisagée pour une indication liée à la coronaropathie [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Boehringer Ingelheim, 2016]. L'ESC recommande d'ailleurs d'éviter les traitements qui combinent un anticoagulant oral et un antiplaquettaire chez les patients qui présentent une FA, sans autre indication pour un traitement antiplaquettaire, en raison du risque accru de saignement (recommandation de classe III-préjudice, niveau de preuve B) [Kirchhof *et al.*, 2016].

La Fondation des maladies du cœur et de l'AVC mentionne qu'un traitement antiplaquettaire en concomitance avec un traitement anticoagulant oral n'est pas recommandé de routine, en raison de l'augmentation du risque de saignement, sauf en présence d'une indication médicale à cet effet (niveau de preuve B) [Wein *et al.*, 2018]. On trouve peu de données disponibles sur l'arrêt d'un traitement antiplaquettaire à la suite de la pose d'une prothèse endovasculaire chez les patients qui nécessitent un traitement, à long terme, par un anticoagulant oral. Par contre, l'ESC mentionne que la durée d'un traitement antithrombotique concomitant, en particulier les triples thérapies, devrait être limitée en fonction des risques de récurrence d'évènement coronarien et des risques de saignement (recommandation IIa, niveau de preuve B) [Kirchhof *et al.*, 2016]. L'ESC précise à ce sujet que l'arrêt du traitement antiplaquettaire devrait être considéré à partir d'un an après l'intervention chez les patients stables, en l'absence d'évènement coronarien (recommandation IIa, niveau de preuve B) [Valgimigli *et al.*, 2018], une recommandation partagée par la SCC (à la suite d'une intervention coronarienne percutanée élective : recommandation faible, niveau de preuve modéré) [Andrade *et al.*, 2018]. Les membres du comité consultatif sont d'accord avec le retrait du traitement antiplaquettaire chez les personnes atteintes d'une maladie coronarienne stable, définie par une absence de syndrome coronarien aigu depuis au moins 1 an, et ils précisent que les patients qui reçoivent un traitement par un AOD et un antiplaquettaire en concomitance devraient aussi recevoir un IPP, ce qui fait déjà partie de la pratique québécoise pour offrir une gastro-protection à ces patients, chez lesquels le risque de saignement est plus élevé. D'ailleurs, chez ces patients, plusieurs cas d'hémorragie qui aurait pu être évitée grâce à une gastro-protection sont encore vus en clinique.

2.3.7.1. AOD

Selon les monographies des AOD, la Clcr-e doit être mesurée avant d'amorcer le traitement par un AOD, et ce, chez tous les patients [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Il est aussi précisé, dans les monographies, qu'une évaluation de la fonction rénale à partir de la Clcr-e devrait être effectuée au moins une fois par année, en particulier dans certaines circonstances où une atteinte de la fonction rénale est susceptible de survenir (p. ex. infarctus du myocarde, décompensation aiguë de l'insuffisance cardiaque, augmentation de la prise de diurétiques ou déshydratation), une recommandation partagée par la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada (niveau de preuve C), qui ajoute qu'une augmentation de la fréquence du suivi de la fonction rénale, soit au moins tous les

6 mois, devrait être considérée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée, ou sévère ou d'une maladie déshydratante (niveau de preuve C) [Wein *et al.*, 2018].

À ce sujet, Thrombose Canada précise un certain délai de suivi, selon l'état de la fonction rénale d'un patient traité par le dabigatran, l'édoxaban ou le rivaroxaban [Thrombose Canada, 2018b] :

- Clcr supérieure ou égale à 50 ml/min : mesurer la Clcr à des intervalles de 12 mois;
- Clcr de 30 ml/min à 49 ml/min : mesurer la Clcr à des intervalles de 6 mois et en présence de maladies aiguës;
- Clcr inférieure à 30 ml/min : considérer la warfarine comme traitement anticoagulant de remplacement.

Thrombose Canada précise aussi le même type de suivi chez les patients traités par l'apixaban, mais à des intervalles légèrement différents, selon la mesure de la Clcr :

- Clcr supérieure ou égale à 50 ml/min : mesurer la Clcr à des intervalles de 12 mois;
- Clcr de 25 ml/min à 49 ml/min : mesurer la Clcr à des intervalles de 6 mois et en présence de maladies aiguës;
- Clcr de 15 ml/min à 24 ml/min : considérer la warfarine comme traitement anticoagulant de remplacement.

Les membres du comité consultatif sont d'accord avec la recommandation d'une évaluation de la fonction rénale des patients avant l'amorce d'un traitement par un AOD et ils ajoutent qu'une formule sanguine complète devrait aussi être réalisée pour vérifier l'état initial du patient. Ils précisent par ailleurs qu'il y a fréquemment des patients chez lesquels un suivi de la fonction rénale et une formule sanguine complète n'ont pas été effectués depuis plus d'un an. Bien qu'à l'heure actuelle, on ne puisse pas préciser la fréquence idéale de suivi des patients traités par un AOD, les membres du comité consultatif soulignent qu'il pourrait être utile de rappeler, dans le GUO, qu'une surveillance plus régulière devrait être envisagée chez les patients où le risque d'insuffisance rénal est plus élevé. Ils sont donc d'accord avec la recommandation d'un suivi, au moins annuel, de la fonction rénale des patients traités par un AOD, auquel devrait aussi s'ajouter la réalisation d'une formule sanguine complète. À ce sujet, les membres du comité consultatif ajoutent qu'il est aussi important de surveiller le poids corporel du patient lors du suivi, parce qu'il doit être pris en considération pour ajuster la dose de l'anticoagulant.

En raison de la courte demi-vie des AOD, la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada recommande également d'évaluer, à chaque visite de suivi, l'observance thérapeutique des personnes traitées (niveau de preuve B) [Wein *et al.*, 2018]. Lors de ces suivis, les patients devraient être réévalués et sensibilisés à la courte demi-vie des AOD ainsi qu'à l'importance de prendre ces médicaments comme il a été prescrit, pour limiter les risques associés à l'oubli d'une dose ou à l'interruption prolongée du traitement (niveau de preuve B) [Wein *et al.*, 2018]. Les membres du comité consultatif sont d'accord avec ces recommandations.

2.3.7.2. Warfarine

Afin de s'assurer d'un traitement efficace tout en réduisant les risques d'effets secondaires, la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada recommande de suivre régulièrement le RNI des personnes traitées par la warfarine et d'ajuster la dose, si nécessaire, pour maintenir le RNI à l'intérieur des valeurs thérapeutiques ciblées (niveau de preuve A) [Wein *et al.*, 2018], une recommandation partagée par l'ESC [Kirchhof *et al.*, 2016]. Ce suivi est habituellement effectué toutes les 3 à 5 semaines par des tests réalisés dans les laboratoires des établissements de santé à partir d'échantillons de sang prélevés par ponction veineuse [CADTH, 2014; INESSS, 2014a]. L'ESC précise à ce sujet que le temps pendant lequel le RNI du patient se maintient dans l'intervalle thérapeutique ciblé est un prédicteur important des hémorragies majeures [Kirchhof *et al.*, 2016]. Ainsi, il recommande de cibler un intervalle de RNI de 2,0 à 3,0 et le maintien du RNI du patient dans cet intervalle plus de 70 % du temps chez les patients traités par un AVK. De plus, chez ces patients, il recommande de considérer un changement pour un traitement par un AOD si le temps où le RNI du patient se situe dans l'intervalle thérapeutique ciblé ne peut pas être maintenu. Le suivi des patients traités par la warfarine est présenté en détail dans le protocole médical sur l'anticoagulothérapie rédigé par l'INESSS [INESSS, 2016]. Semblable au suivi des patients traités par un AOD, ce protocole précise qu'une formule sanguine complète devrait être effectuée chez les patients traités par la warfarine avant le début du traitement, et une fois par année par la suite. De plus, bien que la fonction rénale des patients ait peu d'effet sur l'élimination de la warfarine et qu'un suivi des valeurs de Clcr ne soit pas essentiel en ce sens chez les patients traités par la warfarine, les membres du comité consultatif soulignent qu'il est adéquat de suivre au moins une fois par année la Clcr chez ces patients, parce qu'en pratique, cela fait partie d'un bilan médical de base et que l'insuffisance rénale est un facteur de risque hémorragique potentiellement modifiable. Par ailleurs, un patient qui verrait sa fonction rénale s'améliorer au cours du traitement pourrait éventuellement être admissible à un changement de traitement pour un AOD.

Le suivi des valeurs de RNI des patients traités par une anticoagulothérapie par un AVK est en pleine évolution, en raison de l'apparition, sur le marché canadien, de coagulomètres portatifs qui permettent, à l'aide d'un prélèvement de sang capillaire, de remplacer, dans plusieurs cas, les analyses de laboratoire effectuées sur des prélèvements sanguins par ponction veineuse. Grâce à ces appareils, les pharmaciens peuvent maintenant jouer un plus grand rôle dans la prise en charge du suivi des patients traités par un AVK, en participant directement à la mesure du RNI et à l'ajustement de la dose du patient si la valeur de RNI le justifie. Les pharmaciens consultés dans le cadre de ce projet rapportent que ce type de suivi est de plus en plus fréquent en pharmacie communautaire, ce qui peut représenter jusqu'à 50 % des patients suivis dans certaines pharmacies. Ils rapportent également que leurs patients apprécient le suivi complet du RNI en pharmacie, qui limite les inconvénients du suivi en laboratoire tout en étant plus simple et accessible pour ces derniers. En effet, certains CLSC ne font des prélèvements que 3 jours par semaine. Les autres jours, les patients doivent parcourir une plus grande distance pour avoir accès à un laboratoire. Ce type de

suivi en pharmacie peut donc compléter les services offerts dans les cliniques d'anticoagulothérapie en milieu hospitalier, voire en prendre le relais. Il faut toutefois préciser que, contrairement au suivi standard par des analyses de laboratoire, le suivi complet du RNI en pharmacie peut occasionner aux patients des frais additionnels pouvant aller jusqu'à 16 \$ par mois, d'après les pharmaciens consultés dans le cadre de ce projet, selon les modalités d'assurance ou la franchise à payer à la RAMQ. Ces coûts correspondent aux honoraires des pharmaciens pour assurer le suivi de l'ajustement et au coût des bandelettes utilisées dans les coagulomètres. De plus, ce type de suivi demande quand même une certaine disponibilité des pharmaciens communautaires, notamment pour le suivi des patients dont le RNI est instable, trop élevé et nécessite l'administration de vitamine K, ou qui présentent un saignement qui nécessite une consultation au service des urgences (en présentant un formulaire de liaison). Selon les pharmaciens consultés, cela limite les plages horaires qui peuvent être allouées à ce type de prise en charge, soit en dehors des heures de forte affluence, dans les pharmacies où il n'y a pas d'infirmière sur place. Par ailleurs, ils soulèvent le fait que quelques contre-indications importantes s'appliquent à l'utilisation des coagulomètres portatifs, dont la présence du syndrome des antiphospholipides, alors qu'il y a un certain questionnement sur la sécurité d'utilisation de ces appareils chez les patients qui ont déjà subi une embolie (EP, TVP ou autre). Enfin, ils rapportent un manque de compréhension des patients quant à l'importance de recevoir un suivi régulier, certains étant contrariés par les appels téléphoniques pour assurer leur suivi alors que d'autres ont de la difficulté à se rappeler le moment convenu pour déterminer le prochain dosage, surtout s'ils assurent l'autosurveillance de leur traitement. Il pourrait donc être important d'informer et de responsabiliser les patients concernés sur l'importance de respecter les délais de suivi et sur les limites des appareils portatifs.

2.3.7.2.1. Autosurveillance et autogestion

La disponibilité des coagulomètres portatifs peut aussi permettre aux personnes traitées par un AVK qui le désirent de suivre elles-mêmes leurs valeurs de RNI sans avoir à se déplacer régulièrement pour se rendre à l'hôpital ou dans une clinique spécialisée, un type de surveillance qui s'apparente à ce qui est effectué depuis plusieurs années chez les diabétiques. Selon les valeurs de RNI indiquées par l'appareil, le patient peut ajuster lui-même son dosage d'AVK, selon une grille préétablie (autogestion) ou contacter un professionnel de la santé qui déterminera cet ajustement (autosurveillance). Selon les pharmaciens consultés dans le cadre du présent projet, l'autosurveillance serait encore peu fréquente à l'heure actuelle (20 % des patients ou moins) alors que l'autogestion semblerait être encore réservée à de rares cas (5 % des patients ou moins). D'ailleurs, on compte seulement 662 utilisateurs de bandelettes d'autosurveillance en 2017 parmi les personnes couvertes par le RPAM du Québec (voir la section 2.5.2). Comme dans le cas du suivi complet du RNI en pharmacie, il faut prévoir des coûts additionnels pour le patient, notamment le coût d'achat des bandelettes utilisées dans le coagulomètre portatif, qui est remboursé par le RPAM, mais aussi le coût d'achat initial du coagulomètre, lequel n'est pas remboursé par le RPAM. De plus, les patients doivent recevoir au préalable une formation qui leur permettra d'utiliser adéquatement le

coagulomètre portatif. La formation donnée aux patients qui assurent l'autogestion de leur anticoagulothérapie serait plus exhaustive, parce qu'ils doivent bien maîtriser les concepts de l'anticoagulation et les procédures d'ajustement des doses de médicament en fonction des mesures de RNI [INESSS, 2014a]. Par contre, selon les pharmaciens consultés, les patients qui assurent l'autosurveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie se sentent plus impliqués dans leur suivi, ce qui augmente leur sensibilité aux différents facteurs qui peuvent influencer leur RNI, par exemple les interactions médicamenteuses et alimentaires.

À ce sujet, les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet montrent que les personnes qui assurent l'autosurveillance de leur anticoagulothérapie par un AVK présentent un risque plus faible d'évènement thromboembolique que celui que présentent les personnes dont le suivi est assuré par un professionnel de la santé, alors que leurs risques de mortalité toutes causes confondues et de saignement majeur sont similaires lorsque l'on compare ces deux types de suivi [INESSS, 2019a]. Des résultats similaires sont aussi observés relativement à l'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK, à la seule différence que le risque de mortalité toutes causes confondues associé à ce type de suivi est aussi plus faible, comparativement à ce risque associé au suivi assuré par un professionnel de la santé. L'ACMTS recommande d'ailleurs que l'autogestion soit offerte aux personnes qui reçoivent un traitement par un AVK à long terme, soit plus de 3 mois, qui désirent assurer le suivi de leur anticoagulothérapie orale et qui sont aptes à le faire [CADTH, 2014]. Elle recommande aussi que l'autosurveillance soit offerte aux personnes qui reçoivent un traitement par un AVK à long terme et qui ne désirent pas ajuster elles-mêmes la dose de leur anticoagulothérapie orale, ou qui ne sont pas aptes à le faire, seulement si elles désirent assurer le suivi de leur anticoagulothérapie orale et qu'il y a des barrières significatives à l'accès aux tests de laboratoire [CADTH, 2014]. Par contre, comme il est mentionné dans la section 2.4.1, dans un contexte québécois, l'autosurveillance des patients traités par une anticoagulothérapie à long terme par un AVK est une option de suivi efficiente, dans une perspective sociétale, lorsque les personnes visées sont bien sélectionnées et qu'elles ont accès à un professionnel de la santé apte à assurer le suivi de l'autosurveillance [INESSS, 2014a]. Les membres du comité consultatif sont donc d'avis que l'autogestion et l'autosurveillance devraient être offertes à toute personne qui reçoit un traitement par un AVK à long terme, soit de plus de 3 mois, qui désire assurer le suivi de son anticoagulothérapie orale et qui est apte, sur le plan physique et cognitif, à le faire (ou qui est aidée par un proche aidant qui y est apte), une recommandation qui concorde avec celle formulée par Jennings et ses collaborateurs (recommandation 1C) [Jennings *et al.*, 2014]. De plus, ils considèrent qu'il est important de rappeler qu'une formation spécifique et adéquate doit être donnée aux personnes qui choisissent l'autosurveillance ou l'autogestion de leur traitement par un AVK, et que ces personnes doivent avoir accès à un professionnel de la santé apte à faire le suivi de l'autosurveillance, ou à les soutenir (dans le cas de l'autogestion). À ce sujet, Jennings et ses collaborateurs soulignent aussi l'importance de la formation à donner à ces patients, en précisant que ceux-ci doivent être formés selon des normes acceptables, autant pour le patient que pour le professionnel de la santé responsable [Jennings *et al.*, 2014].

En ce qui concerne le suivi des patients qui assurent l'autosurveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie par un AVK, Jennings et ses collaborateurs recommandent qu'une entente entre le professionnel de la santé responsable et le patient soit signée. Cette entente doit prévoir un suivi du patient au moins tous les 6 mois (recommandation 2C) ainsi que la documentation des résultats et des dosages de médicament (recommandation 1C) [Jennings *et al.*, 2014]. Les membres du comité consultatif sont d'accord pour recommander un suivi annuel, à tout le moins, de ces patients et mentionnent qu'il serait bien de rappeler, dans le GUO, que les patients qui assurent l'autogestion ou l'autosurveillance de leur anticoagulothérapie ne sont pas dispensés de recevoir un suivi minimal durant leur traitement, et que le lien avec leur professionnel de la santé doit demeurer actif.

La grande majorité des pharmaciens consultés dans la cadre de ce projet rapportent qu'un contrôle externe des coagulomètres portatifs est régulièrement effectué en pharmacie. Ces contrôles seraient fréquemment effectués à l'aide d'une solution de contrôle vendue par le fabricant de l'appareil, mais ils peuvent aussi se faire par l'intermédiaire d'une compagnie tierce. À ce sujet, une analyse effectuée dans le cadre de l'évaluation aux fins d'inscription des bandelettes CoaguChek XS PT Test^{MC}, utilisées avec le coagulomètre portatif CoaguChek^{MC}, souligne qu'un contrôle de qualité externe des coagulomètres devrait être effectué de 2 à 3 fois par année, ce qui implique l'élaboration de moyens pour y parvenir ([UETMIS-CHUQ, 2011], cité dans [INESSS, 2014a]). Jennings et ses collaborateurs précisent également qu'un contrôle externe des coagulomètres portatifs devrait être effectué au moins tous les 6 mois (recommandation 2C) [Jennings *et al.*, 2014]. Toutefois, il ne semble y avoir aucune directive claire ou ni aucun protocole québécois précis visant les patients qui assurent l'autosurveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie sur la façon d'effectuer un contrôle externe de leur coagulomètre et la fréquence à laquelle ils devraient le faire. Cela peut d'ailleurs soulever certaines questions, notamment de la part des patients qui se demandent pourquoi les valeurs de RNI peuvent varier dans une même journée ou encore, lorsqu'une lecture de RNI effectuée à la maison est comparée à celle effectuée à la pharmacie. Étant donné l'incertitude entourant la marche à suivre pour effectuer le contrôle externe des coagulomètres portatifs ainsi que la fréquence de ces tests, les membres du comité consultatif sont d'avis que ce contrôle devrait être effectué selon les recommandations du fabricant de l'appareil. De plus, ils précisent que cette évaluation de la précision du coagulomètre portatif devrait faire partie du suivi de ces patients par leur professionnel de la santé.

Comme il a été mentionné précédemment, l'autosurveillance et l'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK sont des types de suivi qui sont peu courants au Québec. Cela constituerait d'ailleurs, selon les membres du comité consultatif, une des principales barrières à leur implantation, étant donné l'absence d'une structure centralisée qui permettrait de former adéquatement les patients à l'autosurveillance ou à l'autogestion. Toutefois, à la lumière des données cliniques rapportées sur ces deux types de suivi, ils sont d'avis qu'il serait important, à tout le moins, d'informer les cliniciens et les patients de l'existence de ces options de suivi ainsi que des avantages et des inconvénients qui s'y rattachent, entre autres par la production d'un outil d'aide à la

décision partagée. À ce sujet, il est important de préciser que la plus grande efficacité apparente du traitement associée aux suivis par autosurveillance et par autogestion pourrait résulter, du moins en partie, de la plus grande fréquence, généralement 1 fois par semaine, du suivi des valeurs de RNI chez ces patients, comparativement à cette fréquence chez les patients suivis de façon standard par un professionnel de la santé, soit plutôt 1 fois par mois [INESSS, 2019a]. Il faut toutefois préciser que ces résultats sont présentés sans distinction de l'indication de traitement des participants à l'étude (FA, TEV, valve cardiaque mécanique), ce qui fait en sorte que les bénéfices rapportés pourraient ne s'appliquer qu'à une partie de ces patients. Par ailleurs, la population recrutée dans ces études est rigoureusement sélectionnée; il est donc difficile d'établir si les bénéfices rapportés dans ces études pourraient s'appliquer à l'ensemble de la population. Les membres du comité consultatif sont donc d'avis que la présentation de ces résultats d'efficacité dans un outil de décision partagée pourrait biaiser grandement la décision des patients, selon des informations qui pourraient ne pas s'appliquer à eux.

2.3.7.3. Récidive de la thromboembolie veineuse

Chez les patients qui subissent une récidive de la TEV alors qu'ils sont déjà traités par un AVK (RNI dans l'intervalle thérapeutique), ou par un AOD (avec une bonne observance thérapeutique estimée), le CHEST suggère de changer de traitement pour une HFPM, au moins temporairement, soit pour une période minimale de 1 mois (recommandation de classe 2C) [Kearon *et al.*, 2016]. Il précise à ce sujet que la récidive de la TEV pendant une anticoagulothérapie efficace est inhabituelle et devrait entraîner une réévaluation du diagnostic de récidive de la TEV de même qu'une évaluation de l'observance thérapeutique du patient et de la présence d'une tumeur sous-jacente. Lorsqu'une récidive de la TEV est observée chez un patient qui suit une anticoagulothérapie par une HFPM et dont l'observance thérapeutique est probablement adéquate, le CHEST suggère d'augmenter du quart ou du tiers la dose d'HFPM administrée (recommandation de classe 2C) [Kearon *et al.*, 2016].

Ces deux recommandations sont aussi reprises par Farge et ses collaborateurs dans les cas de récidive de la TEV chez les patients atteints d'un cancer et traités par un anticoagulant (conseil; repose sur un niveau de preuve très faible; ratio risques-bénéfices inconnu) [Farge *et al.*, 2016].

Bien que l'information présentée dans la présente section provienne d'un rapport de consensus d'experts, les membres du comité consultatif soulignent que cette information reflète bien la pratique québécoise actuelle. Ils ajoutent qu'en raison de la fréquence relativement faible des cas d'échec du traitement, soit moins de 4 % des phlébites, le clinicien consulte généralement un spécialiste dans ces cas. Ils précisent toutefois que cette consultation n'est pas nécessairement facile à obtenir en région. Les membres du comité consultatif jugent donc que cette information est utile dans un contexte de soins de première ligne en tant que complément d'information. Étant donné la complexité relative de l'approche à préconiser concernant l'ajustement du traitement des patients qui souffrent d'une récidive de la TEV, les membres du comité consultatif sont d'avis que la consultation d'un spécialiste devrait être recommandée à ces patients, au lieu de

mentionner simplement un changement de traitement pour une HFPM ou un ajustement de la dose de ce traitement, comme le suggère le CHEST. De plus, les membres du comité consultatif mentionnent que le terme « néoplasie » est plus approprié que le terme « tumeur », pour être plus précis, et qu'il serait également important de préciser qu'il faut aussi évaluer la présence d'autres thrombophilies acquises, outre la néoplasie.

2.3.8. Dose oubliée

Aucun GPC retenu ne présentait d'information sur la marche à suivre en cas de dose oubliée. Les membres du comité consultatif soulignent toutefois qu'il serait indiqué d'ajouter une note à cet effet dans le GUO et que la marche à suivre dans ce cas est essentiellement présentée en détail dans chacune des monographies suivantes.

Apixaban

Le patient doit prendre la dose oubliée dès qu'il constate son oubli. Il ne doit pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée [Pfizer Canada, 2018].

Dabigatran

Le patient ne devrait pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

- Traitement et prévention de la TVP et de l'EP, et prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FA : la dose doit être prise dès que possible la même journée. Une dose oubliée peut être prise jusqu'à 6 heures avant l'administration de la dose suivante prévue, sinon la dose oubliée ne doit pas être prise [Boehringer Ingelheim, 2016].

Édoxaban

Le patient doit prendre la dose oubliée le plus tôt possible, le même jour. Il ne doit jamais doubler la dose pour compenser une dose oubliée [Servier Canada, 2017].

Rivaroxaban

- Comprimé de 10 mg, 15 mg ou 20 mg, 1 fois par jour : le patient doit prendre la dose oubliée sans tarder. Si le patient a oublié de prendre un comprimé, il ne doit pas compenser cet oubli en prenant 2 comprimés.
- Comprimé de 15 mg, 2 fois par jour : le patient doit prendre un comprimé dès qu'il constate son oubli pour que la dose totale soit de 30 mg par jour. Dans ce cas, il peut prendre 2 comprimés de 15 mg chacun en même temps [Bayer Inc., 2018].

Warfarine

L'effet anticoagulant de la warfarine persiste au-delà de 24 heures. Si un patient oublie de prendre une dose de warfarine au moment prévu, il devra la prendre dès que possible le même jour. Il ne doit pas doubler la dose quotidienne pour compenser, mais plutôt consulter son médecin [Bristol-Myers Squibb, 2017].

2.3.9. Procédure périopératoire d'arrêt temporaire des AOD et de la warfarine

L'arrêt temporaire du traitement par un anticoagulant peut s'avérer nécessaire dans certaines circonstances, par exemple lorsqu'un patient traité par un anticoagulant subit une intervention chirurgicale ou toute autre intervention effractive, parce que ce patient est alors exposé à un risque élevé d'hémorragie. Chez les patients atteints de FA, la SCC suggère toutefois que l'interruption d'un traitement anticoagulant, particulièrement par un AVK, n'est pas nécessaire lors de la plupart des interventions chirurgicales qui présentent un faible risque de saignement, telles que l'implantation d'un dispositif cardiaque (p. ex. un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur implantable) et la plupart des chirurgies dentaires (recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible) [Macle *et al.*, 2016]. L'ESC abonde dans le même sens et ajoute que les interruptions de traitement par un anticoagulant oral devraient être évitées le plus possible, pour diminuer le risque d'AVC [Kirchhof *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif sont d'accord avec cette information. Ils ajoutent d'ailleurs que le risque de récurrence de la TEV est très élevé durant les premiers mois suivant l'évènement et que cette période n'est pas la plus sécuritaire pour interrompre un traitement anticoagulant. Dans ce cas, il faudrait, dans la mesure du possible, reporter l'intervention chirurgicale à une date ultérieure. Selon les membres du comité consultatif, la période la plus critique se situerait dans les 4 premières semaines suivant la TEV initiale, soit les 1 à 3 premiers mois sur le plan médical, suivie d'une période de risque intermédiaire du 3^e au 12^e mois postévènement.

L'information extraite des monographies de produit sur la procédure d'arrêt temporaire des AOD dans les cas de chirurgie est résumée dans le tableau 11 [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Cette information concorde généralement avec les recommandations de Thrombose Canada [2018h], qui propose toutefois quelques précisions sur la phase postopératoire ainsi que les différents types d'intervention ou de chirurgie nécessitant un arrêt de l'anticoagulothérapie [Thrombose Canada, 2018h]. Ainsi, Thrombose Canada précise les termes « chirurgie élective / risque de saignement standard » utilisés dans les monographies en les remplaçant par « chirurgie / procédure avec un risque hémorragique modéré », étant donné qu'il est probablement sécuritaire de ne pas interrompre le traitement anticoagulant lors d'une chirurgie ou d'une intervention mineure lorsque le risque d'hémorragie est faible. De plus, Thrombose Canada suggère de reprendre le traitement par un AOD environ 24 heures après une chirurgie ou une intervention mineure (risque de saignement faible) ou environ 48 à 72 heures après une chirurgie ou une intervention majeure (risque de saignement élevé). Toutefois, il précise que, dans ce dernier cas, une dose prophylactique d'anticoagulant peut être considérée entretemps et que la reprise postopératoire du traitement par un AOD devrait être considérée avec prudence, étant donné que la dose administrée est plus élevée que la dose prophylactique normalement administrée pour la prévention primaire de la TEV à la suite d'une chirurgie.

Les membres du comité consultatif sont d'avis qu'il est indiqué, et utile, de présenter une procédure périopératoire générale dans un GUO destiné à la première ligne, en y intégrant les modifications proposées par Thrombose Canada. Les seules exceptions notables à cette procédure générale seraient, selon les membres du comité consultatif, les interventions spinales ou rachidiennes, parce qu'elles entraînent un risque de saignement plus élevé, mais celles-ci relèvent de la spécialité et ne s'adressent pas à la première ligne. Ils soulignent par la même occasion que l'outil clinique publié par Thrombose Canada sur le sujet est très bien fait, simple, et que le GUO pourrait y faire référence. Par ailleurs, les membres du comité consultatif mentionnent qu'il pourrait être intéressant de rappeler, dans le GUO, que certains outils locaux peuvent aussi être disponibles, selon les régions, pour clarifier la prise en charge périopératoire, notamment des outils élaborés par les réseaux universitaires intégrés de santé (RUIS).

Tableau 11 Procédure d'arrêt temporaire des AOD précisée dans les monographies dans le cas d'une chirurgie ou d'une intervention

Période	Procédure ¹
Phase préopératoire	<p>Chirurgie ou intervention élective : Le traitement par l'apixaban, le dabigatran, l'édoxaban ou le rivaroxaban doit être interrompu au moins 24 heures avant celle-ci, dans la mesure du possible, selon le jugement clinique du médecin. Si l'intervention ne peut pas être retardée, le risque d'hémorragie doit être évalué en regard de l'urgence de l'intervention.</p> <p>Intervention chirurgicale majeure nécessitant une hémostase complète / risque accru d'hémorragie : Peu de données sont disponibles, mais on recommande d'interrompre le traitement par l'apixaban ou l'édoxaban au moins 48 heures avant l'intervention et le traitement par le dabigatran ou le rivaroxaban, de 2 à 4 jours avant l'intervention.</p> <p>Interruption préopératoire du dabigatran selon la fonction rénale du patient :</p> <p>Chirurgie élective / risque de saignement standard</p> <ul style="list-style-type: none"> • ClCr-e supérieure ou égale à 80 ml/min : 24 heures avant • ClCr-e supérieure ou égale à 50 et inférieure à 80 ml/min : 1 à 2 jours avant • ClCr-e supérieure ou égale à 30 et inférieure à 50 ml/min : 2 à 3 jours avant (plus de 48 heures) <p>Chirurgie majeure / risque élevé de saignement</p> <ul style="list-style-type: none"> • ClCr-e supérieure ou égale à 80 ml/min : 2 jours avant • ClCr-e supérieure ou égale à 50 et inférieure à 80 ml/min : 2 à 3 jours avant • ClCr-e supérieure ou égale à 30 et inférieure à 50 ml/min : 4 jours avant <p>Dans le cas d'une chirurgie urgente ou d'une intervention d'urgence nécessitant la neutralisation rapide de l'anticoagulant, on peut utiliser l'idarucizumab, qui est l'agent de neutralisation spécifique.</p>
Phase postopératoire	Après une chirurgie ou une intervention, le traitement par l'apixaban, l'édoxaban ou le rivaroxaban doit être repris dès que l'hémostase est adéquate et que la situation clinique le permet, pour éviter que le risque de thrombose augmente inutilement.
Anesthésie rachidienne / périurale ou ponction lombaire périopératoire	<p>Risque d'hématome périural ou rachidien pouvant entraîner une atteinte neurologique de longue durée ou une paralysie permanente. L'utilisation d'un cathéter à demeure et l'administration concomitante de médicaments qui influent sur l'hémostase font augmenter encore davantage le risque d'hématome périural ou rachidien.</p> <p>Par conséquent, les cathéters périuraux ou intrathécaux doivent être retirés au moins 2 heures avant l'administration de la première dose de dabigatran et au moins 5 heures avant l'administration de la première dose d'apixaban ou d'édoxaban. L'administration de doses de</p>

Période	Procédure ¹
	<p>plus de 10 mg de rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients qui subissent une anesthésie et chez qui une sonde épidurale à demeure est mise en place après l'intervention. Le risque pourrait également être plus grand à la suite d'une ponction rachidienne ou péridurale traumatique ou répétée. En cas de ponction traumatique, il faut retarder de 24 heures l'administration de l'AOD.</p> <p>Il faut surveiller fréquemment les patients ayant subi une ponction péridurale et qui reçoivent un AOD afin de déceler tout signe ou symptôme d'atteinte neurologique (p. ex. engourdissement ou faiblesse dans les jambes et dysfonctionnement intestinal ou vésical). Si l'un de ces signes ou l'un de ces symptômes est observé, un diagnostic et un traitement immédiats s'imposent.</p> <p>Le médecin doit évaluer les bienfaits et les risques d'une intervention nécessitant une anesthésie neuraxiale chez les patients qui sont traités par anticoagulothérapie ou que l'on prévoit traiter par une anticoagulothérapie à des fins de thromboprophylaxie, et il ne doit choisir un AOD que si les bienfaits de ce traitement en surpassent clairement les risques. Si le patient porte une sonde péridurale, il ne faut pas la retirer moins de 18 heures après la dernière administration de rivaroxaban ou moins de 24 heures après la dernière administration d'apixaban ou d'édoxaban.</p>

¹Sources (adapté de) : apixaban [Pfizer Canada, 2018], dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016], édoxaban [Servier Canada, 2017] et rivaroxaban [Bayer Inc., 2018].

Warfarine

Certaines interventions ou chirurgies, qu'elles soient dentaires ou médicales, peuvent nécessiter l'interruption du traitement par la warfarine ou une modification des doses administrées. Lors de l'interruption du traitement, aussi brève soit-elle, il convient d'en évaluer soigneusement les bienfaits et les risques. Il est recommandé de mesurer le RNI juste avant toute intervention ou chirurgie. Chez les patients devant subir une intervention peu effractive et qui doivent recevoir un anticoagulant avant, pendant ou immédiatement après celle-ci, l'ajustement de la dose de warfarine de façon à maintenir le RNI à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique devrait permettre le maintien du traitement anticoagulant en toute sécurité [Bristol-Myers Squibb, 2017].

La prise en charge périopératoire des personnes traitées par un AVK est très complexe et il est difficile, selon les membres du comité consultatif, de proposer une procédure consensuelle à cet égard. Ils sont donc d'avis que les procédures documentées dans les protocoles locaux ou le guide intitulé *Warfarin: Peri Operative Management*, accessible en ligne sur le site de Thrombose Canada, seraient plus adéquates pour orienter la prise en charge des patients traités par un AVK.

2.3.10. Procédure de changement d'un traitement anticoagulant pour un autre

Les membres du comité consultatif mentionnent que les principales procédures de changement d'un traitement anticoagulant pour un autre sont présentées en détail dans les monographies et qu'elles sont très utiles dans un contexte de soins de première ligne. Celles-ci devraient donc, selon eux, être ajoutées au GUO.

2.3.10.1. Remplacer un AVK, y compris la warfarine, par un AOD

Aucun GPC retenu ne présentait d'information sur la procédure de changement d'un traitement par un AVK pour un traitement par un AOD. Par contre, selon les

monographies, le traitement par l'apixaban ou le dabigatran ne devrait être amorcé qu'une fois que le traitement par un AVK a été interrompu et que le RNI du patient est inférieur à 2,0 [Pfizer Canada, 2018; Boehringer Ingelheim, 2016] ou à 2,5 dans le cas de l'amorce d'un traitement par l'édoxaban ou le rivaroxaban [Bayer Inc., 2018; Servier Canada, 2017].

2.3.10.2. Remplacer un anticoagulant parentéral par un AOD

Aucun GPC retenu ne présentait d'information sur la procédure de changement d'un traitement anticoagulant par voie parentérale pour un traitement par un AOD. Par contre, les informations suivantes sont présentées dans les monographies :

- En général, on peut changer un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pour un traitement par l'apixaban à l'heure prévue de la dose suivante [Pfizer Canada, 2018].
- Un traitement par le dabigatran ou le rivaroxaban peut être amorcé une fois qu'on a mis fin à la perfusion intraveineuse d'une dose complète d'héparine non fractionnée ou dans les 2 heures précédant la prochaine injection prévue d'une dose complète d'HFPM ou de fondaparinux [Bayer Inc., 2018; Boehringer Ingelheim, 2016].
- Un traitement par l'édoxaban devrait être amorcé 4 heures après l'arrêt d'une perfusion intraveineuse d'héparine non fractionnée ou à l'heure prévue de la dose suivante d'un anticoagulant parentéral administré par voie sous-cutanée [Servier Canada, 2017].

2.3.10.3. Remplacer un AOD par un anticoagulant parentéral

Aucun GPC retenu ne présentait d'information sur la procédure de changement d'un AOD pour un traitement anticoagulant par voie parentérale. Par contre, les informations suivantes sont présentées dans les monographies :

- Après avoir interrompu un traitement par l'apixaban, l'édoxaban ou le rivaroxaban, le traitement par un anticoagulant par voie parentérale devrait être commencé à l'heure prévue de la dose suivante de l'AOD [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017].
- Après avoir interrompu un traitement par le dabigatran, il faut attendre 12 heures (traitement et prévention de la TVP et de l'EP, et prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FA) après l'administration de la dernière dose de dabigatran avant d'administrer un anticoagulant par voie parentérale [Boehringer Ingelheim, 2016].

2.3.10.4. Remplacer un AOD par un AVK, y compris la warfarine

Comme c'est le cas de tout anticoagulant ayant une action de courte durée, il est possible que l'anticoagulation soit inadéquate lorsqu'on remplace un AOD par un AVK. Il est important de maintenir une anticoagulation adéquate lorsqu'on change un anticoagulant pour un autre [Boehringer Ingelheim, 2016]. Aucun GPC retenu ne

présentait d'information sur la procédure de changement d'un AOD pour un AVK. Par contre, les informations suivantes sont présentées dans les monographies :

- Le traitement par l'apixaban ou le rivaroxaban doit se poursuivre parallèlement au traitement par l'AVK jusqu'à ce que le RNI soit égal ou supérieur à 2,0 [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018]. Durant les 2 premières journées de la période de transition, l'AVK peut être administré aux doses initiales habituelles, sans évaluation du RNI. Ensuite, pendant le traitement concomitant, le RNI doit être mesuré juste avant l'administration de la dose suivante d'AOD. Une fois que le traitement à l'apixaban ou au rivaroxaban est interrompu, le RNI doit être mesuré au moins 12 ou 24 heures après l'administration de la dernière dose d'apixaban ou de rivaroxaban, respectivement. Le RNI devrait alors refléter de manière fiable l'effet anticoagulant de l'AVK.
- Le traitement à l'édoxaban doit se poursuivre parallèlement au traitement par l'AVK jusqu'à ce que le RNI soit égal ou supérieur à 2,0 [Servier Canada, 2017]. Par contre, la dose d'édoxaban doit être réduite de moitié, soit 30 mg, ou 15 mg chez les patients qui prennent une dose réduite, lorsque le traitement concomitant par l'AVK est amorcé. Le RNI doit par la suite être mesuré au moins toutes les semaines et juste avant l'administration de la dose quotidienne d'édoxaban, pour réduire au minimum l'effet de l'édoxaban sur les valeurs de RNI.
- Chez les patients dont la Clcr-e est supérieure ou égale à 50 ml/min, le traitement par un AVK devrait être amorcé 3 jours avant l'interruption du traitement par le dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]. Par contre, chez les patients dont la Clcr-e est supérieure ou égale à 30 ml/min mais inférieure à 50 ml/min, le traitement par un AVK devrait être amorcé 2 jours avant l'interruption du traitement par le dabigatran. En général, une fois le traitement par un AVK amorcé, il faut au moins 2 jours avant que l'effet anticoagulant, cliniquement significatif, ne se manifeste. L'effet thérapeutique complet est atteint après environ 5 à 7 jours. Le RNI ne reflétera pas de façon fiable l'effet anticoagulant de l'AVK avant au moins 2 jours après l'interruption du traitement par le dabigatran.

2.3.11. Surdose

La surdose d'un AOD ou de la warfarine peut entraîner des complications hémorragiques, étant donné les propriétés pharmacologiques du produit. S'il soupçonne une surdose, le patient doit communiquer avec le centre antipoison de sa région.

AOD

En cas de surdose, et selon la situation clinique, il faut interrompre le traitement par l'AOD ou différer la dose suivante, en tenant compte du temps de demi-vie du médicament. De plus, en présence d'un saignement, il faut prendre les mesures appropriées (p. ex. transfusion de globules rouges concentrés ou traitement hémostatique).

La liaison de l'apixaban et du rivaroxaban aux protéines plasmatiques est très forte (taux supérieur à 90 %) [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018]. Il est donc peu probable que ces deux AOD puissent être éliminés par hémodialyse. Le même constat peut s'appliquer à l'édoxaban, alors qu'une séance d'hémodialyse de 4 heures a entraîné une diminution de moins de 7 % de son exposition totale [Servier Canada, 2017]. À l'inverse, le dabigatran se lie faiblement aux protéines plasmatiques et peut donc être éliminé par hémodialyse [Boehringer Ingelheim, 2016]. Toutefois, très peu de données cliniques soutiennent l'utilité de cette approche.

Aucun antidote spécifique à l'apixaban, à l'édoxaban et au rivaroxaban n'est disponible. Par contre, dans le cas de complications associées à une surdose de dabigatran, par exemple un saignement ou une intervention chirurgicale d'urgence, nécessitant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran, l'utilisation de l'idarucizumab, l'agent de neutralisation spécifique de cet AOD, devrait être considérée [Boehringer Ingelheim, 2016].

En cas de prise d'une dose excessive d'un AOD, l'administration de charbon activé pour réduire l'absorption du médicament peut être envisagée, à savoir 2 administrations, 2 et 6 heures après la prise d'apixaban et jusqu'à 8 heures après la prise d'une dose excessive de rivaroxaban [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018]. Il est toutefois précisé, dans la monographie, que dans les rares cas signalés de prise d'une dose de rivaroxaban jusqu'à 600 mg, il n'y a eu aucune complication hémorragique ni aucune autre réaction indésirable; aucune augmentation additionnelle de la concentration plasmatique moyenne n'est prévue, parce que l'absorption de doses suprathérapeutiques de 50 mg et plus est limitée par un effet plafond de la solubilité [Bayer Inc., 2018].

Warfarine

En présence d'un effet anticoagulant excessif, le choix du traitement repose sur la mesure du RNI, la présence ou l'absence d'hémorragie et les conditions cliniques. On peut maîtriser l'effet anticoagulant excessif en interrompant le traitement par la warfarine et en administrant de la vitamine K1, au besoin, par voie orale ou parentérale. La prise de vitamine K1 diminue la réponse au traitement subséquent par la warfarine.

Si un saignement mineur se transforme en hémorragie, il faut administrer de 5 mg à 25 mg, et rarement jusqu'à 50 mg, de vitamine K1 par voie parentérale. En cas d'urgence, lorsque la neutralisation rapide des effets de la warfarine est nécessaire, l'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP), de plasma congelé frais ou de facteur VII activé peut être envisagée. L'utilisation de ces produits sanguins est associée à un risque d'hépatite et d'autres maladies virales; les CCP et le facteur VII activé sont également associés à un risque accru de thrombose. Ces préparations ne devraient donc être utilisées que lors d'épisodes de saignements exceptionnels ou potentiellement mortels, causés par une surdose de warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017].

Si une perte importante de sang se produit, on peut aussi administrer un concentré de globules rouges (CGR, aussi appelé culot globulaire). Il faut surveiller de près les

perfusions sanguines ou plasmatiques afin d'éviter de déclencher un œdème pulmonaire chez les patients âgés ou qui souffrent d'une cardiopathie [Bristol-Myers Squibb, 2017].

Les membres du comité consultatif mentionnent que la prise en charge d'une surdose d'anticoagulant oral peut être assez complexe et ne s'applique pas vraiment à un contexte de soins de première ligne. De plus, l'utilisation du charbon activé repose principalement sur des modèles théoriques et non sur des données cliniques. Les membres du comité consultatif sont donc d'avis que l'inclusion, dans le GUO, d'une section sur la prise en charge des cas de surdose d'un anticoagulant oral n'est pas indiquée.

2.3.12. Prise en charge des saignements

Une procédure générale de prise en charge des saignements chez les personnes atteintes de FA est suggérée dans le GPC de l'ESC; elle est résumée dans le tableau 12 [Kirchhof *et al.*, 2016]. De plus, l'ESC recommande, dans les cas graves de saignement, d'interrompre le traitement par un anticoagulant oral jusqu'à ce que la cause sous-jacente soit résolue (recommandation de classe I, niveau de preuve C). Par ailleurs, l'ESC formule deux recommandations sur la reprise de l'anticoagulothérapie à la suite d'un saignement. Dans un premier temps, l'ESC recommande qu'une équipe multidisciplinaire spécialisée en FA considère la reprise du traitement chez tous les patients admissibles, en considérant les différents anticoagulants et les autres traitements antithrombotiques préventifs, ainsi qu'une amélioration de la prise en charge des facteurs qui contribuent au risque de saignement et d'embolie (recommandation de classe IIa, niveau de preuve B). Ensuite, l'ESC recommande de reprendre l'anticoagulothérapie orale 4 à 8 semaines après une hémorragie intracrânienne, à la condition que la cause de l'hémorragie ou les facteurs de risque à considérer aient été traités ou contrôlés (recommandation de classe IIb, niveau de preuve B).

Les membres du comité consultatif soulignent que la présentation d'une procédure générale simple de prise en charge des saignements dans le GUO serait utile et permettrait aux cliniciens d'avoir au moins une idée globale de cette prise en charge. À ce sujet, ils sont d'accord avec la procédure générale proposée par Kirchhof et ses collaborateurs, mais ils précisent que les éléments suivants devraient y être ajoutés :

- Dans les cas de saignement mineur :
 - L'administration de vitamine K orale devrait être considérée pour traiter ce type de saignement en cas de RNI suprathérapeutique chez les personnes traitées par un AVK, parce que cela fait partie de la pratique et que cette information est très utile aux cliniciens. Dans ce cas, la dose de vitamine K orale à administrer serait de 2,5 mg à 5 mg, selon ce qu'indique un article de revue fourni par un membre du comité consultatif [Patriquin et Crowther, 2011].

- Dans les cas de saignement modéré à sévère :
 - La vitamine K par intraveineuse chez les personnes traitées par un AVK n'est jamais administrée à une dose de 1 mg, mais plutôt à une dose de 10 mg, pour prendre en charge ce type de saignement.
- Dans les cas de saignement sévère ou potentiellement mortel :
 - Il devrait être clairement spécifié que l'administration d'un antidote en présence d'un saignement sévère ou potentiellement mortel ne s'applique actuellement qu'aux patients traités par le dabigatran, aucun antidote n'étant encore commercialisé pour les neutraliser les autres AOD.
 - L'administration de 10 mg de vitamine K intraveineuse devrait être ajoutée aux indications pour prendre en charge ce type de saignement chez les personnes traitées par un AVK, parce que celle-ci fait toujours partie de la prise en charge des saignements sévères ou potentiellement mortels chez ces personnes.
 - Il faudrait aussi préciser dans quels cas on doit considérer le remplacement des plaquettes sanguines, soit dans les cas de thrombopénie ou de traitement par un antiplaquettaire, au lieu de seulement mentionner « lorsque cela est jugé approprié ».
 - Enfin, les membres du comité consultatif ont soulevé le fait que les CCP, selon les protocoles standards, sont indiqués spécifiquement pour neutraliser l'effet des AVK. Leur utilisation chez un patient traité par un AOD est une pratique hors indication qui nécessite une dose différente (50 U/kg, dose maximale de 5000 U) de celle utilisée chez les patients traités par un AVK (en fonction du RNI et du poids du patient) [Thrombose Canada, 2018h; CSL Behring, 2016]. Ils proposent donc d'ajouter les doses de CCP qui doivent être utilisées, selon le cas (AOD ou AVK), pour que l'information puisse être accessible rapidement aux cliniciens, ce qui peut limiter le délai avant que le patient reçoive ce traitement. Étant donné que le calcul de la dose de CCP qui doit être utilisée chez les patients traités par un AVK est plus complexe et fait l'objet de protocoles locaux détaillés, les membres du comité consultatif proposent d'ajouter la mention suivante au lieu de préciser la dose : « selon le protocole, en fonction du poids et du RNI du patient », puisqu'au Québec, chaque banque de sang dispose d'un protocole à cet effet.

Tableau 12 Prise en charge des saignements chez les patients traités par un anticoagulant oral (adapté de Kirchhof *et al.*, 2016)

Type de saignement	Patient traité par un AVK	Patient traité par un AOD
Saignement mineur	Retarder l'administration de l'AVK jusqu'à ce que RNI soit inférieur à 2.	Retarder l'administration de l'AOD de 1 dose ou de 1 jour.
Saignement modéré à sévère	<p>Ajouter un traitement symptomatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> remplacement des fluides; transfusion sanguine. <p>Traiter la cause du saignement.</p> <p>Considérer l'administration de vitamine K (1 mg à 10 mg IV).</p>	<p>Ajouter un traitement symptomatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> remplacement des fluides; transfusion sanguine. <p>Traiter la cause du saignement.</p> <p>Considérer l'administration orale de charbon si un AOD a été récemment ingéré.</p>
Saignement sévère ou potentiellement mortel	<p>Considérer l'administration d'un CCP ou de plasma frais congelé.</p> <p>Considérer le remplacement des plaquettes sanguines, lorsque cela est jugé approprié.</p>	<p>Considérer l'administration d'un antidote spécifique ou d'un CCP si aucun antidote n'est disponible.</p> <p>Considérer le remplacement des plaquettes sanguines, lorsque cela est jugé approprié.</p>

2.3.13. Administration d'un antidote

Aucun antidote n'est encore commercialisé au Canada pour neutraliser l'apixaban, l'édoxaban ou le rivaroxaban [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017]. Par contre, un antidote qui neutralise le dabigatran est actuellement commercialisé au Canada sous le nom générique « idarucizumab » [Boehringer Ingelheim, 2018]. L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui se lie avec une très grande affinité au dabigatran, mais pas aux autres AOD, pour en inhiber l'activité anticoagulante [Boehringer Ingelheim, 2018]. Celui-ci est indiqué chez les patients adultes traités par le dabigatran lorsque la neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire, soit en cas de chirurgie ou d'intervention d'urgence ou en présence d'hémorragie non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital [Boehringer Ingelheim, 2018]. À ce sujet, la SCC recommande d'administrer l'idarucizumab pour la neutralisation urgente de l'effet anticoagulant du dabigatran chez les patients qui présentent un saignement incontrôlable ou mettant potentiellement leur vie en danger ou qui requièrent une chirurgie urgente pour laquelle une hémostase normale est nécessaire (recommandation forte, niveau de preuve modéré) [Andrade *et al.*, 2018].

2.3.13.1. Efficacité et innocuité de l'idarucizumab

Les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet montrent que l'idarucizumab neutralise l'effet du dabigatran chez 100 % des patients testés, selon le temps de thrombine et le temps de coagulation par l'écarine, et ce, autant chez les patients qui

présentent un saignement incontrôlé ou potentiellement mortel que chez ceux dont l'état nécessite une chirurgie urgente (niveau de preuve scientifique faible) [INESSS, 2019a]. Malheureusement, en l'absence d'un traitement de référence, aucune autre conclusion précise ne peut être tirée sur l'innocuité de l'idarucizumab (niveau de preuve scientifique insuffisant).

Il est aussi précisé, dans la monographie du produit, que les données sur l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab n'indiquent aucune différence entre les personnes âgées (65 ans et plus) et les sujets plus jeunes (moins de 65 ans). Par contre, l'innocuité et l'efficacité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les enfants (moins de 18 ans) [Boehringer Ingelheim, 2018].

Dans MedEffet Canada, 26 rapports mentionnant l'idarucizumab avaient été inscrits par des professionnels de la santé ou des patients ou parents de ceux-ci. Les effets indésirables ne sont pas résumés dans ce rapport parce qu'ils étaient reliés à l'utilisation d'un autre médicament préalablement administré, soit avant l'administration de l'antidote, ou ils étaient reliés à une pathologie ou à une intervention et non directement à l'administration de l'antidote lui-même.

Les membres du comité consultatif sont d'accord avec les conclusions de la RS et, vu le faible niveau de preuve scientifique, ils sont d'avis qu'il serait assez complexe, dans l'état actuel des connaissances, d'élaborer une recommandation sur l'utilisation de l'idarucizumab. Il est aussi clair qu'il serait hasardeux de formuler une recommandation contre une telle utilisation, étant donné les conséquences graves que cela pourrait avoir chez certains patients. Les membres du comité consultatif proposent donc de simplement mentionner, dans le GUO, la présence ou l'absence d'un antidote pour neutraliser les différents anticoagulants oraux.

2.3.13.2. Posologie de l'idarucizumab

« La dose recommandée d'idarucizumab est de 5 g d'idarucizumab fournie en deux fioles contenant chacune 2,5 g d'idarucizumab/50 ml. La dose complète de 5 g est administrée par voie intraveineuse en deux perfusions consécutives d'une durée de 5 à 10 minutes chacune ou en bolus. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale ou une atteinte hépatique » [Boehringer Ingelheim, 2018]. « L'administration d'une deuxième dose de 5 g d'idarucizumab peut être envisagée dans les situations suivantes : récurrence d'un saignement significatif sur le plan clinique en association avec des temps de coagulation prolongés; ou patients nécessitant une deuxième chirurgie/intervention d'urgence qui présentent des temps de coagulation prolongés » [Boehringer Ingelheim, 2018]. Par contre, l'efficacité et l'innocuité de ce traitement répété n'ont pas été établies et les données sur ce sujet sont limitées [Boehringer Ingelheim, 2018].

2.3.13.3. Contre-indications de l'idarucizumab et précautions

La seule contre-indication présentée dans la monographie de l'idarucizumab est qu'il ne doit pas être administré à des patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant [Boehringer Ingelheim,

2018]. Par ailleurs, comme il n'est utilisé que dans des cas d'urgence, l'idarucizumab n'a pas été largement étudié et aucune étude n'a été effectuée chez les femmes enceintes ou celles qui allaitent, ni chez les enfants ou les patients qui souffrent d'une atteinte hépatique.

De plus, il y est précisé que « la neutralisation de l'effet du dabigatran expose les patients au risque thrombotique associé à leur maladie sous-jacente. Afin de réduire ce risque, il faut envisager de reprendre le traitement anticoagulant dès que cela est approprié sur le plan médical » [Boehringer Ingelheim, 2018]. Il y est aussi précisé qu'un traitement antithrombotique par le dabigatran peut être repris après un délai de 24 heures, ou en tout temps dans le cas d'un autre traitement antithrombotique (p. ex. par une HFPM) après l'administration de l'idarucizumab, si l'état clinique du patient est stable et que l'hémostase est adéquate [Boehringer Ingelheim, 2018].

2.4. Aspects pharmacoéconomiques

Dans une vision plus globale du système de santé québécois, où l'on doit tenir compte à la fois de l'efficacité et de l'innocuité d'un traitement mais aussi des ressources utilisées et des coûts globaux associés à ces traitements, il est très judicieux d'évaluer l'efficience des AOD par rapport à celle de la warfarine pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique dans un contexte de FA, de même que pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences. Des évaluations de ce type ont déjà été réalisées par l'INESSS dans le cadre de l'évaluation des AOD aux fins d'inscription dans les listes de médicaments. Comme ces évaluations répondent exactement aux besoins de la présente étude, celles-ci ont été retenues et leurs résultats sont présentés ci-dessous. De plus, deux évaluations canadiennes publiées par l'ACMTS et présentées ci-dessous ont également été considérées à des fins comparatives.

Étant donné que la morbidité représente une composante significative dans l'évolution de ces pathologies, les études retenues proposent toutes des analyses coût-utilité différentiel pour répondre à cette question. « Cette méthode d'évaluation économique consiste à relier les coûts d'une stratégie à ses conséquences, lesquelles sont mesurées en termes de quantité et de qualité de vie. Le résultat est principalement exprimé en coût par année de vie gagnée pondérée par la qualité (ou *quality adjusted life year* [QALY]) » [INESSS, 2018].

Étant donné qu'aucune comparaison directe de l'efficacité et de l'innocuité des différents AOD n'a été effectuée entre eux, seules les comparaisons entre un AOD et la warfarine ont été considérées dans l'analyse présentée ci-dessous.

2.4.1. Fibrillation auriculaire

Comme elles ont été résumées dans le tableau 13, les évaluations pharmacoéconomiques réalisées par l'INESSS concernant l'indication de prévention de l'AVC et de l'embolie systémique dans un contexte de FA montrent des gains de QALY plutôt modestes, accompagnés de coûts additionnels pour les traitements par un AOD,

comparativement à la warfarine [INESSS, 2017b; INESSS, 2013b; INESSS, 2012a; INESSS, 2011a]. Cela se traduit par des ratios coût-utilité différentiels par rapport à la warfarine qui vont de 12 000 \$ par QALY à 53 000 \$ par QALY, soit des valeurs qui sont considérées par l'INESSS comme étant à l'intérieur des limites jugées acceptables. Compte tenu de la nature de l'indication de traitement à l'étude, ces évaluations ont été réalisées selon un horizon temporel à vie. Celles-ci comportent toutefois certaines limites méthodologiques, la principale étant que les modélisations à vie qui ont été utilisées reposent généralement sur une source unique de données d'efficacité et d'innocuité, qui, par ailleurs, n'ont été obtenues que sur une durée médiane maximale de 2 ans. Par contre, les analyses de sensibilité réalisées par l'INESSS confirment l'efficacité des AOD pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique dans un contexte de FA, soit des ratios coût-utilité différentiels qui demeurent à l'intérieur des limites jugées acceptables.

Tableau 13 Résumé des évaluations pharmacoéconomiques des anticoagulants oraux directs pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'évènement systémique en présence de fibrillation auriculaire effectuées par l'INESSS dans une perspective sociétale

Traitement	Écart de QALY (comparativement à la warfarine)	Écart de coût (comparativement à la warfarine)	Ratio coût-utilité différentiel (comparativement à la warfarine)
Apixaban	<i>Donnée non disponible</i>	<i>Donnée non disponible</i>	moins de 16 000 \$ / QALY gagnée
Dabigatran	<i>Donnée non disponible</i>	<i>Donnée non disponible</i>	moins de 12 000 \$ / QALY gagnée
Édoxaban	0,03	909 \$	26 036 \$ / QALY gagnée
Rivaroxaban	0,06	3 265 \$	52 948 \$ / QALY gagnée

Ces analyses correspondent à l'analyse effectuée dans un contexte canadien par l'ACMTS et qui rapporte des écarts de QALY et de ratios coût-utilité obtenus, lorsque l'on compare les AOD avec la warfarine, qui vont respectivement de 0,07 à 0,2 QALY et de 8 184 \$ par QALY gagnée à 39 736 \$ par QALY gagnée [CADTH, 2017].

2.4.2. Thromboembolie veineuse

À l'instar des résultats présentés dans la section précédente, les évaluations pharmacoéconomiques réalisées par l'INESSS concernant l'indication de traitement de la TEV (TVP et EP) et la prévention des récurrences, comme elles ont été résumées dans le tableau 14, montrent des gains en QALY modestes et un coût légèrement moindre obtenus par les AOD, comparativement à un traitement par une HFPM suivi de la warfarine, et ce, dans toutes les durées de traitement évaluées [INESSS, 2017a; INESSS, 2015; INESSS, 2014b; INESSS, 2012b]. On peut donc conclure que l'utilisation des AOD constitue une stratégie plus efficace (ratio coût-efficacité avantageux), comparativement à un traitement par une HFPM suivi de la warfarine, puisque les ratios

coût-utilité différentiel sont généralement dominants, à savoir que le traitement est plus efficace et moins coûteux que son comparateur, ou démontrent une efficacité égale à un coût légèrement moindre que celui de son comparateur. L'évaluation de l'apixaban, de l'édoxaban et du rivaroxaban pour la prévention des récurrences a été faite selon un horizon temporel à vie, alors qu'un horizon temporel de 5 ans a été utilisé dans l'évaluation du rivaroxaban pour le traitement de la TEV (TVP et EP). À ce sujet, une analyse de sensibilité comprenant un scénario qui explore un horizon temporel à vie montre des résultats qui sont semblables en ce qui a trait au traitement de la TVP [INESSS, 2012b].

Tableau 14 Résumé des évaluations pharmacoéconomiques des anticoagulants oraux directs pour le traitement des thromboembolies veineuses effectuées par l'INESSS dans une perspective sociétale

Traitement	Durée de traitement	Écart de QALY (comparativement à la warfarine)	Différence de coût (comparativement à la warfarine)	Ratio coût-utilité différentiel (comparativement à la warfarine)
Traitement de la TEV aiguë				
Apixaban	6 mois	<i>Donnée non disponible</i>	<i>Donnée non disponible</i>	Dominant ¹
Dabigatran	<i>Cet AOD n'a pas été évalué par l'INESSS pour cette indication.</i>			
Édoxaban	12 mois	0,035	-5 056 \$	Dominant ¹
Rivaroxaban (TVP)	3 et 6 mois	0	<i>Donnée non disponible</i>	Efficacité égale, légèrement moins coûteux
Rivaroxaban (EP)	3, 6 et 12 mois	<i>Donnée non disponible</i>	<i>Donnée non disponible</i>	Efficacité égale, légèrement moins coûteux
Prévention des récurrences de la TEV				
Apixaban	18 mois	<i>Donnée non disponible</i>	<i>Donnée non disponible</i>	9 115 \$ / QALY gagnée
Dabigatran	<i>Cet AOD n'a pas été évalué par l'INESSS pour cette indication.</i>			
Édoxaban	<i>Cet AOD n'a pas été évalué par l'INESSS pour cette indication.</i>			
Rivaroxaban (TVP)	<i>Cet AOD n'a pas été évalué par l'INESSS pour cette indication.</i>			
Rivaroxaban (EP)	À vie	<i>Donnée non disponible</i>	<i>Donnée non disponible</i>	coût-efficace ²

¹ Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.

² Les ratios coût-utilité différentiels obtenus sont dans les limites des valeurs jugées acceptables par l'INESSS.

Ces évaluations comportent toutefois certaines limites méthodologiques, notamment l'utilisation, dans les modèles, de valeurs d'utilité qui ne proviennent pas des essais cliniques mais d'autres études aux méthodes de mesure diverses, de même que des différences dans l'évaluation de certains coûts, lorsque celle-ci est comparée à d'autres sources [INESSS, 2017a; INESSS, 2015; INESSS, 2014b; INESSS, 2012b]. De plus, la plupart de ces modèles reposent principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité obtenues au cours d'une seule étude [INESSS, 2017a; INESSS, 2014b].

INESSS, 2012b]. La grande majorité des analyses de sensibilité réalisées dans le cadre de ces études confirment toutefois l'efficacité des AOD pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences.

Par ailleurs, il faut préciser certains éléments en lien avec ces évaluations. Tout d'abord, le dabigatran n'a pas été évalué par l'INESSS dans un contexte de TEV et il n'est donc pas inscrit sur les listes de médicaments de la RAMQ pour cette indication. De plus, le rivaroxaban est autorisé pour une durée maximale de 6 mois pour le traitement de la TVP alors qu'aucune limite de traitement n'est définie pour ce traitement dans un contexte d'EP.

Une évaluation pharmacoéconomique des AOD pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences a aussi été effectuée par l'ACMTS dans un contexte canadien [Klarenbach *et al.*, 2016]. Les résultats des évaluations effectuées dans cette étude ne peuvent toutefois pas être comparés aux résultats des évaluations de l'INESSS, en raison de différences méthodologiques importantes, notamment l'utilisation par l'ACMTS d'une modélisation fondée sur les résultats d'une méta-analyse en réseau comparant les AOD entre eux et avec la warfarine ou l'AAS. Ce type d'analyse peut introduire un risque de biais significatif en raison de l'importante incertitude entourant l'estimation des données d'efficacité et d'innocuité dans ces comparaisons. Cette incertitude résulte principalement d'une absence d'étude comparant directement les AOD entre eux ainsi que de différences importantes entre les populations (entre autres concernant l'étendue de l'embolie veineuse et la présence d'autres facteurs de risque de thromboembolie secondaire) et dans le devis des études incluses dans cette méta-analyse en réseau. L'INESSS n'avait pas retenu cette méta-analyse en réseau pour ces différentes raisons [INESSS, 2017a].

2.4.1. Autogestion et autosurveillance de l'anticoagulothérapie par un AVK

Une évaluation pharmacoéconomique sur l'efficacité des bandelettes CoaguChek XS PT^{MC} pour l'autosurveillance et l'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK a été publiée par l'INESSS en 2014 [INESSS, 2014a]. Cette analyse repose principalement sur les résultats présentés dans trois analyses coût-utilité canadiennes dont la méthode est jugée adéquate par les auteurs, selon un horizon temporel de cinq ans et dans une perspective de ministère de la Santé. Malgré certaines limites, l'INESSS concluait que « les suivis du RIN par autosurveillance ou autocontrôle de patients anticoagulés à long terme avec des antagonistes de la vitamine K sont efficaces dans une perspective sociétale lorsque les personnes visées sont bien sélectionnées et qu'elles ont accès à un professionnel de la santé apte à faire le suivi pour l'autosurveillance ainsi que disposé à les former et à les supporter dans les cas d'autocontrôle » [INESSS, 2014a].

2.5. Aspects pharmacoépidémiologiques

Parallèlement aux travaux présentés dans ce rapport, l'INESSS a réalisé un état des pratiques sur l'usage des AOD et de la warfarine chez les personnes de 18 ans et plus

couvertes par le RPAM du Québec, à partir de l'information tirée de fichiers numériques stockés à la RAMQ [INESSS, 2019b]. Certains résultats de cet état des pratiques sont donc présentés ci-dessous.

Tout d'abord, en 2017, on comptait 30 606 nouveaux utilisateurs d'un traitement anticoagulant par un AOD ou par la warfarine, ce qui correspond à une incidence cumulée annuelle, ajustée selon l'âge, de 1,2 %. Toutefois, à ce sujet, on observe une évolution de l'incidence cumulée annuelle, ajustée selon l'âge, de la nouvelle utilisation de la warfarine, qui est différente de celle de la nouvelle utilisation d'un AOD. En effet, l'incidence cumulée annuelle ajustée de la nouvelle utilisation de la warfarine est passée de 0,8 % en 2007 à 0,1 % en 2017, tandis que celle des AOD est passée de 0,1 % en 2010 à 1,0 % en 2017.

Les membres du comité consultatif confirment qu'à l'heure actuelle, dans la pratique l'usage des AOD est clairement privilégié, par rapport à l'usage de la warfarine, pour traiter les patients chez lesquels les AOD ne sont pas contre-indiqués. Ils ajoutent par ailleurs que les AOD sont proposés à tous les patients qui reçoivent une anticoagulothérapie, même ceux dont le RNI est bien contrôlé par la warfarine, étant donné les avantages du traitement par un AOD. Cette option de traitement est alors proposée au patient qui pourra faire un choix éclairé sur celle-ci – et la grande majorité des patients ferait ce choix – après en avoir discuté avec son médecin. Il y aurait donc de moins en moins de patients traités par la warfarine, les AOD étant probablement contre-indiqués pour traiter la majorité d'entre eux.

2.5.1. Fibrillation auriculaire non valvulaire et thromboembolie veineuse

En 2015, chez les nouveaux utilisateurs d'un traitement anticoagulant oral par un AOD ou par la warfarine auxquels un code de diagnostic de FANV est associé dans les banques de données administratives (BDA) de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO, la majorité des ordonnances initiales étaient rédigées par des médecins de famille (49,4 %), suivis des cardiologues (35,7 %) et des internistes (10,0 %). Les médecins de famille étaient aussi ceux qui amorçaient la majorité (58,2 %) des nouveaux traitements anticoagulants oraux chez les personnes auxquelles un code de diagnostic de TEV est associé dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO, suivis des internistes (25,7 %).

Toujours en 2015, l'anticoagulant oral prescrit à l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs était un AOD dans la majorité (83,5 %) des cas chez les personnes auxquelles un code de diagnostic de FANV est associé dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO et dans 64,5 % des cas chez les personnes auxquelles un code de diagnostic de TEV est associé dans ces banques de données. Par contre, une faible dose d'AOD a été prescrite à 25,1 % des nouveaux utilisateurs d'AOD avec un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ÉCHO, ce qui semble élevé selon les membres du comité consultatif, compte tenu de la proportion réelle de patients qui devraient répondre aux critères justifiant une réduction de la dose d'AOD. Les membres du comité consultatif soulignent à ce sujet que les cliniciens

québécois craignent beaucoup les saignements chez leurs patients traités par anticoagulothérapie, ce qui mènerait souvent à une surévaluation des risques de saignement et à une réduction non justifiée de la dose d'anticoagulant. De plus, 14,0 % (4 249 sur 30 245) de ces nouveaux utilisateurs avec un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ÉCHO et qui étaient âgés de 65 ans et plus ou dont le score CHADS₂ était égal ou supérieur à 1, n'avaient reçu aucune ordonnance d'un AOD ou de warfarine en 2015, alors que la majorité de ces patients devrait normalement être traitée par un AOD selon l'outil CHADS-65 publié par la Société canadienne de cardiologie.

Enfin, le temps de demi-vie plus court des AOD par rapport à celui de la warfarine soulève des questions relatives à l'observance thérapeutique chez les utilisateurs pour maintenir un niveau d'efficacité optimal de l'anticoagulothérapie. En 2015, l'observance mesurée par le *medication possession ratio* (MPR) était de 88,2 % chez tous les nouveaux utilisateurs avec un diagnostic de FANV selon les codes repérés dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO et, chez 83,0 % d'entre eux, le MPR était supérieur ou égal à 80 %.

2.5.2. Autogestion et autosurveillance de l'anticoagulothérapie par un AVK

Au cours de l'année 2017, 53 878 personnes couvertes par le RPAM du Québec ont reçu une ordonnance de warfarine. Ce nombre est toutefois en baisse constante depuis les années 2010-2011, où plus de 97 000 personnes ont reçu une ordonnance de warfarine au cours de chacune de ces années.

Par ailleurs, de très faibles proportions d'utilisateurs prévalents d'AOD ou de warfarine ont utilisé des bandelettes d'autosurveillance du temps de prothrombine, variant de 0,04 % (34 sur 89 076) en 2007 à 0,4 % (662 sur 158 629) en 2017.

2.6. Aspects sociaux

2.6.1. Perspective du patient

La recherche systématique de la littérature a permis de repérer deux RS récentes qui portent exclusivement sur la FA [Loewen *et al.*, 2017; Wilke *et al.*, 2017], dont une seule a été retenue [Loewen *et al.*, 2017]. La synthèse narrative présentée ci-dessous en donne les résultats, sous forme de réponse générale aux trois questions de recherche : 1) chez les personnes pour qui une anticoagulothérapie est indiquée, quels sont les facteurs qui influencent la prise de décision sur le choix de l'anticoagulant? 2) Chez les personnes pour qui une anticoagulothérapie par un AVK est indiquée, quels sont les facteurs qui influencent la prise de décision sur le type de suivi (suivi clinique standard, autosurveillance ou autogestion) de leur valeur de RNI? 3) Pour un clinicien qui traite une personne pour qui une anticoagulothérapie est indiquée, quelles sont les informations cliniques jugées les plus importantes dans la prise de décision sur le choix de l'anticoagulant?

La RS de Loewen et ses collaborateurs couvre la période de 1980 à juin 2016 et inclut les plus récentes publications sur le sujet [Loewen *et al.* 2017]. Cette RS porte sur 25 études primaires presque exclusivement quantitatives, dont 15 études portent sur les valeurs des patients (10 expériences par choix discrets (*discrete choice experiment*), 4 études transversales et 1 étude qualitative); et 10 études portent sur les préférences des patients (4 ECRA, 4 études transversales et 2 études observationnelles prospectives). Cette RS a été jugée de bonne qualité méthodologique. Les annexes C et D fournissent des informations sur les caractéristiques de la RS et sa qualité méthodologique, respectivement. Pour compléter la période de recherche qui n'est pas couverte par la RS, soit à partir de juillet 2016, 2 études primaires ont été retenues, dont 1 étude sur les préférences des personnes atteintes de FA relativement au choix de l'anticoagulant et sur leurs connaissances de base sur l'AVC [Lane *et al.*, 2018]; et 1 étude sur les préférences des personnes hospitalisées atteintes de FA relativement à leur choix entre un AOD et la warfarine [Bajorek *et al.*, 2018]. Ces deux études primaires présentent des conclusions générales semblables à celles de la RS retenue.

2.6.1.1. Les facteurs qui influencent la prise de décision sur le choix de l'anticoagulant

Pour répondre à la question de la détermination des facteurs qui influencent la prise de décision des personnes pour lesquelles une anticoagulothérapie est indiquée, Loewen et ses collaborateurs utilisent deux concepts, soit la valeur et la préférence [Loewen *et al.*, 2017]. Les auteurs de la RS définissent la valeur comme étant la mesure pour évaluer à quel point les attributs de la FA, (p. ex. AVC) ou de l'anticoagulothérapie pour la prévention d'un AVC dans les cas de FA (p. ex. coûts de la thérapie) sont importants pour le patient; et la préférence, comme étant le choix d'un traitement par rapport à un autre, y compris aucun traitement, ou la hiérarchisation des options de traitement. En réponse à la première question de recherche, à partir de ces travaux, il a été établi que six facteurs influencent la prise de décision sur le choix du type d'anticoagulothérapie : le risque d'AVC, le risque de saignement, la disponibilité d'un antidote, le nombre de doses quotidiennes, les interactions médicamenteuses et les restrictions alimentaires.

L'efficacité concernant le risque d'AVC est la valeur la plus importante pour les participants, parmi toutes les options d'anticoagulothérapie pour la prévention d'un AVC dans les cas de FA inclus dans la RS de Loewen et ses collaborateurs. Les membres du comité consultatif sont d'accord avec ce constat et sont d'avis qu'il est applicable dans un contexte de TEV. Ils soulignent toutefois que l'importance accordée par les patients à l'efficacité du traitement est probablement plus marquée dans un contexte de FA, où les patients craignent fortement de subir un AVC, que dans un contexte de TEV, où ce n'est pas le cas. Par contre, l'état des connaissances actuelles indique que les valeurs et les préférences concernant les cinq autres facteurs sont très hétérogènes et imprévisibles. En 2017, la RS de Loewen et ses collaborateurs arrive aux mêmes conclusions qu'une RS antérieure qui incluait des études effectuées dans un contexte de FA, mais aussi de TEV, et qui avait observé une grande variabilité interindividuelle des valeurs et des préférences des patients concernant la thérapie antithrombotique [MacLean *et al.*, 2012]. Cinq ans plus tard, Loewen et ses collaborateurs tentent d'expliquer l'hétérogénéité

observée dans la littérature relativement aux cinq autres facteurs, profitant notamment de l'émergence d'un corpus de données significatif sur le sujet avec la publication de 13 études additionnelles depuis 2012.

Concernant le risque de saignement, le constat auxquels les auteurs de la RS sont arrivés est que l'importance qui y est accordée par les personnes atteintes de FA est très variable et imprévisible. Dans les études qui évaluent le compromis entre le risque d'AVC et le risque de saignement majeur, les patients étaient prêts à courir le risque de plusieurs saignements majeurs pour éviter un AVC [Alonso-Coello *et al.*, 2015; Lahaye *et al.*, 2014; Devereaux *et al.*, 2001] et ils étaient prêts à payer un médicament deux fois plus cher chaque mois pour chaque réduction de 1 % du risque d'AVC, comparé au risque de saignement [Shafrin *et al.*, 2016]. Cependant, dans ces quatre études, aucun participant n'a été informé du risque de décès à la suite d'un saignement majeur. Ce manque de transparence, ou l'effet de formulation, comme l'ont souligné Loewen et ses collaborateurs, contribue probablement aux trois éléments suivants : 1) amplifier la valeur accordée à l'évitement d'un AVC par rapport à l'évitement d'un saignement majeur; 2) fournir des résultats qui surestiment la valeur que les patients accordent aux AOD; et 3) amplifier la préférence pour un anticoagulant oral plutôt que l'AAS ou aucun traitement. D'ailleurs, dans les deux seules études qui ont mentionné le risque de décès à la suite d'un saignement majeur, les patients craignaient davantage le risque de saignement. Les membres du comité consultatif sont d'accord avec ce constat, parce que les cliniciens remarquent une certaine inquiétude concernant le risque de saignement chez les patients qui doivent recevoir une anticoagulothérapie.

Contrairement au risque de saignement, les valeurs et les préférences concernant le facteur « disponibilité d'un antidote » sont plutôt prévisibles. Toutefois, Loewen et ses collaborateurs insistent sur l'effet de formulation. Dans les trois études qui rapportent des informations sur ce facteur, l'effet de formulation est inverse à celui de l'absence de divulgation du risque de décès dans le cas d'un saignement majeur. Voici comment les trois études décrivent ce facteur. Une étude définit l'antidote comme suit : Saignement majeur, bien que rare, qui peut se produire dans votre cerveau ou votre intestin [...] le médecin peut [...] vous administrer un antidote qui neutralise l'effet anticoagulant et ramène le sang à la normale [Palacio *et al.*, 2015]. Une autre étude le définit comme suit : [...] si un saignement majeur se produit, l'antidote peut être utilisé pour réduire la durée et la gravité du saignement [Ghijben *et al.*, 2014]. Enfin, la troisième étude présente cette définition : [...] neutralise rapidement l'effet d'anticoagulation en cas d'urgence [Andrade *et al.*, 2016]. Lorsque le facteur « disponibilité d'un antidote » est présenté de cette façon, les patients y accordent une valeur importante ou intermédiaire. Toutefois, les valeurs et les préférences des patients concernant le « nombre de doses quotidiennes » (une ou deux par jour) sont presque impossibles à interpréter. Dans une étude, « une dose une fois par jour » n'avait pas une valeur significative pour établir un choix entre la warfarine et un AOD [Ghijben *et al.*, 2014]. Dans une autre étude, le choix de payer plus cher pour une dose quotidienne plutôt que deux était variable [Shafrin *et al.*, 2016]. Deux études ont montré que le nombre de doses quotidiennes est d'une petite ou moyenne importance [Andrade *et al.*, 2016; Holbrook *et al.*, 2013]. À l'inverse, dans une étude où l'efficacité et l'innocuité n'était pas abordées, « une dose une fois par jour »

s'est avérée la préférence la plus marquée [Böttger *et al.*, 2015]. Enfin, dans une autre étude où seules les options concernant les anticoagulants oraux étaient présentées, la préférence des patients pour « une dose par jour » plutôt que « deux doses par jour » a dépassé le facteur « risque de saignement majeur » [Hong *et al.*, 2013]. De même, les facteurs « interactions médicamenteuses » et « restrictions alimentaires » sont difficiles à interpréter. Dans deux études, dont une traitant uniquement des différents types d'AOD, où les aspects d'efficacité et d'innocuité sont presque inexistantes, et une autre traitant du changement de la warfarine pour le dabigatran, ces deux facteurs sont d'une haute importance [Andrade *et al.*, 2016; Elewa *et al.*, 2014]. Enfin, dans deux autres études traitant des anticoagulants en général, les facteurs « interactions médicamenteuses » et « restrictions alimentaires » sont de moyenne importance [Böttger *et al.*, 2015; Ghijben *et al.*, 2014]. Les membres du comité consultatif sont d'accord avec ces quatre constats, qui indiquent que la disponibilité d'un antidote, le nombre de doses quotidiennes, les interactions médicamenteuses et les restrictions alimentaires semblent avoir une importance moyenne et variable. Ils sont aussi d'avis que ces quatre constats sont applicables dans un contexte de TEV.

Les membres du comité consultatif sont également d'accord avec la conclusion générale de la RS, formulée sous la forme d'un constat qui indique que la présentation individualisée des risques d'AVC et de saignement mène généralement à un choix de l'anticoagulothérapie qui est en accord avec les valeurs de la personne traitée. Les membres du comité consultatif constatent l'importance d'établir un équilibre entre les avantages et les inconvénients d'un traitement, d'une part, et les valeurs et les préférences des patients, d'autre part. Ils sont d'avis que ce constat s'applique au contexte de la TEV. Il a toutefois été précisé qu'il pouvait être difficile, dans un contexte de TEV, de quantifier le risque de saignement et d'individualiser ce risque, parce que les patients sont davantage en mesure de comprendre ce risque lorsqu'ils y ont déjà été confrontés, les exemples de situations où ce type de saignement peut survenir étant multiples et divers. Cependant, contrairement aux constats de la RS qui indiquent qu'il est nécessaire d'élaborer des outils qui permettraient de préciser les valeurs et les préférences individuelles des patients pour les aider dans le choix de l'anticoagulothérapie, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'une présentation individualisée des risques tenant compte des caractéristiques des patients (p. ex. contre-indication, thrombocytopenie, niveau de créatinine ou fonction hépatique), plutôt que d'utiliser un outil spécifique sur les valeurs et les préférences des patients, permettent d'orienter plus efficacement le choix d'un anticoagulant.

2.6.1.2. Les facteurs qui influencent la prise de décision sur le choix du type de suivi (suivi clinique standard, autosurveillance ou autogestion) de la valeur de RNI

La RS retenue ne fournit aucune information spécifique qui permettrait de documenter les facteurs qui influencent la prise de décision sur le choix du type de suivi de la valeur du RNI. Comme dans le cas des autres facteurs, les auteurs de la RS soulignent que les valeurs et les préférences des patients concernant le suivi du RNI sont très hétérogènes. Alors que, chez certains patients, ce suivi est considéré comme contraignant [Elewa *et*

al., 2014], d'autres patients s'en trouvent rassurés [Wild *et al.*, 2009]. La plupart des études ont rapporté le peu d'importance que les patients y accordent [Andrade *et al.*, 2016; Boettger *et al.*, 2014; Ghijben *et al.*, 2014; Holbrook *et al.*, 2013; Attaya *et al.*, 2012]. Contrairement aux constats de la RS qui indiquent que, selon les études, les préférences relatives au besoin ou non d'un suivi régulier de la valeur de RNI semblent imprévisibles et que la préférence pour un AOD plutôt que pour la warfarine est très variable, les membres du comité consultatif sont d'avis que la grande majorité des patients qui ont déjà eu un suivi de la valeur de RNI n'ont pas apprécié ce type de suivi et sont très satisfaits lorsqu'ils changent pour un AOD. Les membres du comité consultatif voient une préférence claire des patients pour les AOD plutôt que la warfarine. Les patients qui reçoivent un traitement anticoagulant pour la première fois, ou qui sont déjà traités par un AOD, ne souhaitent pratiquement jamais utiliser la warfarine. Une minorité de patients sont toutefois rassurés par le suivi de la valeur de RNI, mais cela pourrait dépendre en grande partie de la variabilité de leur RNI; les patients dont la valeur de RNI est plus variable sont davantage rassurés par ce type de suivi régulier. Les membres du comité consultatif considèrent que ces constats s'appliquent également au contexte de la TEV.

2.6.1.3. Pour les cliniciens, quelles sont les informations cliniques jugées les plus importantes dans la prise de décision sur le choix de l'anticoagulant?

La RS de Loewen et ses collaborateurs rapporte quelques données à partir des cinq études qui abordent les valeurs et les préférences des cliniciens [Andrade *et al.*, 2016; Shafrin *et al.*, 2016; Alonso-Coello *et al.*, 2015; Okumura *et al.*, 2015; Devereaux *et al.*, 2001]. Les préférences des cliniciens sont souvent différentes de celles des participants – ces différences sont souvent imprévisibles – à l'exemple de l'ensemble des données présentées dans la RS. Comme le montrent les informations contenues dans la section précédente, bien que la plupart des études concluent que les patients accordent peu d'importance au facteur « suivi de la valeur de RNI » [Andrade *et al.*, 2016; Boettger *et al.*, 2014; Ghijben *et al.*, 2014; Holbrook *et al.*, 2013; Attaya *et al.*, 2012], les deux études concernant les valeurs et les préférences des cliniciens montrent que ces derniers attribuent une plus grande importance à l'évitement du suivi de la valeur de RNI que les patients [Andrade *et al.*, 2016; Shafrin *et al.*, 2016]. Par contre, une étude rapporte que les cliniciens accordent moins d'importance au facteur « disponibilité d'un antidote » que les patients [Andrade *et al.*, 2016].

2.6.1.4. Limites

Finalement, les limites de la RS retenue correspondent à l'état des connaissances actuelles sur la perspective des patients et la question du choix des AOD et de la warfarine. Avec des qualificatifs comme « hétérogène » et « imprévisible », plusieurs raisons expliquent la grande difficulté à interpréter la variabilité interindividuelle des données. Dans plusieurs études, le choix de la méthode utilisée ne permettait pas vraiment de faire émerger la complexité des différentes options qui s'offrent aux patients, dont le compromis entre des thérapies qui impliquent plusieurs facteurs. Pour ce faire, ces études devraient utiliser davantage des méthodes multicritères (*multi-attribute*

methods). Par exemple, la grande majorité des études qui comparent les AOD à la warfarine n'ont pas inclus toutes les options disponibles, dont l'absence de traitement, ce qui entraîne un biais d'omission. Cette situation peut expliquer la tendance que l'on observe actuellement dans la littérature, soit le fait que les patients favorisent les AOD par rapport aux autres options. La façon de formuler les questions peut aussi avoir influencé les réponses des participants. En effet, très peu d'études révèlent le risque de décès par saignement majeur, ce qui peut contribuer à la valorisation de l'efficacité de la prévention d'un d'AVC par rapport au risque de saignement. Cette tendance peut aussi s'expliquer par le fait que les investigateurs d'un grand nombre de ces études ont déclaré avoir des conflits d'intérêts relatifs aux AOD, que ces études aient ou non été financées par l'industrie pharmaceutique.

Il importe de souligner certains biais de sélection observés dans la RS. D'abord, le fait que les publications de langue anglaise seulement aient été sélectionnées a peut-être limité l'analyse des attitudes culturelles ainsi que des convictions et des croyances personnelles, et pourrait limiter la possibilité de généraliser les résultats. Toutefois, 9 études sur les 25 sélectionnées dans la RS ont été réalisées sur des populations canadiennes, ce qui permet d'avoir une bonne confiance concernant leur applicabilité au Québec et dans le reste du Canada. Finalement, les études dont la méthode porte exclusivement sur la qualité de vie des patients ont été exclues de la RS, parce que les données sur l'état de santé général ne permettaient pas de tirer des conclusions spécifiques sur les valeurs et les préférences pour faire le choix d'une thérapie antithrombotique. Précisons que l'information sur le nombre spécifique de ce type d'études qui ont été exclues n'est pas fournie.

3. DISCUSSION

Le mandat de l'INESSS était de recueillir l'information la plus récente sur les AOD et les AVK en vue de produire des outils d'aide à la décision clinique qui permettraient notamment de préciser quelle anticoagulothérapie orale serait la plus optimale pour traiter les différentes populations de patients, appropriée aux contextes de la FA et de la TEV, pour faciliter la prise de décision des cliniciens. Pour ce faire, une recherche systématique des données scientifiques (présentée en détail dans [INESSS, 2019a]) et des recommandations de bonnes pratiques cliniques a permis de répondre aux différentes questions de recherche sur l'usage des AOD et de la warfarine pour la prévention de l'AVC et l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV et pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences. L'information recueillie a été adaptée au contexte québécois à l'aide des données contextuelles et des savoirs expérientiels obtenus lors des consultations avec les parties prenantes, principalement les membres du comité consultatif.

L'ensemble des résultats issus de ces travaux a permis de dégager plusieurs constats, lesquels sont présentés ci-dessous.

3.1. Sommaire et analyse des principaux constats

Les membres du comité consultatif sont d'accord avec les résultats obtenus par la revue de littérature de même qu'avec les recommandations extraites des différents GPC retenus.

Globalement, le défi que pose la prise en charge de la FA et de la TEV réside principalement dans la clarification des trois aspects suivants :

- Quel type de patient devrait recevoir un traitement par un anticoagulant oral?
- Quel anticoagulant oral devrait être prescrit?
- Quelles précautions doivent être prises lors du traitement?

3.1.1. Quel type de patient devrait recevoir un traitement par un anticoagulant oral?

Dès le début des travaux de l'INESSS sur ce sujet, les membres du comité consultatif ont souligné que plusieurs patients atteints de FA qui pourraient bénéficier d'une anticoagulothérapie orale ne recevaient pas ce traitement, probablement en raison d'une surestimation du risque de saignement auquel ils s'exposent. Les résultats présentés dans l'état de pratique réalisé par l'INESSS montrent d'ailleurs que près de 15 % des personnes assurées par la RAMQ et qui auraient dû recevoir une anticoagulothérapie orale selon ce qu'indique le CHADS₂-65 n'avaient reçu aucune ordonnance d'AOD ou de warfarine en 2015 [INESSS, 2019b]. Cet arbre décisionnel simplifié, conçu il y a quelques années par la Société canadienne de cardiologie à partir des critères validés en clinique du CHA₂DS₂-VASC, permet de mieux reconnaître la majorité des problèmes

de santé concernant lesquels les bénéfices surpassent les risques associés au traitement par un anticoagulant oral chez les personnes atteintes de FA. La présentation de l'outil simplifié CHADS-65 et de l'outil CHA₂DS₂-VASc pourrait donc aider les cliniciens de première ligne dans leur prise de décision en précisant, d'un côté, quels sont les patients chez lesquels les bénéfices de l'anticoagulothérapie sont supérieurs aux risques, tout en facilitant, d'un autre côté, l'évaluation du risque thromboembolique que présentent ces patients.

Toutefois, le contexte de la TEV est quelque peu différent, en ce sens que le défi ne réside pas autant dans la reconnaissance des patients qui doivent recevoir un traitement anticoagulant oral, mais plutôt dans la reconnaissance des patients chez lesquels le risque de récurrence est élevé, malgré un traitement initial de 3 mois, et chez lesquels un traitement prolongé est indiqué. Globalement, le risque de récurrence diffère grandement selon la cause initiale de la TEV, et l'impossibilité de corriger ou de déterminer cette cause mène à la persistance d'un risque de récurrence élevé au-delà de la période de traitement initiale. Il apparaît donc important de préciser clairement le risque de récurrence qui est associé aux différentes causes de la TEV ainsi que les différents cas dans lesquels une durée de traitement prolongée devrait être considérée.

3.1.2. Quel anticoagulant oral devrait être prescrit?

Comme le montre l'état de pratique réalisé par l'INESSS, l'utilisation des AOD est en nette progression au Québec depuis leur introduction sur le marché, alors que celle de la warfarine, auparavant le traitement de référence pour traiter la majorité des problèmes de santé qui nécessitent une anticoagulothérapie orale, est en net déclin [INESSS, 2019b]. Les AVK sont de moins en moins utilisés dans la pratique en raison de leur fenêtre thérapeutique étroite, de la grande variabilité intra-individuelle et interindividuelle de la réponse à la dose et, par conséquent, de la surveillance fréquente de l'état de coagulation des patients traités par ces anticoagulants. Le fait de préférer les AOD à la warfarine devrait d'ailleurs aller en s'amplifiant dans les prochaines années, étant donné qu'il n'est plus obligatoire, depuis 2017, qu'un patient ait été préalablement traité par un AVK pour que son traitement par un AOD soit remboursé par le RPAM.

Les plus récentes données cliniques d'efficacité et d'innocuité des AOD et des AVK [INESSS, 2019a], bonifiées par les recommandations de bonne pratique clinique, les analyses pharmacoéconomiques et le savoir expérientiel des membres du comité consultatif, soutiennent le fait de privilégier, de façon générale, l'usage des AOD plutôt que l'usage des AVK pour traiter les patients pour lesquels cet usage n'est pas contre-indiqué, et ce, autant pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV que pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences. Les AOD sont des médicaments dont le rapport coût-efficacité est avantageux et dont l'utilisation nécessite un suivi beaucoup plus simple que celui que nécessitent les AVK. De plus, les AOD sont globalement au moins aussi efficaces et sécuritaires que la warfarine et, malgré une augmentation potentielle du risque de saignement gastro-intestinal, la réduction du risque d'hémorragie intracrânienne observée dans certains cas confère aux AOD un avantage, étant donné les conséquences graves qui peuvent

résulter de cette complication. D'ailleurs, ce constat s'applique également aux personnes âgées, aux personnes atteintes d'insuffisance rénale dont les valeurs de la Clcr sont supérieures à 30 ml/min, et aux diabétiques. Un traitement par un AVK, bien contrôlé, constitue toutefois une option de traitement efficace et tout à fait valable pour plusieurs patients. Ainsi, la décision de changer le traitement d'un patient déjà traité par un AVK pour un AOD devrait être prise après en avoir discuté avec ce dernier, à la lumière de ses valeurs et de ses préférences.

Par ailleurs, tous les GPC retenus dans le cadre du présent projet recommandent les HFPM administrées par voie sous-cutanée comme traitement de premier choix de la TEV chez les personnes atteintes d'un cancer, parce que celles-ci courent un risque plus élevé de TEV et de saignement majeur. Toutefois, les plus récentes données cliniques sur l'efficacité et l'innocuité des AOD et des HFPM pour le traitement de la TEV chez ces personnes [INESSS, 2019a], bonifiées par le savoir expérientiel des membres du comité consultatif, soutiennent aussi l'utilisation de l'apixaban, de l'édoxaban et du rivaroxaban en présence d'un cancer. Par contre, ces AOD devraient être utilisés avec prudence chez ces patients, surtout en présence d'un cancer gastro-intestinal ou uro-génital, qui pourrait être associé à un risque de saignement plus élevé.

Cela étant dit, il y a tout de même certaines conditions cliniques dans lesquelles l'utilisation des AOD est contre-indiquée, notamment la présence d'une prothèse valvulaire mécanique, et certains problèmes de santé pour lesquels l'utilisation des AOD est également contre-indiquée, notamment une sténose mitrale modérée à sévère, une cardiopathie rhumatismale ou une insuffisance hépatique grave. De plus, les AOD ne doivent pas être administrés aux femmes enceintes ou qui allaitent, étant donné les conséquences potentiellement graves qui pourraient survenir chez l'enfant. Le présent guide, conjointement avec l'état des connaissances publié dans le cadre de ce projet, met en relief plusieurs facteurs cliniques et problèmes de santé sur lesquels les données sont encore insuffisantes pour permettre de se prononcer sur l'utilisation des AOD, notamment une Clcr inférieure à 15 ml/min, une EP accompagnée d'instabilité hémodynamique et un syndrome des antiphospholipides. Le choix de l'anticoagulothérapie en présence de ces facteurs cliniques devra donc reposer sur le jugement clinique et pourrait nécessiter, dans certains cas, la consultation d'un spécialiste.

3.1.3. Quelles précautions doivent être prises lors du traitement?

Le principal effet indésirable occasionné par la prise d'un traitement anticoagulant est l'augmentation du risque de complication hémorragique chez la personne traitée. Toutefois, ce risque peut être difficile à évaluer, étant même fréquemment surestimé par les cliniciens québécois dans un contexte de FA, ce qui peut mener à la prescription d'une dose réduite d'AOD à des patients qui ne répondent pas aux critères définis dans les monographies. Bien que cette pratique permette effectivement de faire diminuer les risques de saignement chez le patient, elle a aussi pour conséquence d'offrir un traitement qui sera moins efficace dans la plupart des cas. Par ailleurs, certains médicaments pris en concomitance avec un agent anticoagulant, notamment les

antiplaquettaires, font aussi augmenter le risque de saignement. Il est donc primordial de mieux outiller les cliniciens pour qu'ils puissent reconnaître les situations où le risque hémorragique nécessite une action particulière. Aucun des outils abordés dans la littérature n'est entièrement adéquat pour soutenir le clinicien dans son évaluation du risque de complication hémorragique. Le comité consultatif propose donc une approche intégrant plusieurs aspects de l'anticoagulothérapie pour guider le clinicien. En premier lieu, un simple rappel des principaux facteurs de risque d'hémorragie, par la mise en valeur, dans le contexte de la FA, des facteurs de risque qui peuvent être modifiés, pourrait permettre aux cliniciens de limiter le risque de saignement. En second lieu, un rappel des critères de réduction de la dose des AOD ainsi qu'une mise en garde selon laquelle les doses réduites d'AOD ne devraient être prescrites qu'en présence de ces critères permettraient de s'assurer que les patients reçoivent des doses d'AOD appropriées, selon leurs caractéristiques individuelles. En troisième lieu, la présentation détaillée des principales interactions médicamenteuses documentées ou suspectées relativement aux AOD, complétée par une clarification des situations cliniques où le retrait d'un antiplaquettaire ou l'ajout d'un IPP devraient être envisagés, pourrait encore contribuer à limiter le risque de saignement chez les patients traités par anticoagulothérapie. Enfin, à tous ces éléments pourrait s'ajouter la présentation de procédures générales qui permettent d'informer les cliniciens de première ligne sur la prise en charge des saignements et sur les interventions périopératoires, étant donné que ces dernières font augmenter le risque de complication hémorragique.

Par ailleurs, comme il est mentionné dans la section précédente, la lourdeur du suivi standard assuré par un professionnel de la santé, des patients traités par une anticoagulothérapie par un AVK peut limiter l'acceptabilité de ce traitement anticoagulant. À ce sujet, les plus récentes données cliniques sur l'efficacité et l'innocuité des AOD et des AVK [INESSS, 2019a], bonifiées par les recommandations de bonne pratique clinique, les analyses pharmacoéconomiques et le savoir expérientiel des membres du comité consultatif, soutiennent le recours à l'autosurveillance et à l'autogestion de l'anticoagulothérapie, des suivis qui seraient au moins aussi efficaces et sécuritaires que le suivi standard assuré par un professionnel de la santé, tout en réduisant le fardeau qui est associé à ce suivi. Il y a toutefois une certaine incertitude sur la population précise dans laquelle les bénéfices associés à ces types de suivi sont les plus grands, en raison de limites importantes des essais cliniques retenus sur ce point. De plus, il est important de préciser que l'autosurveillance et surtout l'autogestion demandent un plus grand engagement de la part des patients, une grande assiduité au traitement anticoagulant et une bonne compréhension de celui-ci, ce qui limite leur applicabilité à la population générale. La décision concernant le type de suivi à utiliser devrait donc être prise à la suite d'une discussion entre le clinicien et le patient, à la lumière des valeurs et des préférences de ce dernier. Étant donné que les suivis par autosurveillance ou par autogestion sont encore peu fréquents au Québec, la présentation claire de leurs avantages et de leurs inconvénients ainsi que de la population à laquelle elles s'adressent permettrait de les faire connaître aux cliniciens et aux patients, ce qui faciliterait la discussion permettant une prise de décision partagée.

3.2. Forces et limites de l'évaluation

Les travaux réalisés dans le cadre du présent projet sur la production des GUO sur les AOD et la warfarine dans les contextes de FA et de TEV reposent sur une méthode rigoureuse, fondée sur des RS de la littérature scientifique et des recommandations de bonne pratique clinique, une évaluation critique des publications retenues et une analyse systématique comprenant l'intégration des données scientifiques et contextuelles et des savoirs expérientiels. Les données contextuelles et les savoirs expérientiels ont été obtenus, entre autres, auprès de différentes parties prenantes aux formations dans des domaines très diversifiés, à savoir les soins infirmiers, la pharmacie, la médecine générale, la cardiologie-électrophysiologie, l'hématologie, la gastro-entérologie, la médecine interne, la neurologie et la médecine d'urgence. Bien que les recommandations présentées dans ce rapport reposent sur des données dont le niveau de preuve scientifique est généralement élevé, certaines limites doivent être signalées.

Premièrement, à l'heure actuelle, aucune étude repérée dans la littérature ne compare directement les différents AOD entre eux. Il n'est donc pas possible d'indiquer, dans les présents GUO, si un AOD peut être privilégié par rapport aux autres lorsque le choix se présente. Les recommandations sur l'utilisation des AOD se limitent donc à des recommandations générales visant cette classe de médicaments. Ensuite, comme il a été mentionné précédemment, une incertitude demeure quant à l'utilisation des AOD dans certaines populations de patients, en raison d'un manque de données probantes sur ce sujet. Certaines recommandations sont donc plus susceptibles d'être mises à jour lorsque de nouvelles études scientifiques seront publiées. Par ailleurs, bien qu'il soit traité dans les GUO de la même façon que les autres AOD et qu'il ait récemment reçu un avis favorable de l'INESSS, l'édoxaban n'est pas encore inscrit sur la liste des médicaments remboursés par le RPAM, ce qui pourrait constituer une importante barrière à son utilisation.

Enfin, malgré les résultats obtenus lors la RS des études primaires sur l'efficacité et l'innocuité de l'autosurveillance et de l'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK, peu de recommandations de bonne pratique récentes ont été repérées dans la littérature. De plus, un certain doute sur l'importance des bénéfices associés à ce type de suivi a été soulevé par les membres du comité consultatif, en raison des limites importantes mentionnées dans les études primaires sur le sujet, notamment en ce qui a trait à la sélection des participants aux études et aux indications de traitement (FA, TEV, présence d'une valve cardiaque mécanique, etc.). Il faut aussi préciser ici l'absence d'une structure québécoise centralisée qui permettrait d'assurer la formation et le suivi des patients qui assurent l'autosurveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie, et ce, d'une façon qui serait cohérente et homogène dans l'ensemble de la province.

3.3. Impact clinique

La publication des GUO sur les AOD et la warfarine devraient avoir un effet significatif sur la prise en charge des personnes atteintes de FA ou de TEV, des cas qui sont fréquemment suivis en première ligne.

Premièrement, le GUO sur la FA devrait permettre aux cliniciens d'améliorer la prise en charge de cette pathologie en permettant à la majorité des personnes qui en sont atteintes, et qui pourraient bénéficier d'un traitement anticoagulant, de recevoir un traitement préventif adéquat. D'un côté, la mise en valeur de l'outil CHADS-65 élaboré par la Société canadienne de cardiologie devrait faciliter la reconnaissance des personnes pour lesquelles les bénéfices d'un traitement anticoagulant oral en surpassent les risques encourus. Ensuite, le rappel des principaux facteurs de risque de complication hémorragique qui peuvent être modifiés ainsi que la présentation de la marche à suivre en présence de saignement ou pour le prévenir, dans certaines situations où ce risque est élevé (périopératoire), devraient permettre de rassurer les cliniciens sur l'innocuité des AOD et des AVK. Enfin, la clarification des critères indiquant une réduction de la dose des AOD devrait permettre de limiter le nombre de personnes qui reçoivent une anticoagulothérapie sous-optimale.

Deuxièmement, la recommandation de prudence visant certains AOD pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences chez les patients atteints d'un cancer ouvre la possibilité, pour ces patients, de bénéficier d'un traitement plus facile à administrer que le traitement par les HFPM, ce qui pourrait se traduire par une meilleure acceptabilité du traitement et, potentiellement, une meilleure observance thérapeutique.

Troisièmement, l'élaboration d'un outil de décision partagée sur l'autosurveillance et l'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK permet de souligner l'existence de ces types de suivi, peu connus des cliniciens et des patients québécois, et de structurer la discussion menant à une prise de décision éclairée. Cela constitue un premier pas vers l'utilisation plus répandue de ce type de suivi et la création subséquente de structures qui pourraient en soutenir l'implantation à une plus grande échelle, si cela était jugé nécessaire.

Enfin, l'ajout d'un outil complémentaire qui présente, à la fois de façon générale et détaillée, les différentes interactions médicamenteuses qui peuvent se produire lors de l'utilisation des AOD devrait aussi hausser le niveau de confiance des cliniciens dans l'utilisation des AOD.

4. RECOMMANDATIONS

Chacune des recommandations présentées ci-dessous a été élaborée en tenant compte des données issues de la littérature scientifique, des recommandations de bonne pratique clinique, des informations contextuelles ainsi que des savoirs expérimentiels obtenus principalement auprès des membres du comité consultatif. Le processus d'évaluation de l'ensemble de cette preuve est présenté en détail dans les tableaux I-3 à I-5 de l'annexe I, dont les grandes lignes sont résumées ci-dessous.

4.1. Recommandations applicables seulement au contexte de la fibrillation auriculaire (FA)

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoir expérimentiel
<p>1. Selon l'outil CHADS-65 de la Société canadienne de cardiologie (SCC), une anticoagulothérapie orale devrait être administrée à la plupart des personnes atteintes de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) âgées de 65 ans et plus ou dont le score CHADS₂ est de 1 et plus, 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.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - La SCC et Thrombose Canada recommandent de traiter, à l'aide d'un anticoagulant oral en monothérapie, la plupart des personnes atteintes de FANV âgées de 65 ans et plus ou dont le score CHADS₂ est de 1 et plus (recommandation forte, niveau de preuve élevé) [Andrade <i>et al.</i>, 2018]. - L'ESC recommande de prescrire un anticoagulant oral aux personnes atteintes de FA dont le score CHA₂DS₂-VASC est de 2 et plus (chez les hommes) et de 3 et plus (chez les femmes) (recommandation de classe I, niveau de preuve A) [Kirchhof <i>et al.</i>, 2016]. Elle précise toutefois qu'un anticoagulant oral devrait être considéré pour traiter les personnes atteintes de FA dont le score CHA₂DS₂-VASC est de 1 et plus (chez les hommes) et de 2 et plus (chez les femmes), en considérant les caractéristiques et les préférences individuelles (recommandation de classe IIa, niveau de preuve B). - Thrombose Canada précise que le risque de thromboembolie artérielle chez les personnes dont le score CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASC est supérieur ou égal à 1 surpasse généralement le risque de saignement occasionné par la prise d'un anticoagulant [Thrombose Canada, 2018b]. 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - En 2015, 14,0 % (4 249 sur 30 245) des personnes auxquelles un code de diagnostic de FANV était associé dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO et qui étaient âgées de 65 ans et plus ou dont le score CHADS₂ était supérieur ou égal à 1, n'avaient reçu aucune ordonnance d'AOD ou de warfarine pendant l'année [INESSS, 2019b]. <p>Savoir expérimentiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité s'entendent tous pour soutenir l'utilisation de l'arbre décisionnel CHADS-65 de la SCC pour orienter la décision clinique de traiter ou non une personne atteinte de FA.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoir expérientiel
<p>2. L'outil CHA₂DS₂-VASc pourrait être considéré pour évaluer le risque annuel d'AVC chez un patient, selon les facteurs de risque qu'il présente.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Selon l'évaluation faite par l'ACMTS, l'efficacité des outils d'évaluation du risque d'embolie CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc pour évaluer le besoin de prescrire un traitement pharmacologique aux personnes atteintes de FANV serait similaire [Banerjee et Picheca, 2017]. Il est toutefois précisé à ce sujet que l'outil CHA₂DS₂-VASc serait plus efficace pour détecter les personnes qui présentent un très faible risque de thromboembolie et chez lesquelles il pourrait être approprié d'attendre avant de prescrire un traitement. 	<p>Informations contextuelles s. o.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité soulignent que le score CHA₂DS₂-VASc est utile au clinicien qui désire évaluer plus précisément le risque d'embolie que présente un patient.
<p>3. Un AOD devrait être préféré à un AVK chez les nouveaux utilisateurs d'un traitement anticoagulant oral sans atteinte particulière (y compris les personnes âgées de 75 ans et plus, les personnes dont la Clcr est supérieure à 30 ml/min, les diabétiques et les personnes dont l'état nécessite un traitement concomitant (par l'AAS ou le clopidogrel)).</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] <u>Dans la population générale – comparativement aux risques associés aux AVK (niveau de preuve scientifique élevé) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique, d'AVC hémorragique ou de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD est similaire ou plus faible. - Le risque d'AVC ischémique associé aux AOD est similaire. - Le risque de saignement majeur ou d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est similaire ou plus faible. - Le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD est similaire ou plus élevé. <p><u>Chez les personnes âgées – comparativement aux risques associés aux AVK :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé aux AOD est similaire ou plus faible chez les patients âgés de 65 ans et plus (niveau de preuve scientifique élevé). - Le risque d'AVC ischémique associé à l'édoxaban et au rivaroxaban est similaire, chez les patients âgés de 65 ans et plus et de 75 ans et plus, respectivement (niveau de preuve scientifique : modéré [édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, dabigatran]). - Le risque d'AVC hémorragique associé à l'édoxaban et au rivaroxaban est plus faible, chez les patients âgés de 65 ans et plus et de 75 ans et plus, respectivement (niveau 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les AOD sont des médicaments dont le rapport coût-efficacité est avantageux, selon une perspective sociétale, avec des ratios coût-utilité différentiels par rapport à la warfarine, qui vont de moins de 12 000 \$ par QALY gagnée à près de 53 000 \$ par QALY gagnée [INESSS, 2017b; INESSS, 2013b; INESSS, 2012a; INESSS, 2011a]. - Le suivi des patients traités par un AOD est plus simple pour le système de santé et pour les patients que le suivi des patients traités par la warfarine. - Les AOD sont utilisés depuis quelques années maintenant et la pratique clinique tend déjà à favoriser leur utilisation plutôt que celle de la warfarine pour la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les patients atteints de FANV. En effet, l'incidence cumulée annuelle ajustée de la nouvelle utilisation de la warfarine est passée de 0,8 % en 2007 à 0,1 % en 2017, tandis que celle des AOD est passée de 0,1 % en 2010 à 1,0 % en 2017 [INESSS, 2019b]. - Parmi les AOD, un médicament générique est disponible uniquement pour le dabigatran. Le coût résiduel des AOD est donc généralement plus élevé pour les patients que celui de la warfarine. - L'efficacité du traitement pour la prévention d'un AVC est la valeur la plus importante pour les patients atteints de FA,

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoir expérientiel
	<p><i>de preuve scientifique : modéré [édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, dabigatran]).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est similaire ou plus faible, chez les patients âgés de 65 ans et plus (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [apixaban, dabigatran], faible [rivaroxaban] ou insuffisant [édoxaban]).</i> - Le risque de saignement majeur associé aux AOD est similaire ou plus faible, chez les patients âgés de 65 ans et plus (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est similaire ou plus faible, chez les patients âgés de 75 ans et plus. Ce même risque associé à l'apixaban et à l'édoxaban est plus faible, chez les patients âgés de 65 à 74 ans (<i>niveau de preuve scientifique modéré</i>). - Le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD (dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) est plus élevé, chez les patients âgés de 75 ans et plus. Toutefois, ce même risque associé à l'édoxaban est similaire, chez les patients âgés de 65 à 74 ans (<i>niveau de preuve scientifique : modéré [dabigatran, édoxaban], faible [rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban]</i>). <p><u>Chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale (Clcr de 15 ml/min à 60 ml/min) – comparativement aux risques associés aux AVK :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé aux AOD est similaire (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Le risque d'AVC ischémique associé aux AOD est similaire (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [apixaban, édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran]</i>). - Le risque d'AVC hémorragique associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) est plus faible (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [apixaban, édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran]</i>). - Le risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD est similaire (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [apixaban, dabigatran, édoxaban] ou faible [rivaroxaban]</i>). 	<p>alors que l'importance accordée au risque de saignement est très variable et imprévisible chez ces patients [Loewen <i>et al.</i>, 2017].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les valeurs et les préférences concernant la disponibilité d'un antidote, le nombre de doses quotidiennes, les interactions médicamenteuses et les restrictions alimentaires sont très variables et imprévisibles chez les personnes atteintes de FA [Loewen <i>et al.</i>, 2017]. - L'augmentation du risque de saignement gastro-intestinal et de la dyspepsie associés à certains AOD pourraient nuire à l'acceptabilité de ces médicaments chez les patients. - L'utilisation des AOD mène généralement à une diminution d'effets indésirables qui peuvent avoir des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients (saignements majeurs et hémorragies intracrâniennes). - Les principaux effets indésirables rapportés, depuis la commercialisation des AOD, dans la banque de données MedEffet Canada concordent avec les résultats de la RS. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif soulignent que les résultats de la RS montrent clairement que les AOD constituent la meilleure option d'anticoagulothérapie orale disponible, notamment en raison de la diminution du risque d'hémorragie intracrânienne qui, malgré une faible occurrence, peut avoir des conséquences très graves, et que les AOD devraient donc être proposés d'emblée aux nouveaux utilisateurs d'une anticoagulothérapie. - Les membres du comité consultatif sont donc d'accord avec les recommandations élaborées par la SCC, l'ESC et la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada. - Les membres du comité consultatif remarquent une certaine inquiétude concernant le risque de saignement chez les patients qui doivent recevoir une anticoagulothérapie. - Contrairement à Loewen et ses collaborateurs, dont les constats indiquent qu'entre les études, les préférences en matière de suivi régulier de la valeur de RNI semblent imprévisibles et que la préférence pour un AOD plutôt que pour la warfarine est très variable [Loewen <i>et al.</i>, 2017], les membres du comité consultatif sont d'avis que la grande majorité des patients qui ont déjà eu un suivi de RNI n'ont

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoir expérientiel
	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de saignement majeur associé aux AOD est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est plus faible (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD (édoxaban et rivaroxaban) est similaire ou plus élevé (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, dabigatran]</i>). <p>*Très peu de patients dont la CICr est inférieure à 30 ml/min étaient inclus dans les études retenues.</p> <p><u>Chez les patients diabétiques – comparativement aux risques associés aux AVK :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé aux AOD est plus faible (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Le risque d'AVC ischémique associé aux AOD (dabigatran et rivaroxaban) est similaire (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [dabigatran, rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, édoxaban]</i>). - Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque d'AVC hémorragique (<i>niveau de preuve scientifique insuffisant</i>). - Le risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD (apixaban et dabigatran) est similaire (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [apixaban, dabigatran] ou insuffisant [édoxaban, rivaroxaban]</i>). - Le risque de saignement majeur associé aux AOD est similaire (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est plus faible (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [apixaban, dabigatran, édoxaban] ou insuffisant [rivaroxaban]</i>). - Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque de saignement gastro-intestinal (<i>niveau de preuve scientifique insuffisant</i>). <p><u>Chez les personnes qui ont un surplus de poids (IMC de 25,0 kg/m² à 29,9 kg/m²) ou obèses (IMC de 30,0 kg/m² à 40,0 kg/m²) – comparativement aux risques associés aux AVK :</u></p>	<p>pas apprécié ce type de suivi et sont très satisfaits lorsqu'ils changent pour un AOD. Les membres du comité consultatif voient donc une préférence claire des patients pour les AOD plutôt que pour la warfarine.</p>

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoir expérientiel
	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est similaire (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [apixaban, dabigatran, rivaroxaban] ou insuffisant [édoxaban]</i>). - Le risque de saignement majeur associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [apixaban, dabigatran, rivaroxaban] ou insuffisant [édoxaban]</i>). - Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur les AVC ischémiques ou hémorragiques, la mortalité toutes causes confondues, les saignements gastro-intestinaux ou les hémorragies intracrâniennes (<i>niveau de preuve scientifique insuffisant</i>). <p><u>Dans la population générale, concernant l'administration en concomitance avec l'AAS – comparativement aux risques associés aux AVK :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque d'AVC ou d'embolie systémique, d'AVC ischémique ou d'infarctus du myocarde associé aux AOD est similaire (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Le risque d'AVC hémorragique ou de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD (apixaban et rivaroxaban) est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [apixaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran, édoxaban]</i>). - Le risque de saignement majeur associé aux AOD est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est plus faible (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque de saignement gastro-intestinal (<i>niveau de preuve scientifique insuffisant</i>). <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lorsqu'un anticoagulant oral est recommandé pour traiter une personne atteinte de FANV, l'ESC recommande de prescrire un AOD de préférence à la warfarine si la personne est admissible à cette classe d'anticoagulants (recommandation de classe I, niveau de preuve A) [Kirchhof <i>et al.</i>, 2016], une recommandation partagée par la SCC 	

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoir expérientiel
	<p>(recommandation faible, niveau de preuve modéré) [Andrade <i>et al.</i>, 2018] et la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada (niveau de preuve A) [Wein <i>et al.</i>, 2018].</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'ESC suggère de prescrire, de préférence, un AVK ou une préparation d'AOD autre que le dabigatran à 150 mg BID, le rivaroxaban à 20 mg DIE ou l'édoxaban à 60 mg DIE aux patients qui présentent un risque élevé de saignement gastro-intestinal (recommandation de classe IIa, niveau de preuve B) [Kirchhof <i>et al.</i>, 2016]. 	
<p>4. Une dose réduite d'AOD devrait être administrée uniquement aux personnes qui répondent aux critères précisés dans les monographies de produit.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] S. O.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés S. O.</p>	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une dose réduite d'AOD a été prescrite chez 25,0 % des nouveaux utilisateurs d'AOD en 2015 [INESSS, 2019b]. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le taux de prescription d'une dose réduite d'AOD semble supérieur au taux de patients qui présenteraient les caractéristiques justifiant une telle réduction de dose, comme il est précisé dans les monographies des AOD, ce qui résulterait d'une surévaluation du risque de saignement et d'une plus grande crainte à ce sujet chez les cliniciens québécois. Or, les doses réduites d'AOD pourraient avoir une efficacité moindre que les doses usuelles. - Seuls les critères précisés dans les monographies de produit des AOD devraient être utilisés pour justifier une réduction de la dose chez certains patients.
<p>5. Un AVK devrait être administré aux personnes qui portent une prothèse valvulaire mécanique ou qui sont atteintes d'une cardiopathie rhumatismale ou d'une sténose mitrale modérée à sévère,</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] S. O.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'usage des AOD est contre-indiqué en présence d'une valve cardiaque mécanique, de sténose mitrale rhumatismale ou de sténose mitrale non rhumatismale modérée, grave ou aiguë [Macle <i>et al.</i>, 2016]. Thrombose Canada précise à ce sujet que ces patients présentent un risque plus élevé d'AVC ischémique et que la warfarine est recommandée pour les traiter [Thrombose Canada, 2018b]. 	<p>Informations contextuelles S. O.</p> <p>Savoirs expérientiels des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec la contre-indication de tout AOD en présence d'une valve cardiaque mécanique, d'une sténose mitrale rhumatismale ou d'une sténose mitrale non rhumatismale modérée à sévère, malgré l'absence de données sur plusieurs de ces cas, en raison du préjudice potentiel que cela pourrait causer aux patients.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoir expérientiel
<p>alors qu'un AOD ne doit pas leur être administré.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Selon ce qui est indiqué dans les monographies, l'utilisation de l'apixaban, de l'édoxaban et du rivaroxaban n'est pas recommandée en présence d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique, et ce, en raison d'une absence de données, alors que l'utilisation du dabigatran est contre-indiquée en pareil cas, selon les résultats obtenus lors d'une étude clinique de phase II (étude RE-ALIGN) au cours de laquelle un nombre plus élevé d'événements thromboemboliques et d'événements hémorragiques associés au dabigatran a été observé, comparativement à ceux associés à la warfarine, dans cette population de patients [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Les monographies précisent aussi que l'efficacité et l'innocuité des AOD n'ont pas été évaluées chez des patients qui souffrent d'une maladie cardiaque d'origine rhumatismale modifiant l'hémodynamie de manière notable, dont la sténose mitrale, et que leur utilisation n'est pas recommandée dans ce contexte. - L'ESC recommande de prescrire un traitement par un AVK (RNI de 2 à 3, ou plus élevé) pour prévenir les AVC chez les patients atteints de FA qui portent une valve cardiaque mécanique (niveau de preuve B) ou qui présentent une sténose mitrale modérée à sévère (niveau de preuve C) (recommandation de classe III-préjudice) [Kirchhof <i>et al.</i>, 2016]. 	
<p>6. Chez les personnes qui ont récemment subi un AVC ischémique suspecté d'être causé par une FA, considérer l'amorce d'un traitement par un AOD ou par un AVK dans les 2 semaines suivant l'évènement, lorsque ce traitement est jugé</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - La présence d'un infarctus cérébral ischémique ou hémorragique récent est une contre-indication pour tous les AOD (dans le cas du dabigatran : au cours des 6 mois précédents) [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. - Dans un rapport de consensus d'experts, on mentionne que dans un contexte de FANV, le délai optimal à observer avant l'amorce d'un traitement par un AOD à la suite d'un 	<p>Informations contextuelles s. o.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il faut spécifier que, selon certains membres du comité consultatif, l'échelle NIHSS indique une mesure de la gravité clinique de l'AVC qui n'est pas nécessairement en corrélation avec la taille de celui-ci. - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec l'approche globale issue de ces consensus d'experts et, malgré le fait que l'évaluation de ces patients ne relève pas de la première ligne, ils ajoutent que les médecins spécialistes reçoivent énormément de questions sur ce sujet

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoir expérientiel
<p>sécuritaire après consultation avec un spécialiste.</p>	<p>AVC n'est pas bien défini, selon les résultats d'études cliniques [Wein <i>et al.</i>, 2018]. Celui-ci devrait donc être individualisé au moyen d'une évaluation des risques et bénéfiques. Ce rapport suggère toutefois, en l'absence de données probantes, d'amorcer l'anticoagulothérapie par un AOD selon une approche qui pourrait inclure : le jour même ou 1 jour après un AIT; 3 jours après un AVC léger; 6 jours après un AVC modéré; 12 à 14 jours après un AVC grave. Ces suggestions sont aussi reprises dans un rapport de consensus d'experts de l'ESC, où l'échelle de gravité des AVC élaborée par les NIH (NIHSS) a servi à déterminer la gravité des AVC : un score inférieur à 8 indique un AVC léger; un score de 8 à 15, un AVC modéré; un score supérieur ou égal à 16, un AVC grave [Kirchhof <i>et al.</i>, 2016].</p>	<p>de la part d'intervenants de première ligne. Il sont donc d'avis que le GUO devrait, à tout le moins, mettre en valeur le fait qu'il est important d'amorcer le traitement anticoagulant le plus tôt possible après un AVC ischémique suspecté d'être causé par une FA (dans les 2 semaines suivant l'évènement), dès que ce traitement est jugé sécuritaire par un médecin spécialiste. Cette pratique constitue le début du traitement préventif qui suit l'AVC.</p>
<p>7. Lorsqu'un traitement par un antiplaquettaire (AAS ou autre) est combiné à un traitement par un anticoagulant oral (AOD ou AVK), le retrait du traitement antiplaquettaire devrait être considéré chez les personnes dont la maladie coronarienne est stable (définie par l'absence de syndrome coronarien aigu depuis au moins 1 an).</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'ESC recommande d'éviter les traitements combinant un anticoagulant oral et un antiplaquettaire chez les patients atteints de FA sans autre indication pour un traitement antiplaquettaire, en raison du risque accru de saignement (recommandation de classe III-préjudice, niveau de preuve B) [Kirchhof <i>et al.</i>, 2016]. - La Fondation des maladies du cœur et de l'AVC mentionne qu'un traitement antiplaquettaire combiné à un traitement anticoagulant oral en concomitance n'est pas recommandé de routine, et ce, en raison de l'augmentation du risque de saignement, sauf en présence d'une indication médicale à cet effet (niveau de preuve B) [Wein <i>et al.</i>, 2018]. - Peu de données sur l'arrêt d'un traitement antiplaquettaire à la suite de la pose d'une prothèse endovasculaire chez les patients dont l'état nécessite un traitement, à long terme, par un anticoagulant oral sont disponibles. Par contre, l'ESC mentionne que la durée d'un traitement antithrombotique combiné, en particulier les triples thérapies, devrait être limitée en fonction des risques de 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les combinaisons de traitements par un anticoagulant et un antiplaquettaire sont fréquemment observées en clinique, étant donné que la prévalence des maladies coronariennes et de la FA est très élevée. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec le retrait du traitement antiplaquettaire chez les personnes dont la maladie coronarienne est stable (définie par l'absence de syndrome coronarien aigu depuis au moins 1 an).

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoir expérientiel
	<p>récidive d'évènement coronarien et des risques de saignement (recommandation IIa, niveau de preuve B) [Kirchhof <i>et al.</i>, 2016]. L'ESC précise à ce sujet que l'arrêt du traitement antiplaquettaire devrait être considéré à partir d'un an après l'intervention chez les patients dont la maladie est stable, en l'absence d'évènement coronarien, une recommandation que partage la SCC (recommandation IIa, niveau de preuve B) [Valgimigli <i>et al.</i>, 2018], à la suite d'une intervention coronarienne percutanée élective (recommandation faible, niveau de preuve modéré) [Andrade <i>et al.</i>, 2018].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les combinaisons de traitements anticoagulant et antiplaquettaire font toutefois augmenter de façon significative le risque de saignement et il est donc important de limiter la durée de ces combinaisons de traitements, en procédant à une évaluation minutieuse des avantages possibles de cette option lorsqu'elle est envisagée pour une indication liée à la coronaropathie [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Boehringer Ingelheim, 2016]. 	
<p>8. Considérer l'ajout d'un inhibiteur de pompe à protons (IPP) dans le traitement des personnes dont l'état nécessite un traitement par un AOD et l'AAS ou le clopidogrel en concomitance.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés s. o.</p>	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs cas d'hémorragie qu'une gastro-protection aurait permis d'éviter sont encore vus en clinique chez les patients qui reçoivent un traitement par un AOD et un antiplaquettaire en concomitance. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients traités par une double thérapie (traitement par un anticoagulant et un antiplaquettaire en concomitance) devraient aussi recevoir des IPP, ce qui fait déjà partie de la pratique québécoise pour offrir une protection gastrique à ces patients. - Cette recommandation devrait être mise en valeur dans le GUO pour sensibiliser les cliniciens à ce sujet.

4.2. Recommandations applicables seulement au contexte de la thromboembolie veineuse (TEV)

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
<p>1. Toute personne qui présente une TVP proximale ou une EP doit recevoir une anticoagulothérapie.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il est recommandé de traiter tous les patients qui présentent une TVP proximale ou une EP par une anticoagulothérapie (recommandation de classe 1B; [Kearon <i>et al.</i>, 2016]) [Thrombose Canada, 2018c]. 	<p>Informations contextuelles s. o.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec les recommandations présentées.
<p>2. Un AOD devrait être préféré à un AVK pour traiter un nouvel utilisateur d'un anticoagulant oral sans atteinte particulière (y compris les personnes âgées de 75 ans et plus et les personnes dont la C1cr est supérieure à 30 ml/min).</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] <u>Dans la population générale – comparativement aux risques associés aux AVK :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque de récurrence de la TEV, de TVP, d'EP non fatale ou de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Le risque de saignement majeur ou d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Le risque de saignement gastro-intestinal associé à l'apixaban et au rivaroxaban est similaire ou plus faible et celui associé au dabigatran et à l'édoxaban est plus élevé (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [dabigatran], modéré [apixaban] ou faible [édoxaban et rivaroxaban] – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA [édoxaban et rivaroxaban]</i>). <p><u>Chez les personnes âgées de 75 ans et plus – comparativement aux risques associés aux AVK :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque de récurrence de la TEV associé aux AOD est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque d'EP, de TVP ou de mortalité toutes causes confondues (<i>niveau de preuve scientifique insuffisant</i>). - Le risque de saignement majeur associé aux AOD est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les AOD sont des médicaments dont le rapport coût-efficacité est avantageux, selon une perspective sociale, pour le traitement de la TEV aiguë, soit un ratio coût-utilité différentiel (apixaban et édoxaban par rapport à la warfarine) qui est dominant, ou une efficacité égale pour un coût légèrement moindre dans le cas du rivaroxaban [INESSS, 2017a; INESSS, 2015; INESSS, 2014b; INESSS, 2012b]. Le dabigatran n'a pas été évalué par l'INESSS relativement à cette indication. - L'apixaban et le rivaroxaban sont des médicaments dont le rapport coût-efficacité est avantageux, selon une perspective sociétale, pour la prévention des récurrences de TEV (EP seulement dans le cas du rivaroxaban), avec un ratio coût-utilité différentiel (apixaban par rapport à la warfarine) de 9 115 \$ par QALY gagnée [INESSS, 2015; INESSS, 2014b]. L'efficacité du dabigatran et celle de l'édoxaban n'ont pas été évaluées par l'INESSS relativement à cette indication, alors que celle du rivaroxaban n'a pas été évaluée relativement à la prévention des récurrences de TVP. - L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont des médicaments d'exception remboursés par la RAMQ pour le traitement de première intention de la TEV et la prévention des récurrences. - Le dabigatran n'est pas inscrit, à l'heure actuelle, sur les listes de médicaments de la RAMQ et son accessibilité pourrait donc être plus restreinte dans certains cas.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
	<p>– repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i> – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA). - Le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD (dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) est plus élevé, chez les personnes âgées de 75 ans et plus (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [dabigatran, édoxaban], faible [rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban]</i> – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA). <p><u>Chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale – comparativement aux risques associés aux AVK :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'efficacité des AOD, comparativement à celle des AVK, dans le traitement de la TEV chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas pu être évaluée, étant donné qu'aucune publication retenue ne présentait de données d'efficacité stratifiées selon le niveau de Clcr (<i>niveau de preuve scientifique insuffisant</i>). - Le risque de saignement majeur associé aux AOD est similaire ou plus faible, en présence d'une Clcr-e de 15 ml/min à 50 ml/min ou de 50 ml/min à 80 ml/min (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i> – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA [apixaban, dabigatran]). - Le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD (édoxaban et rivaroxaban) est similaire à celui associé à la warfarine, ou plus élevé que celui-ci, en présence d'une Clcr ou d'une Clcr-e de 15 ml/min à 60 ml/min (<i>niveau de preuve scientifique : élevé [édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, dabigatran]</i> – repose sur les résultats obtenus dans un contexte de FA). - Le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est plus faible que celui associé à la warfarine, en présence d'une Clcr ou Clcr-e de 15 ml/min à 60 ml/min (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i> – repose sur les résultats obtenus dans un contexte de FA). 	<ul style="list-style-type: none"> - L'utilisation des AOD entraîne généralement une diminution des effets indésirables qui peuvent avoir des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients (saignements majeurs et hémorragies intracrâniennes). - Le suivi des patients traités par un AOD est plus simple pour le système de santé et pour les patients que le suivi des patients traités par la warfarine. - Les AOD sont utilisés depuis quelques années maintenant et la pratique clinique tend déjà à préférer l'utilisation des AOD plutôt que celle de la warfarine pour le traitement de la TEV et la prévention des récives. En effet, en 2015, l'anticoagulant oral prescrit à l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs était un AOD dans 64,5 % des cas, chez les personnes auxquelles un code de diagnostic de TEV était associé dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO [INESSS, 2019b]. - Parmi les AOD, un médicament générique est disponible uniquement pour le dabigatran. Le coût résiduel des AOD est donc généralement plus élevé pour les patients que celui de la warfarine. - L'augmentation du risque de saignement gastro-intestinal et de la dyspepsie associée à certains AOD, notamment le dabigatran, pourraient nuire à l'acceptabilité de ces traitements par les patients. - Le rivaroxaban n'est remboursé que pour une période maximale de 6 mois pour le traitement d'une TVP. Il pourrait donc être difficile pour un patient d'accepter de changer pour un autre AOD ou pour la warfarine après cette période. - Les principaux effets indésirables rapportés, depuis la commercialisation des AOD, dans la banque de données MedEffet Canada, concordent avec les résultats de la RS. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif soulignent que les résultats de la RS montrent que les AOD constituent la meilleure option d'anticoagulothérapie orale disponible, notamment en raison de la diminution du risque d'hémorragie intracrânienne qui, malgré une faible occurrence, peut avoir des conséquences très graves, et qu'ils devraient donc être proposés d'emblée aux nouveaux utilisateurs d'une anticoagulothérapie.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
	<p>* Très peu de patients dont la CICr est inférieure à 30 ml/min étaient inclus dans les études retenues.</p> <p><u>Personnes dont le poids est faible (inférieur ou égal à 60 kg) ou élevé (de 100 kg à 120 kg) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients dont le poids est faible, traités par un anticoagulant oral (AOD ou warfarine), le risque thromboembolique est plus élevé que chez les autres patients qui reçoivent le même traitement; par contre, ce risque est similaire lorsque seuls les résultats sur l'usage des AOD à la dose usuelle sont considérés dans l'analyse (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Chez les patients dont le poids est élevé, traités par un anticoagulant oral (AOD ou warfarine), le risque thromboembolique est le même que chez les autres patients qui reçoivent le même traitement (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Les risques d'EP, de TVP et de mortalité toutes causes confondues n'ont pas pu être évalués, parce qu'ils n'étaient pas présentés dans la RS sélectionnée et qu'aucune étude primaire traitant de ce sujet n'a été repérée (<i>niveau de preuve scientifique insuffisant</i>). - Chez les patients dont le poids est faible, traités par un anticoagulant oral (AOD ou warfarine), le risque de saignement est le même que chez les autres patients qui reçoivent le même traitement (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Chez les patients dont le poids est élevé, traités par un AOD, le risque de saignement est le même que chez les autres patients qui reçoivent le même traitement. Par contre, chez les patients dont le poids élevé, traités par la warfarine, le risque de saignement est plus faible que chez les autres patients qui reçoivent le même traitement (<i>niveau de preuve scientifique élevé</i>). - Les risques de saignement gastro-intestinal et d'hémorragie intracrânienne n'ont pas pu être évalués, parce qu'ils ne sont pas présentés dans la RS de Boonyawat et ses collaborateurs et qu'aucune étude primaire traitant de ce sujet n'a été repérée (<i>niveau de preuve scientifique insuffisant</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'avis que l'efficacité du traitement est la valeur la plus importante pour les patients atteints de TEV, quoique cette importance est probablement moins marquée en contexte de TEV qu'en contexte de FA. - Les membres du comité consultatif remarquent une certaine inquiétude relative au risque de saignement chez les patients qui doivent recevoir une anticoagulothérapie. - Selon les membres du comité consultatif, les valeurs et les préférences concernant la disponibilité d'un antidote, le nombre de doses quotidiennes, les interactions médicamenteuses et les restrictions alimentaires sont similaires chez les personnes atteintes de TEV et chez les personnes atteintes de FA, et elles sont très variables et imprévisibles. - Contrairement à RS de Loewen et ses collaborateurs, qui constatent qu'entre les études, les préférences en matière de suivi du RNI semblent imprévisibles et que la préférence pour un AOD plutôt que pour la warfarine est très variable [Loewen <i>et al.</i>, 2017], les membres du comité consultatif sont d'avis que la grande majorité des patients qui ont déjà eu un suivi de RNI n'ont pas apprécié ce type de suivi et sont très satisfaits lorsqu'ils changent pour un AOD. Les membres du comité consultatif voient donc une préférence claire des patients pour les AOD, comparativement à la warfarine.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
	<p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le CHEST suggère, en l'absence de cancer, d'utiliser un AOD avant de considérer la warfarine (recommandation de classe 2B) et d'utiliser la warfarine avant de considérer les HFPM (recommandation de classe 2C) pour le traitement de la TEV aiguë [Kearon <i>et al.</i>, 2016]. 	
<p>3. Une HFPM devrait être préférée à un AVK pour traiter une personne atteinte d'un cancer (dans les six premiers mois du traitement ou si le cancer demeure actif [extensif, métastatique ou traité par chimiothérapie]). L'usage de l'apixaban, de l'édoxaban et du rivaroxaban pourrait être considéré avec prudence chez les personnes atteintes d'un cancer, en fonction des risques et des bénéfices. Par contre, une évaluation du risque de saignement gastro-intestinal devrait être faite avant de considérer cette option de traitement en présence d'un</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] <u>Chez les personnes atteintes d'un cancer – comparativement aux risques associés aux HFPM :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque de TEV associé aux AOD est similaire ou plus faible (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) (<i>niveau de preuve scientifique : modéré [apixaban, édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran]</i>). - Le risque d'EP associé aux AOD est similaire (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) (<i>niveau de preuve scientifique : modéré [édoxaban, rivaroxaban], faible [apixaban] ou insuffisant [dabigatran]</i>). - Le risque de TVP associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique : modéré [édoxaban], faible [apixaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran]</i>). - Le risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique : modéré [apixaban, édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran]</i>). - Le risque de saignement majeur associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) est similaire ou plus élevé (<i>niveau de preuve scientifique : modéré [apixaban, édoxaban, rivaroxaban] ou insuffisant [dabigatran]</i>). - Le risque de saignement gastro-intestinal et le risque d'hémorragie intracrânienne ne sont pas abordés dans la littérature retenue (<i>niveau de preuve scientifique insuffisant</i>). 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'administration des AOD (orale) est beaucoup plus simple que celle des HFPM (injection sous-cutanée), ce qui pourrait faciliter son choix pour traiter les patients atteints d'un cancer. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec les recommandations présentées qui visent les personnes atteintes d'un cancer. - Ils ajoutent toutefois que la précision suivante devrait être ajoutée : « dans les six premiers mois de traitement ou si le cancer demeure actif (extensif, métastatique ou traité par chimiothérapie) ». - Par contre, ils sont d'avis que les résultats de la RS sont suffisants pour proposer également l'usage de l'apixaban, de l'édoxaban et du rivaroxaban dans cette population, étant donné la plus grande facilité d'administration de ces AOD, alors que le niveau de preuve scientifique est encore insuffisant pour proposer l'usage de dabigatran. - Comme les résultats de la RS indiquent que l'augmentation du risque de saignement majeur associé à l'édoxaban et au rivaroxaban est observée en présence d'un cancer gastro-intestinal, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'une certaine prudence serait de mise lors de l'utilisation de ces AOD en présence de ce type de cancer. - Un membre du comité consultatif a aussi souligné que la prudence est également recommandée en présence d'un cancer urogénital, bien que cette observation ne soit pas uniforme selon les études. Cette précision est d'ailleurs reprise dans un rapport de consensus d'experts canadiens publié récemment sur le sujet [Carrier <i>et al.</i>, 2018].

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
<p>cancer gastro-intestinal ou urogénital. Aucune donnée sur l'utilisation du dabigatran dans cette population n'est disponible.</p>	<p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients atteints d'un cancer, les HFPM sont recommandées pour le traitement initial de la TEV (recommandation de classe 1B), les héparines non fractionnées ainsi que le fondaparinux pouvant aussi constituer des options de remplacement à considérer (recommandation de classe 2D) [Farge <i>et al.</i>, 2016]. - Les HFPM sont aussi préférés aux AVK (recommandation de classe 1A [Farge <i>et al.</i>, 2016]; recommandation de classe 2B [Kearon <i>et al.</i>, 2016]) et aux AOD (recommandation de classe 2C [Kearon <i>et al.</i>, 2016]) pour la suite du traitement anticoagulant (traitement d'au moins 10 jours) chez les patients atteints d'un cancer [Thrombose Canada, 2018i]. - Thrombose Canada mentionne que les AOD ne sont pas recommandés chez les patients atteints d'un cancer en raison du manque de données probantes, d'interactions médicamenteuses potentielles avec les agents anticancéreux, de l'absorption imprévisible chez les patients qui ont des nausées, des vomissements ou de la diarrhée et de l'insuffisance hépatique ou rénale, fréquente chez ces patients [Thrombose Canada, 2018i]. 	
<p>4. Un AVK devrait être administré aux personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides (peu de données concernant l'utilisation des AOD dans cette population sont disponibles).</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] <u>Chez les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides – comparativement aux risques associés aux AVK :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les risques d'évènement thromboembolique, de TEV et d'AVC n'ont pas pu être évalués, parce qu'aucune publication retenue ne présentait de résultats sur ce sujet ou qu'aucun évènement n'est survenu permettant une comparaison entre un AOD et les AVK (<i>niveau de preuve scientifique insuffisant</i>). - Le risque d'AVC ischémique associé au rivaroxaban chez les patients triples positifs pourrait être plus élevé (<i>niveau de preuve scientifique faible</i>). - Une fréquence similaire de TEV associée au rivaroxaban est observée. De plus, le risque de TEV, ou de décès relié à la TEV, associé au dabigatran est similaire. Par contre, le 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une fois que les patients ont reçu un diagnostic de syndrome des antiphospholipides et qu'une anticoagulothérapie par la warfarine est amorcée, le suivi peut être effectué par un groupe de médecine de famille (GMF) et, dans un contexte où le traitement de plusieurs patients traités par la warfarine est désormais changé pour un traitement par un AOD, il serait important d'inclure, dans le GUO, de l'information sur cette population de patients, pour éviter que leur traitement soit changé pour un AOD sans avoir consulté un spécialiste au préalable. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Actuellement, les données probantes sur les patients atteints du syndrome des antiphospholipides sont

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
	<p>risque combiné d'évènement thromboembolique, de saignement majeur et de mortalité d'origine vasculaire associé au rivaroxaban chez les patients triples positifs est plus élevé (<i>niveau de preuve scientifique : faible [dabigatran, rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, édoxaban]</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque de mortalité toutes causes confondues associé au rivaroxaban est similaire (<i>niveau de preuve scientifique : faible [rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, dabigatran, édoxaban]</i>). - Le risque de saignement majeur associé au dabigatran et au rivaroxaban est similaire (<i>niveau de preuve scientifique : faible [dabigatran, rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, édoxaban]</i>). - Le risque de saignement gastro-intestinal et le risque d'hémorragie intracrânienne ne sont pas abordés dans la littérature retenue (<i>niveau de preuve scientifique insuffisant</i>). <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombose Canada mentionne que la présence du syndrome des antiphospholipides chez un patient est considérée comme un risque élevé de récurrence de la TEV. Ces patients devraient donc recevoir un traitement anticoagulant prolongé et il est suggéré de consulter un spécialiste de la thrombose ou un hématologue à ce sujet [Thrombose Canada, 2018g]. 	<p>insuffisantes; celles-ci sont conflictuelles et cette population est très hétérogène.</p>
<p>5. Un AOD ne doit pas être administré, dans un contexte d'EP, à une personne dont l'état hémodynamique est instable (défini par une tension artérielle inférieure à 90 mmHg pendant plus de 15 minutes) et qu'un</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] S. O.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il est précisé, dans les monographies, que le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban ne sont pas recommandés – alors que l'apixaban est déconseillé – comme solution de rechange à l'héparine non fractionnée pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'EP dont l'état hémodynamique est instable, ou qui sont susceptibles de 	<p>Informations contextuelles S. O.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'avis que la définition générale de l'instabilité hémodynamique proposée par le CHEST est très appropriée pour aider le clinicien dans sa prise de décision, puisqu'il s'agit d'une situation peu fréquente. D'autres critères peuvent aussi être utilisés pour définir l'instabilité hémodynamique, mais ils sont moins forts que la définition proposée.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
<p>traitement par fibrinolyse systémique pourrait être envisagé.</p>	<p>subir une fibrinolyse ou une embolectomie pulmonaire, et ce, parce que leur efficacité et leur innocuité chez ces patients n'ont pas été établies [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour définir l'instabilité hémodynamique d'une EP nouvellement diagnostiquée, le CHEST propose le critère suivant : tension artérielle inférieure à 90 mmHg pendant plus de 15 minutes [Keaton <i>et al.</i>, 2016]. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les membres sont aussi d'avis qu'il convient de préciser que cette recommandation vise surtout les patients que l'on envisage de traiter par une fibrinolyse systémique (plus concret que de donner seulement la définition de l'instabilité hémodynamique). - Les membres précisent que la warfarine n'est pas indiquée dans les cas d'EP associés à une instabilité hémodynamique, c'est-à-dire qu'en raison de son effet anticoagulant qui n'est pas immédiat, le traitement par la warfarine implique d'amorcer le traitement par une héparine, cette situation étant bien connue dans le milieu médical. L'utilisation de la warfarine ne sera considérée que dans un deuxième temps.
<p>6. Un AVK devrait être administré aux personnes qui portent une prothèse valvulaire mécanique ou aux personnes atteintes de FA qui sont aussi atteintes d'une cardiopathie rhumatismale ou d'une sténose mitrale modérée à sévère, alors qu'un AOD ne doit pas leur être administré.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'usage des AOD est contre-indiqué en présence d'une valve cardiaque mécanique, de sténose mitrale rhumatismale ou de sténose mitrale non rhumatismale modérée ou sévère [Macle <i>et al.</i>, 2016]. Thrombose Canada précise à ce sujet que ces patients courent un risque plus élevé d'AVC ischémique et que la warfarine est recommandée chez ces patients [Thrombose Canada, 2018b]. - L'utilisation de l'apixaban, de l'édoxaban ou du rivaroxaban n'est pas recommandée, dans les monographies, en présence d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique, en raison d'une absence de données, alors que l'utilisation du dabigatran est contre-indiquée, et ce, en raison des résultats obtenus lors d'une étude clinique de phase II (étude RE-ALIGN) au cours de laquelle un nombre plus élevé d'événements thromboemboliques et d'événements hémorragiques a été associé au dabigatran, comparativement à celui associé à la warfarine, dans cette population de patients [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Dans les monographies, on précise aussi que l'efficacité et 	<p>Informations contextuelles s. o.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec la contre-indication de tous les AOD en présence d'une valve cardiaque mécanique, d'une sténose mitrale rhumatismale ou d'une sténose mitrale non rhumatismale modérée à sévère, malgré l'absence de données dans plusieurs de ces cas, étant donné le préjudice potentiel que cela pourrait causer aux patients. - Ils précisent toutefois que ces situations concomitantes (comorbidité) doivent être présentes chez des personnes atteintes de FA pour que cette contre-indication soit applicable.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
	<p>l'innocuité des AOD n'ont pas été évaluées chez des patients qui ont une maladie cardiaque d'origine rhumatismale modifiant l'hémodynamie de manière notable, dont la sténose mitrale, et que leur utilisation n'est pas recommandée dans ce contexte.</p>	
<p>7. Le traitement d'une TEV doit être poursuivi pendant une période minimale de 3 mois.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] S. O.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement de la TEV aiguë devrait être maintenu pour une durée minimale de 3 mois chez tous les patients (recommandation de classe 1B) [Thrombose Canada, 2018g; Kearon <i>et al.</i>, 2016]. - Ces recommandations concordent aussi avec l'information trouvée dans les monographies, qui précise par ailleurs que la durée du traitement de la TEV par un AOD devrait être déterminée au cas par cas, après avoir comparé soigneusement leurs bienfaits avec le risque d'hémorragie qui y est associé [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. 	<p>Informations contextuelles S. O.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'accord pour recommander une durée de traitement minimale de 3 mois dans les cas de TEV.
<p>8. Un traitement anticoagulant prolongé (durée de plus de 3 mois) devrait être considéré dans les cas de TVP proximale ou d'EP non provoquées, en présence d'un cancer actif ou chez les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] S. O.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un traitement prolongé (date de fin du traitement non planifiée) est recommandé (classe 1) ou suggéré (classe 2) dans les cas suivants : pour le traitement d'une première TEV non précipitée (DVT proximale de la jambe ou EP) en présence d'un risque de saignement faible à modéré (classe 2B); pour le traitement d'une deuxième TEV non précipitée en présence d'un risque de saignement faible (classe 1B) ou modéré (classe 2B); pour le traitement d'une TVP de la jambe ou d'une EP chez un patient atteint d'un cancer actif, que le risque de saignement soit élevé 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Environ 50 % des premiers cas de TVP sont idiopathiques [Thrombose Canada, 2018c]. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement sur une période prolongée, soit plus de 3 mois, dans les cas de TEV est assez fréquent, soit près de 50 % des cas au Québec. - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec les recommandations issues des GPC et confirment que les cas de TVP proximale ou d'EP non provoquée, la présence d'un cancer actif ou du syndrome des antiphospholipides devraient être traités pendant une période prolongée.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
	<p>(classe 2B) ou non (classe 1B) [Thrombose Canada, 2018g; Kearon <i>et al.</i>, 2016].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombose Canada ajoute que la présence du syndrome des antiphospholipides chez un patient est considérée comme un risque élevé de récurrence de TEV [Thrombose Canada, 2018g]. Ces patients devraient donc recevoir un traitement anticoagulant prolongé et il est suggéré de consulter un spécialiste de la thrombose ou un hématalogue à ce sujet. 	
<p>9. L'anticoagulothérapie orale utilisée pour le traitement à court terme pourrait être poursuivie lorsqu'un traitement prolongé est requis, à moins qu'il n'y ait des changements dans l'état, la situation ou les préférences du patient qui justifient de changer pour un autre médicament.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] <u>Dans la population générale – comparativement aux risques associés aux AVK :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque de récurrence de TEV, de TVP, d'EP non fatale ou de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve élevé</i>). - Le risque de saignement majeur ou d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve élevé</i>). - Le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD (apixaban, rivaroxaban) est similaire, plus faible (dabigatran, édoxaban) ou plus élevé (<i>niveau de preuve : élevé [dabigatran], modéré [apixaban] ou faible [édoxaban et rivaroxaban] – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA [édoxaban et rivaroxaban]</i>). <p><u>Pour la prévention secondaire de la TEV – comparativement risques associés à l'AAS :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque de TEV et de TVP associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est plus faible (<i>niveau de preuve scientifique : modéré [rivaroxaban], faible [apixaban, dabigatran] ou insuffisant [édoxaban]</i>). - Le risque d'EP associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique : modéré [rivaroxaban], faible [apixaban, dabigatran] ou insuffisant [édoxaban]</i>). - Le risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est similaire ou plus faible (<i>niveau de preuve scientifique : modéré</i> 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le rivaroxaban n'est remboursé que pour une période maximale de 6 mois lors du traitement d'une TVP, et il pourrait être difficile pour un patient d'accepter de changer pour un autre AOD ou pour la warfarine après cette période. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec la recommandation du CHEST.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
	<p><i>[rivaroxaban], faible [apixaban, dabigatran] ou insuffisant [édoxaban]).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque de saignement majeur associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est similaire ou plus élevé (<i>niveau de preuve scientifique : modéré [rivaroxaban], faible [apixaban, dabigatran] ou insuffisant [édoxaban]).</i> - Le risque de saignement gastro-intestinal ou d'hémorragie intracrânienne associé au rivaroxaban est similaire (<i>niveau de preuve scientifique : faible [rivaroxaban] ou insuffisant [apixaban, dabigatran, édoxaban]).</i> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lors d'un traitement prolongé pour la prévention secondaire de la TEV, le CHEST indique qu'il n'est pas nécessaire de changer d'anticoagulant, à moins qu'il y ait des changements dans la situation, l'état ou les préférences du patient qui peuvent le justifier (recommandation de classe 2C) [Kearon <i>et al.</i>, 2016]. 	
<p>10. Lorsque l'anticoagulothérapie est prolongée pour une durée de plus de 6 mois, une dose réduite d'apixaban (2,5 mg PO BID) doit être administrée alors qu'une dose réduite de rivaroxaban (10 mg PO DIE) pourrait être considérée.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Après un traitement d'une durée minimale de 6 mois, une dose d'apixaban à 2,5 mg PO BID doit être utilisée pour la prévention à long terme de la récurrence de TEV [Pfizer Canada, 2018]. - Une réduction de la dose de rivaroxaban à 10 mg PO DIE peut être envisagée si le traitement est poursuivi pour une durée de plus de 6 mois [Bayer Inc., 2018; Thrombose Canada, 2018g]. Une évaluation individuelle du risque de récurrence de la TVP ou de l'EP et du risque d'hémorragie guidera le choix entre ces deux posologies [Bayer Inc., 2018]. 	<p>Informations contextuelles s. o.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information issue des monographies. - Ils précisent que l'apixaban à 5 mg PO BID n'a pas été évalué pour le traitement à long terme de la TEV et cette posologie ne peut donc pas être recommandée, contrairement aux posologies du rivaroxaban à 10 mg et à 20 mg PO DIE, lesquelles ont été évaluées pour cette indication.
<p>11. La pertinence du traitement anticoagulant doit</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p>	<p>Informations contextuelles s. o.</p>

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
<p>être réévaluée périodiquement pour tout traitement prolongé.</p>	<p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le CHEST précise que l'utilisation continue d'un traitement anticoagulant devrait être réévaluée périodiquement (p. ex. annuellement) [Kearon <i>et al.</i>, 2016]. Le GPC de Farge et ses collaborateurs précise qu'après un traitement de 3 à 6 mois chez les patients atteints d'un cancer actif, la décision d'arrêter ou de prolonger l'anticoagulothérapie devrait reposer sur une évaluation individuelle du rapport risques-bénéfices, la tolérance du patient au traitement, la disponibilité du médicament, les préférences du patient et la progression du cancer (conseil, en l'absence de données) [Farge <i>et al.</i>, 2016]. - La durée du traitement de la TEV par un AOD devrait être déterminée au cas par cas, après avoir comparé soigneusement leurs bienfaits avec le risque d'hémorragie associé [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. 	<p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information issue des monographies et avec les recommandations du CHEST et de Farge et ses collaborateurs.
<p>12. Dans le cas d'une récurrence de TEV chez une personne recevant une anticoagulothérapie adéquate, considérer :</p> <ul style="list-style-type: none"> — une réévaluation du diagnostic de TEV récidivante; — une évaluation de l'observance thérapeutique du patient; — une évaluation de la présence d'une néoplasie sous-jacente ou d'une 	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] S. O.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le CHEST mentionne que la récurrence de TEV pendant une anticoagulothérapie efficace est inhabituelle et devrait entraîner une réévaluation du diagnostic de TEV récidivante et une évaluation de l'observance thérapeutique du patient et de la présence d'une tumeur sous-jacente [Kearon <i>et al.</i>, 2016]. - Lorsqu'une récurrence de TEV est observée chez un patient qui reçoit une anticoagulothérapie par une HFPM et qui assure probablement une bonne observance thérapeutique, le CHEST suggère d'augmenter du quart ou du tiers la dose d'HFPM administrée (recommandation de classe 2C) [Kearon <i>et al.</i>, 2016]. Ces deux recommandations sont aussi reprises par Farge et ses collaborateurs dans les cas de récurrence de TEV chez les patients atteints d'un cancer et traités par un anticoagulant (conseil; repose sur un niveau 	<p>Informations contextuelles S. O.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif soulignent que cette information reflète bien la pratique québécoise actuelle. - Ils ajoutent qu'en raison de la fréquence relativement faible des cas d'échec du traitement, soit moins de 4 % des phlébites, le clinicien consulte normalement un spécialiste dans ces cas, précisant toutefois que cette consultation n'est pas nécessairement facile à obtenir en région. Les membres du comité consultatif jugent donc que cette information est utile dans un contexte de soins de première ligne, en tant que complément d'information. - Étant donné la complexité relative de l'approche à préconiser pour l'ajustement du traitement de la TEV récidivante, les membres du comité consultatif sont d'avis que la consultation d'un spécialiste devrait alors être considérée. - Les membres du comité consultatif mentionnent que dans ce contexte, il est plus adéquat de parler de « néoplasie »

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
<p>autre thrombophilie acquise; — une consultation auprès d'un spécialiste.</p>	<p>de preuve très faible et un rapport risques-bénéfices inconnu) [Farge <i>et al.</i>, 2016].</p>	<p>plutôt que de « tumeur », pour être plus précis, et qu'il convient de préciser qu'il faut aussi évaluer la présence d'autres thrombophilies acquises, outre la néoplasie.</p>
<p>13. Dans les 3 premiers mois suivant un diagnostic de TVP proximale ou d'EP, considérer le report de toute chirurgie élective ou intervention nécessitant l'arrêt de l'anticoagulothérapie. Tout cas de chirurgie urgente ou semi-urgente devrait être orienté vers un spécialiste.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] S. O.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients atteints de FA, la SCC indique que l'interruption d'un traitement anticoagulant, particulièrement par un AVK, n'est pas nécessaire dans la plupart des interventions chirurgicales où le risque de saignement est faible, telles que l'implantation d'un dispositif cardiaque (p. ex. un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur implantable) et la plupart des chirurgies dentaires (recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible) [Macle <i>et al.</i>, 2016]. - L'ESC abonde dans le même sens et ajoute que les interruptions de traitement par un anticoagulant oral devraient être réduites au minimum pour faire diminuer le risque d'AVC [Kirchhof <i>et al.</i>, 2016]. - Le traitement de la TEV aiguë devrait être maintenu pour une durée minimale de 3 mois chez tous les patients (recommandation de classe 1B) [Thrombose Canada, 2018g; Kearon <i>et al.</i>, 2016]. 	<p>Informations contextuelles S. O.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif mentionnent que le risque de récurrence de TEV est très élevé durant les premiers mois suivant la TEV initiale et que cette période n'est pas la plus sécuritaire pour interrompre un traitement anticoagulant. Dans ce cas, il faudrait, dans la mesure du possible, reporter l'intervention chirurgicale à une date ultérieure. La période la plus critique se situerait, selon les membres du comité consultatif, dans les 4 premières semaines suivant la TEV initiale (les 1 à 3 premiers mois sur le plan médico-légal), suivie d'une période de risque intermédiaire du 3^e au 12^e mois postévènement. - Les membres du comité consultatif mentionnent aussi que la consultation d'un spécialiste devrait être recommandée en cas de chirurgie urgente ou semi-urgente.

4.4. Recommandations applicables au contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
<p>1. Le changement de traitement pour un AOD chez les personnes traitées par un AVK et dont le RNI est stable pourrait être considéré, à la suite d'une discussion éclairée sur les risques et les bénéfices des anticoagulants oraux et selon les valeurs et les préférences de chaque patient.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] : s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'ESC précise qu'un traitement par un AOD pourrait être considéré chez les personnes atteintes de FA et traitées par la warfarine, si le temps où la valeur de RNI se situe dans l'intervalle thérapeutique n'est pas bien contrôlé, malgré une bonne observance thérapeutique, ou selon les préférences de la personne (recommandation de classe IIb, niveau de preuve A) [Kirchhof <i>et al.</i>, 2016]. - La Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada ajoute que la warfarine constitue une option de traitement judicieuse chez les patients qui reçoivent déjà ce traitement et dont le RNI est bien contrôlé (se situe plus de 70 % du temps dans l'intervalle thérapeutique) (niveau de preuve B) [Wein <i>et al.</i>, 2018]. 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients qui sont déjà traités par la warfarine pourraient être réticents à changer pour un AOD, puisqu'ils sont habitués à la warfarine et ne connaissent pas bien les AOD. - Parmi les AOD, un médicament générique est uniquement disponible pour le dabigatran. Le coût résiduel des AOD est donc généralement plus élevé, pour les patients, que celui de la warfarine. - L'augmentation du risque de saignement gastro-intestinal et de la dyspepsie associée à certains AOD pourraient nuire à l'acceptabilité de ces traitements par les patients. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité soulignent qu'un traitement par la warfarine, bien contrôlé, constitue une option de traitement tout à fait convenable et que la décision de changer le traitement de ces patients pour un AOD devrait faire l'objet d'une discussion avec chaque patient, selon ses valeurs et ses préférences. Les membres du comité consultatif sont donc d'accord avec les recommandations élaborées par l'ESC et la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada.
<p>2. Un AVK devrait être administré en présence d'une Clcr inférieure à 30 ml/min; dans l'état actuel des connaissances, l'apixaban et le rivaroxaban pourraient être</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très peu de patients dont la ClCr est inférieure à 30 ml/min étaient inclus dans les études retenues dans les RS. <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'ESC précise qu'un traitement anticoagulant peut être utilisé de façon sécuritaire chez les patients atteints de FA et d'une maladie rénale chronique modérée ou modérée à sévère (taux de filtration glomérulaire supérieur ou égal à 15 ml/min) [Kirchhof <i>et al.</i>, 2016]. 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aux États-Unis et surtout en Europe, les AOD sont utilisés en présence d'une Clcr de 15 ml/min et 30 ml/min depuis quelques années et les études de suivi n'ont rapporté aucun accident hémorragique. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif mentionnent que le risque de saignement associé à la warfarine augmente lorsque la Clcr d'un patient descend à moins de 30 ml/min, alors que l'augmentation de ce risque associé aux AOD est

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
<p>considérés avec prudence en présence d'une Clcr de 15 ml/min à 30 ml/min, en fonction des risques et des bénéfices (peu de données sur le dabigatran et l'édoxaban en présence d'une Clcr de 15 ml/min à 30 ml/min sont disponibles et peu de données sur l'utilisation des AOD en présence d'une Clcr inférieure à 15 ml/min sont disponibles).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les patients atteints d'insuffisance rénale sont généralement exposés à des concentrations plus élevées d'AOD et certains ajustements de dose peuvent être requis [Boehringer Ingelheim, 2016]. - Selon ce qu'indiquent les monographies, l'utilisation d'un AOD n'est généralement pas recommandée en présence d'une Clcr inférieure à 30 ml/min, voire contre-indiquée dans le cas du dabigatran. Il est toutefois précisé que l'apixaban et le rivaroxaban peuvent être administrés chez les patients dont la Clcr est de 15 ml/min à 30 ml/min, mais qu'ils doivent être administrés avec prudence, étant donné le risque accru de saignement. - L'utilisation d'un AOD n'est pas recommandée chez les patients dont la Clcr est inférieure à 15 ml/min, étant donné le manque de données sur ce sujet [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. 	<p>moins prononcée, un phénomène qui est mieux documenté dans un contexte de FA que de TEV.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bien que les grandes études cliniques aient limité leur recrutement aux patients dont la Clcr est supérieure à 25 ml/min ou 30 ml/min, les membres du comité consultatif soulignent que l'expérience clinique qui a suivi ces études est avantageuse pour l'utilisation du rivaroxaban chez les personnes dont la Clcr est de 15 ml/min à 30 ml/min (de même que les études de sous-groupes de patients qui affichent des valeurs limites de Clcr traités par apixaban, dont les résultats sont aussi avantageux). - Les membres du comité consultatif précisent qu'il n'y a pas plus de données sur les personnes dont la Clcr est de 15 ml/min à 30 ml/min que sur les personnes dont la Clcr est inférieure à 15 ml/min et que si l'on considère de permettre l'utilisation de certains AOD chez les personnes dont la Clcr est de 15 ml/min à 30 ml/min, il serait plus conséquent de ne pas contre-indiquer les AOD, mais plutôt de souligner l'absence de données, lorsque les valeurs de Clcr sont inférieures à 15 ml/min.
<p>3. L'usage d'un AVK devrait être considéré chez les personnes dont le poids est supérieur à 120 kg; l'usage d'un AOD pourrait être considéré avec prudence dans cette population, en fonction des risques et des bénéfices, étant donné le peu de données sur ce sujet.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très peu de patients dont le poids est supérieur à 120 kg étaient inclus dans les études retenues dans les RS. <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucun ajustement de la dose en fonction d'un poids corporel élevé n'est requis, selon ce qui est indiqué dans les monographies [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Boehringer Ingelheim, 2016]. - Comme les données d'efficacité et d'innocuité des AOD chez les patients dont le poids est supérieur à 120 kg ou dont l'IMC est supérieur à 40 kg/m² sont très limitées, il est difficile de formuler une recommandation pour ou contre l'utilisation des AOD dans cette population, où les AOD devraient être utilisés uniquement en dernier recours, lorsque l'utilisation d'un traitement de remplacement (p. ex. 	<p>Informations contextuelles</p> <p>s. o.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les résultats de la RS confirment le peu de données disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients dont le poids est supérieur à 120 kg ou dont l'IMC est supérieur à 40 kg/m². - À ce sujet, les membres du comité consultatif soulignent que des études portant sur le dosage chez des patients obèses montrent des diminutions plutôt faibles des concentrations des AOD dans cette population de patients, une étude publiée mentionnant une diminution de la concentration des AOD de l'ordre de 20 % [Upreti <i>et al.</i>, 2012].

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
	<p>par la warfarine) est impossible. Les patients devraient alors être informés des limites des données disponibles et des risques potentiels associés à ce traitement (p. ex. sous-dosage) [Thrombose Canada, 2018a].</p> <ul style="list-style-type: none"> - La SSC-ISTH suggère, dans son GPC, de ne pas prescrire les AOD à un patient dont l'IMC est supérieur à 40 kg/m² ou dont le poids est supérieur à 120 kg, étant donné l'insuffisance de données disponibles sur cette catégorie de patients [Martin <i>et al.</i>, 2016]. 	
<p>4. Un AVK devrait être administré aux personnes qui ont subi une chirurgie bariatrique alors qu'un AOD ne devrait pas leur être administré; l'usage de l'apixaban pourrait toutefois être considéré avec prudence chez les personnes ayant subi une gastrectomie pariétale, en fonction des risques et des bénéfices, alors qu'il y a peu de données sur l'utilisation de l'édoxaban dans cette population. L'usage du rivaroxaban à une dose de 10 mg lors d'un traitement prolongé pour la prévention des récurrences de TEV</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune étude sur le sujet n'a été repérée dans la RS. <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <p>s. o.</p>	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - On observe une augmentation des chirurgies bariatriques, en particulier les pontages gastriques (<i>bypass</i>) et les gastrectomies pariétales. Or, celles-ci peuvent interférer avec l'absorption des AOD (syndrome de malabsorption). <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Selon les membres du comité consultatif, au Québec, les hématologues ne prescriraient pas d'AOD dans les cas de pontage gastrique. L'apixaban serait toutefois prescrit dans les cas de gastrectomie pariétale seule, parce que son absorption est moins tributaire de l'état de l'estomac. À l'inverse, le dabigatran n'est pas utilisé parce que son absorption est tributaire de l'acidité de l'estomac, de même que le rivaroxaban, dont l'absorption est largement tributaire du bolus alimentaire. Dans le cas du rivaroxaban, il pourrait être approprié de considérer l'usage d'une dose de 10 mg – seulement lors d'un traitement prolongé pour la prévention à long terme des récurrences de TEV – dans les cas de gastrectomie pariétale étant donné les études de pharmacocinétiques et de pharmacodynamiques publiées sur le sujet et le fait que l'absorption de cette dose est peu dépendante du bolus alimentaire. - Les membres du comité consultatif soulignent le peu de données sur l'utilisation de l'édoxaban dans cette population et qu'aucune recommandation pour ou contre son utilisation ne peut être faite. - Bien que la population touchée soit très petite et que ce type de patient soit pris en charge dans des cliniques spécialisées qui connaissent bien ces questions, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'il convient

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
<p>pourrait être considéré avec prudence chez les personnes ayant subi une gastrectomie pariétale, en fonction des risques et des bénéfices.</p>		<p>d'ajouter, dans le GUO, un message général de prudence visant ce type de patient, étant donné que de plus en plus de petites cliniques commencent à faire ce type de chirurgie et que ce phénomène risque de prendre de l'ampleur.</p>
<p>5. Un AVK ne doit pas être administré à une femme enceinte au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse ou dans les 2 à 4 semaines avant l'accouchement, alors qu'elle peut être considérée pendant le reste de la grossesse. Les AOD ne doivent pas être administrés à une femme enceinte.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] S. O.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune étude n'a été menée sur l'usage des AOD chez des femmes enceintes; par conséquent, les risques potentiels encourus par ces patientes ne sont pas connus. On sait toutefois que ces molécules peuvent traverser la barrière placentaire [Thrombose Canada, 2018f]. Les femmes traitées par un AOD devraient donc prendre des mesures contraceptives alors que les femmes enceintes ne devraient pas recevoir ce traitement [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Thrombose Canada, 2018f; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. L'ESC abonde dans le même sens et recommande de ne pas utiliser les AOD chez les femmes enceintes et celles qui prévoient le devenir (recommandation de classe III-préjudice, niveau de preuve C), et ce, bien qu'un traitement anticoagulant soit recommandé chez les femmes enceintes atteintes de FA qui présentent un risque d'embolie [Kirchhof <i>et al.</i>, 2016]. - La warfarine est contre-indiquée chez la femme enceinte parce qu'elle traverse la barrière placentaire et peut causer une hémorragie fatale <i>in utero</i> chez le fœtus [Bristol-Myers Squibb, 2017]. - Le guide d'Ema Ferreira et ses collaborateurs contient aussi une mise en garde sur l'utilisation de la warfarine chez les femmes enceintes et recommande l'arrêt de la warfarine dès que la grossesse est confirmée et, idéalement, avant 6 semaines de grossesse, parce que la warfarine et les dérivés coumariniques sont associés à un risque accru 	<p>Informations contextuelles S. O.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec la contre-indication des AOD et de la warfarine chez la femme enceinte. - Ils précisent toutefois que la recommandation de l'ESC et d'Ema Ferreira et ses collaborateurs sur l'utilisation de la warfarine du 2^e trimestre de grossesse jusqu'à quelques jours avant l'accouchement est adéquate et devrait être abordée dans le GUO.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
	<p>d'embryopathie [Ferreira <i>et al.</i>, 2013]. Les femmes en âge de procréer devraient donc prendre des mesures contraceptives durant leur traitement par la warfarine. Ils précisent aussi que plusieurs auteurs considèrent que la fenêtre d'exposition critique à la warfarine se situerait entre la 6^e et la 12^e semaine d'aménorrhée (taux de syndrome fœtal associé à la warfarine de 6 % à 25 % entre les semaines 6 et 9), le risque de problème fœtal n'étant toutefois pas nul en dehors de cette fenêtre. De plus, l'utilisation de la warfarine lors de l'accouchement poserait un risque significatif d'hémorragie chez la mère et le nouveau-né [Ferreira <i>et al.</i>, 2013].</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'anticoagulothérapie chez la femme enceinte repose, selon Thrombose Canada, sur l'utilisation de l'héparine non fractionnée ou des HFPM, qui ne franchissent pas la barrière placentaire et qui sont donc sécuritaires pour le fœtus [Thrombose Canada, 2018f]. Il ajoute que les HFPM constituent le traitement de choix dans cette population, à l'exception des patientes qui présentent une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH), un antécédent de TIH ou une insuffisance rénale sévère [Thrombose Canada, 2018f]. - Toutefois, en présence d'une valve cardiaque mécanique, le risque de thrombose associé aux héparines peut être plus élevé que ce risque associé à la warfarine [Ferreira <i>et al.</i>, 2013]. Selon l'ESC et Ema Ferreira et ses collaborateurs, un AVK peut être prescrit pendant la grossesse, à l'exception du premier trimestre de la grossesse et des 2 à 4 semaines précédant l'accouchement (recommandation de classe I, niveau de preuve B) [Kirchhof <i>et al.</i>, 2016], ce qui réduirait le risque tératogénique et le risque de saignement intra-utérin associés à la warfarine. 	
<p>6. Un AVK devrait être administré à une femme qui allaite alors qu'un AOD ne doit pas leur être administré.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] S. O.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p>	<p>Informations contextuelles S. O.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p>

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
	<ul style="list-style-type: none"> - Le rivaroxaban a déjà été retrouvé dans le lait maternel et il est donc possible que ce soit le cas d'autres molécules de ce groupe [Thrombose Canada, 2018f]. - Les AOD ne devraient pas être utilisés chez les femmes qui allaitent [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Thrombose Canada, 2018f; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. - Thrombose Canada souligne que l'héparine non fractionnée, les HFPM et la warfarine sont sécuritaires chez la femme qui allaite [Thrombose Canada, 2018f]. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec la contre-indication des AOD chez la femme qui allaite et avec le fait que la warfarine peut leur être administrée.
<p>7. Un AVK pourrait être considéré avec prudence, lorsque jugé sécuritaire à la suite d'une consultation avec un spécialiste, chez les personnes atteintes d'une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) ou d'une insuffisance hépatique accompagnée d'une coagulopathie, alors qu'un AOD ne doit pas être administré en pareils cas.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] S. O.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - « L'insuffisance hépatique peut intensifier la réponse à la warfarine en raison de l'altération de la synthèse des facteurs de coagulation et de la réduction du métabolisme de la warfarine. » [Bristol-Myers Squibb, 2017] - Les personnes atteintes d'hépatite aiguë ou chronique active ou d'une cirrhose ou qui présentent un niveau d'enzymes hépatiques supérieur à 2 ou 3 fois la limite supérieure ont été exclues des grandes études cliniques sur les AOD. - L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont contre-indiqués en présence d'une hépatopathie, y compris des classes B et C de Child-Pugh, associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique [Bayer Inc., 2018; Servier Canada, 2017; Pfizer Canada, 2016]. - L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban ne sont pas recommandés en présence d'une insuffisance hépatique grave [Bayer Inc., 2018; Servier Canada, 2017; Pfizer Canada, 2016]. - Le dabigatran n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance hépatique grave, d'une hépatopathie aiguë ou d'un taux d'enzymes hépatiques égal ou supérieur à 2 fois la limite normale supérieure, étant donné l'absence de 	<p>Informations contextuelles S. O.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif confirment l'absence de données sur ce sujet chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique. Ils y voient toutefois un certain danger qu'une contre-indication trop ferme des AOD chez ces patients puisse les priver d'une nouvelle thérapie. - Ils soulignent qu'il y a quand même quelques données rétrospectives sur le sujet, mais très peu, qui semblent indiquer que les effets des AOD ne sont pas nécessairement pires que les effets de la warfarine chez ces patients. - La population des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (correspondant à un Child-Pugh de classe C) ou d'une coagulopathie est très spécifique et très restreinte dans la pratique normale. Les membres du comité consultatif sont donc d'avis qu'il est probablement adéquat de mentionner que les AOD ne devraient pas être utilisés chez ces patients. - De plus, les patients qui présentent un Child-Pugh C sont très malades, ont un pronostic de survie peu favorable (moyenne de 6 mois) et sont normalement suivis par un spécialiste. Il serait donc inopportun d'aller au-delà des recommandations des monographies. - Les membres du comité consultatif soulignent que l'amorce d'une anticoagulothérapie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique devrait normalement être faite par

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
	données sur l'usage de cet AOD chez ces patients [Boehringer Ingelheim, 2016].	un spécialiste, qui assure un suivi rapproché au début du traitement, et il serait important de faire un rappel à cet effet relativement aux AVK.
<p>8. Un AVK ou un AOD pourrait être considéré avec prudence, lorsque jugé sécuritaire à la suite d'une consultation avec un spécialiste, chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B).</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] S. O.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - « L'insuffisance hépatique peut intensifier la réponse à la warfarine en raison de l'altération de la synthèse des facteurs de coagulation et de la réduction du métabolisme de la warfarine. » [Bristol-Myers Squibb, 2017] - Les personnes atteintes d'une hépatite aiguë ou chronique active ou d'une cirrhose ou qui présentent un niveau d'enzymes hépatiques supérieur à 2 ou 3 fois la limite supérieure ont été exclues des grandes études cliniques sur les AOD. - L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban doivent être utilisés avec prudence en présence d'une insuffisance hépatique modérée [Bayer Inc., 2018; Servier Canada, 2017; Pfizer Canada, 2016]. - L'apixaban et l'édoxaban doivent être utilisés avec prudence en présence d'une insuffisance hépatique légère [Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017]. - La réponse pharmacodynamique au rivaroxaban est la même, en présence d'une insuffisance hépatique légère, que celle de sujets en bonne santé [Bayer Inc., 2018]. - Le dabigatran n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance hépatique grave, d'une hépatopathie aiguë ou d'un taux d'enzymes hépatiques égal ou supérieur à 2 fois la limite normale supérieure, étant donné l'absence de données disponibles sur ce sujet [Boehringer Ingelheim, 2016]. Par contre, aucun changement relatif à l'exposition au dabigatran n'a été observé chez 12 sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) comparativement à ce qui a été observé dans le groupe témoin (12 sujets) [Boehringer Ingelheim, 2016]. 	<p>Informations contextuelles S. O.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'accord avec l'information contenue dans les monographies sur l'utilisation prudente des AOD en présence d'insuffisance rénale légère (correspondant à un Child-Pugh A) ou modérée (correspondant à un Child-Pugh B). - Les membres du comité consultatif soulignent que l'amorce d'une anticoagulothérapie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique devrait normalement être faite par un spécialiste, qui assure un suivi rapproché au début du traitement, et qu'il serait important de faire un rappel à cet effet relativement aux AVK et aux AOD.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
<p>9. En raison de la courte demi-vie des AOD, tous les patients traités à l'aide de ces médicaments doivent être sensibilisés à l'importance d'une bonne observance thérapeutique, et ce, avant le début du traitement et lors des suivis.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étant donné la courte demi-vie des AOD, la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada recommande d'évaluer, à chaque visite de suivi, l'observance thérapeutique des personnes traitées (niveau de preuve B) [Wein <i>et al.</i>, 2018]. Lors de ces suivis, les patients devraient être réévalués et sensibilisés à la courte demi-vie des AOD ainsi qu'à l'importance de prendre ces médicaments comme ils ont été prescrits, pour limiter les risques associés à l'oubli d'une dose ou à l'interruption prolongée du traitement (niveau de preuve B) [Wein <i>et al.</i>, 2018]. 	<p>Informations contextuelles s. o.</p> <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le temps de demi-vie des AOD est beaucoup plus court que celui de la warfarine. L'observance thérapeutique des patients traités par un AOD est donc très importante pour s'assurer d'une protection efficace contre les AVC et les embolies systémiques.
<p>10. Un suivi régulier, au moins une fois par année, de la fonction rénale et du taux d'hémoglobine des patients traités par un AOD doit être mis en place. Ce suivi devrait être adapté selon la modification du profil médicamenteux ou de l'état de santé du patient.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étant donné l'élimination des AOD, en partie, par la voie rénale, les GPC retenus et les monographies soulignent qu'une attention particulière doit être portée à la fonction rénale du patient avant d'amorcer un traitement par un AOD et tout au long du suivi [Thrombose Canada, 2019; Bayer Inc., 2018; Thrombose Canada, 2018d; Thrombose Canada, 2018e; Thrombose Canada, 2018b; Servier Canada, 2017; Thrombose Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016; Kirchhof <i>et al.</i>, 2016; Pfizer Canada, 2016]. 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - À l'heure actuelle, dans le système de santé du Québec, aucun mécanisme ne permet de suivre les patients traités par un AOD, contrairement aux patients traités par la warfarine. L'utilisation des AOD pourrait donc faire augmenter le risque de perdre de vue certains patients qui doivent recevoir une anticoagulation régulière. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comme dans tout traitement anticoagulant, il est important de vérifier le taux d'hémoglobine du patient par une formule sanguine complète, avant d'amorcer le traitement et tout au long du suivi. - Les membres du comité consultatif ajoutent par ailleurs qu'il arrive fréquemment que des patients n'aient obtenu aucun suivi de la fonction rénale et ni de formule sanguine complète depuis plus d'un an. - Bien qu'à l'heure actuelle, on ne puisse pas préciser la fréquence idéale de suivi des patients traités par AOD, les membres du comité consultatif soulignent qu'il pourrait être utile de rappeler, dans le GUO, qu'une surveillance plus régulière devrait être envisagée chez les patients qui présentent un risque plus élevé.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
		<ul style="list-style-type: none"> - Les membres sont donc d'accord avec la recommandation d'un suivi, au moins annuel, de la fonction rénale des patients traités par un AOD, auquel devrait aussi s'ajouter la réalisation d'une formule sanguine complète.
<p>11. Les options d'auto-surveillance et d'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK devraient faire l'objet d'une discussion avec toute personne qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> - reçoit un traitement de longue durée par un AVK ; - désire suivre elle-même ses valeurs de RNI ; - est physiquement et mentalement apte à assurer ce suivi de façon adéquate. 	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] <u>Concernant l'auto-surveillance de l'anticoagulothérapie orale par un AVK – comparativement au suivi standard en clinique par un professionnel de la santé (niveau de preuve scientifique modéré) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque d'évènement thromboembolique qui y est associé est plus faible. - Le risque de mortalité de toutes causes confondues qui y est associé est similaire. - Le risque de saignement majeur qui y est associé est similaire. - Le risque de saignement mineur qui y est associé est similaire. <p><u>Concernant l'autogestion de l'anticoagulothérapie orale par un AVK – comparativement au suivi standard en clinique par un professionnel de la santé (niveau de preuve scientifique modéré) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque d'évènement thromboembolique qui y est associé est plus faible. - Le risque de mortalité de toutes causes confondues qui y est associé est plus faible. - Le risque de saignement majeur qui y est associé est similaire. - Le risque de saignement mineur qui y est associé est similaire. <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'ACMTS recommande que l'autogestion soit offerte aux personnes qui reçoivent un traitement par un AVK à long terme (plus de 3 mois), qui désirent ajuster leur anticoagulothérapie orale et en assurer le suivi et qui sont aptes à le faire [CADTH, 2014]. 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au cours de l'année 2017, 53 878 personnes couvertes par le RPAM du Québec ont reçu une ordonnance de warfarine [INESSS, 2019b]. - Le suivi des valeurs de RNI s'effectue habituellement toutes les 3 à 5 semaines par des tests réalisés dans les laboratoires des établissements de santé, à partir d'échantillons de sang prélevés par ponction veineuse [CADTH, 2014; INESSS, 2014a]. - Certains systèmes d'auto-surveillance (coagulomètres) permettent aux patients de suivre eux-mêmes leurs valeurs de RNI sans avoir à se déplacer. Les patients peuvent par la suite transmettre leurs résultats de RNI à un professionnel de la santé qui prendra la décision d'ajuster ou non la dose d'anticoagulant (auto-surveillance). Le patient peut aussi interpréter le résultat du RNI et, au besoin, modifier lui-même la dose du médicament selon une grille préétablie par une équipe clinique (autogestion) [INESSS, 2014a]. - De très faibles proportions d'utilisateurs prévalents d'AOD ou de warfarine, variant de 0,04 % (34 sur 89 076) en 2007 à 0,4 % (662 sur 158 629) ont utilisé des bandelettes d'auto-surveillance du temps de prothrombine en 2017 [INESSS, 2019b]. - L'INESSS conclut que l'auto-surveillance et l'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK à l'aide des bandelettes CoaguChek XS PT Test^{MC} sont des méthodes efficaces, selon une perspective sociale [INESSS, 2014a]. - L'autogestion et l'auto-surveillance diminuent la fréquence des suivis par un professionnel de la santé, ce qui pourrait augmenter la qualité de vie des patients en limitant les visites en milieu clinique. - « L'usage d'un coagulomètre par le patient permet une réduction des déplacements et des autres désagréments liés à un suivi nécessitant une ponction veineuse » [INESSS, 2014a].

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
	<ul style="list-style-type: none"> - L'ACMTS recommande que l'autosurveillance soit offerte aux personnes qui reçoivent un traitement par un AVK à long terme (plus de 3 mois) et qui ne désirent pas ajuster eux-mêmes leur anticoagulothérapie orale (ou qui ne sont pas aptes à le faire), seulement si ces patients désirent assurer le suivi de leur anticoagulothérapie, et qu'il y a des problèmes significatifs d'accès aux tests de laboratoire [CADTH, 2014]. - Les patients traités à long terme par la warfarine et qui sont intéressés par l'autogestion ou l'autosurveillance de leur anticoagulothérapie peuvent être considérés. Ceux-ci doivent montrer leur compétence à le faire et doivent être formés selon une norme acceptable, autant pour le patient que pour le professionnel de la santé responsable (recommandation 1C) [Jennings <i>et al.</i>, 2014]. 	<ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs patients ne seraient pas aptes (physiquement ou mentalement) à surveiller ou à ajuster eux-mêmes leur anticoagulothérapie par un AVK. - Le suivi régulier en milieu clinique peut être réconfortant pour certains patients, qui se sentent ainsi très bien pris en charge par le réseau de la santé. - Le coût initial de l'achat de l'appareil d'autosurveillance CoaguChek XS^{MC} est relativement élevé (environ 500 \$) et pourrait décourager certains patients aptes à utiliser cette méthode de suivi [INESSS, 2014a]. - Par contre, les bandelettes CoaguChek XS PT Test^{MC} (à utiliser avec l'appareil CoaguChek XS^{MC}) font parties des médicaments d'exception de la liste de médicaments de la RAMQ. Cela devrait donc en faciliter l'accès aux patients. - Comme le temps dans l'intervalle thérapeutique dépend de la fréquence de surveillance du RNI ([Horstkotte <i>et al.</i>, 1998], cité dans [Heneghan <i>et al.</i>, 2016]), l'autogestion et l'autosurveillance de l'anticoagulothérapie par un AVK pourraient permettre de mieux contrôler le temps dans l'intervalle thérapeutique, ce qui aurait pour effet de maximiser l'efficacité du traitement sans en augmenter les effets indésirables. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif sont d'avis que l'autogestion et l'autosurveillance devraient être proposées à toute personne qui reçoit un traitement par un AVK à long terme (plus de 3 mois), qui désire assurer le suivi de son anticoagulothérapie orale et qui est apte physiquement et mentalement à le faire (ou qui est aidée par un proche aidant qui possède ces aptitudes) et faire l'objet d'une discussion. - Les membres du comité consultatif soulignent qu'une minorité de patients seulement sont rassurés par le suivi du RNI, mais cela pourrait en grande partie dépendre de la variabilité de leur RNI (les patients dont le RNI est plus variable seraient davantage rassurés par ce type de suivi régulier par un professionnel de la santé).

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
<p>12. Une formation spécifique et adéquate doit être donnée aux personnes qui choisissent l'auto-surveillance ou l'autogestion de leur traitement par un AVK.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients traités à long terme par la warfarine et qui sont intéressés par l'autogestion ou l'auto-surveillance de leur anticoagulothérapie peuvent être considérés. Ceux-ci doivent montrer leur compétence à le faire et doivent être formés selon une norme acceptable, autant pour le patient que pour le professionnel de la santé responsable (recommandation 1C) [Jennings <i>et al.</i>, 2014]. 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'auto-surveillance et l'autogestion du traitement par un AVK nécessitent une formation spécifique du patient, qui doit être en mesure d'en comprendre et d'en appliquer le contenu. Dans le cas de l'autogestion, la formation du patient est plus longue et nécessite des vérifications ultérieures (demande de temps, de la pratique et de l'expérience) [INESSS, 2014a]. - Un contrôle de qualité externe des coagulomètres devrait être effectué de deux à trois fois par année, ce qui implique l'élaboration de moyens pour y parvenir ([UETMIS-CHUQ, 2011], cité dans [INESSS, 2014a]). <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune directive claire et consensuelle sur la fréquence ou la méthode pour effectuer des contrôles externes sur les coagulomètres portatifs n'est connue. - Les membres du comité consultatif considèrent qu'il est important de rappeler qu'une formation spécifique et adéquate doit être donnée aux personnes qui choisissent l'auto-surveillance ou l'autogestion de leur traitement par un AVK.
<p>13. Les personnes qui choisissent l'auto-surveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie par un AVK doivent avoir accès à un professionnel de la santé apte à faire le suivi, dans le cas de l'auto-surveillance, ou à les soutenir, dans le cas de l'autogestion.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. o.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients traités à long terme par la warfarine et qui sont intéressés par l'autogestion ou l'auto-surveillance de leur anticoagulothérapie peuvent être considérés. Ceux-ci doivent montrer leur compétence à le faire et doivent être formés selon une norme acceptable, autant pour le patient que pour le professionnel de la santé responsable (recommandation 1C) [Jennings <i>et al.</i>, 2014]. 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les personnes visées pour assurer l'auto-surveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie par un AVK doivent être adéquatement sélectionnées et avoir accès à un professionnel de la santé apte à faire le suivi, dans le cas de l'auto-surveillance, et disposé à les former et à les soutenir, dans le cas de l'autogestion [INESSS, 2014a]. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif considèrent qu'il est important de rappeler que les personnes qui assurent l'auto-surveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie doivent avoir accès à un professionnel de la santé apte à faire le suivi, dans le cas de l'auto-surveillance, et à les soutenir, dans le cas de l'autogestion.

Recommandation	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Données contextuelles et savoirs expérientiels
<p>14. Un suivi médical, au moins une fois par année, doit être mis en place à l'intention des patients qui assurent l'autosurveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie par un AVK. Ce suivi inclut le contrôle externe de la qualité de leur coagulomètre, selon les recommandations du fabricant.</p>	<p>Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2019a] s. O.</p> <p>Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une entente devrait être signée entre le professionnel de la santé responsable et son patient, stipulant, entre autres, un suivi du patient au moins tous les 6 mois (recommandation 2C) ainsi que la documentation des résultats et des dosages de médicament (recommandation 1C) [Jennings <i>et al.</i>, 2014]. - Un contrôle de qualité externe des coagulomètres devrait être effectué de 2 à 3 fois par année, ce qui implique l'élaboration de moyens pour y parvenir ([UETMIS-CHUQ, 2011], cité dans [INESSS, 2014a]). - Un contrôle externe des coagulomètres portatifs devrait être effectué au moins tous les 6 mois (recommandation 2C) [Jennings <i>et al.</i>, 2014]. 	<p>Informations contextuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - La grande majorité des pharmaciens consultés dans le cadre du projet rapportent qu'un contrôle externe des coagulomètres portatifs est régulièrement effectué en pharmacie, sans toutefois disposer d'un protocole uniforme (à la grandeur de la province) pour effectuer ce type de contrôle. Ces contrôles seraient fréquemment effectués à l'aide d'une solution de contrôle vendue par le fabricant de l'appareil, mais peuvent aussi se faire par l'intermédiaire d'une compagnie tierce. <p>Savoir expérientiel des membres du comité consultatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les membres du comité consultatif mentionnent qu'il serait bien de rappeler, dans le GUO, que les patients qui assurent l'autogestion ou l'autosurveillance de leur anticoagulothérapie ne sont pas dispensés de recevoir un suivi minimal durant leur traitement et que le lien avec leur professionnel de la santé doit être maintenu. - De plus, cette recommandation doit être différente de la recommandation no 10, qui concerne uniquement la Clcr et le taux d'hémoglobine, parce que ce suivi doit inclure une évaluation de la précision du coagulomètre portatif. - Les membres du comité consultatif soulignent que la fréquence à laquelle un contrôle externe doit être effectué sur les coagulomètres portatifs n'est pas très claire et dépend en grande partie de l'utilisation qui est faite de l'appareil. Ils sont toutefois d'avis qu'une fréquence d'environ 2 fois par année est raisonnable pour assurer le contrôle externe de la qualité des lectures d'un coagulomètre portatif; cette directive est celle qui est donnée par certains cliniciens à leurs patients. - Certains membres ont aussi mentionné que les écarts observés entre les lectures des coagulomètres portatifs et les valeurs de RNI obtenues en laboratoire, et même entre différents coagulomètres portatifs, peuvent causer beaucoup de confusion concernant les contrôles externes effectués de cette façon. Ils proposent donc de mentionner qu'un contrôle externe des coagulomètres devrait être effectué selon les recommandations du fabricant.

CONCLUSION

La réalisation des deux GUO sur les AOD et la warfarine repose sur les meilleures données scientifiques disponibles provenant de plusieurs RS d'études primaires [INESSS, 2019a], ainsi que sur des recommandations de bonne pratique clinique et des analyses pharmacoéconomiques et pharmacoépidémiologiques, qui ont été bonifiées par des informations contextuelles et par le savoir expérientiel de différents experts et cliniciens québécois. Au terme d'une analyse impliquant l'intégration des données provenant de ces différentes sources, plusieurs recommandations ont été élaborées dans le but de mieux soutenir les cliniciens québécois de première ligne dans leurs décisions relatives à l'anticoagulothérapie orale chez les personnes atteintes de FA ou de TEV.

Les recommandations ainsi élaborées permettent de tenir compte des plus récents changements susceptibles d'influencer la pratique québécoise sur l'usage des AOD, notamment l'arrivée sur le marché d'un quatrième AOD, l'édoxaban, les changements dans les modalités de remboursement des AOD par le RPAM ainsi que la mise à jour des principales lignes directrices et la publication de nouvelles études scientifiques sur l'utilisation des AOD. Les recommandations mettent globalement l'accent sur une détermination plus précise des différentes populations de patients dans lesquelles une anticoagulothérapie orale devrait être considérée et, le cas échéant, des différentes populations dans lesquelles un AOD devrait être préféré à un AVK ou, au contraire, devrait être évité. De plus, les deux GUO sur les AOD et la warfarine ainsi que les outils cliniques qui y sont associés permettent de préciser certains éléments qui pouvaient susciter des questions fréquentes de la part des professionnels de la santé qui travaillent en première ligne, notamment en ce qui concerne les risques de complication hémorragique et les façons de les limiter. Par conséquent, les deux GUO sur les AOD et la warfarine ainsi que les outils cliniques qui y sont associés pourront orienter et soutenir adéquatement la pratique des professionnels de la santé et ainsi contribuer à optimiser l'usage des anticoagulants oraux chez les personnes atteintes de FA ou de TEV.

RÉFÉRENCES

- AA Pharma. Renseignements thérapeutiques – ^{Pr}PRIMIDONE – Primidone en comprimés USP – 125 mg et 250 mg. Vaughan, ON : AA Pharma Inc.; 2015. Disponible à : https://www.aapharma.ca/downloads/fr/PIL/AAP_Primidone_PM_fr.pdf.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Infobase de la santé publique – Système canadien de surveillance des maladies chroniques (SCSMC) [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2018. Disponible à : <https://infobase.phac-aspc.gc.ca/ccdss-scsmc/data-tool/?l=fra> (consulté le 2 novembre 2018).
- Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2012;11(12):1066-81.
- Alonso-Coello P, Montori VM, Díaz MG, Devereaux PJ, Mas G, Diez AI, et al. Values and preferences for oral antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation: Physician and patient perspectives. *Health Expect* 2015;18(6):2318-27.
- Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, et al. 2018 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2018;34(11):1371-92.
- Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and preferences of physicians and patients with nonvalvular atrial fibrillation who receive oral anticoagulation therapy for stroke prevention. *Can J Cardiol* 2016;32(6):747-53.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160S-98S.
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS) [voir Tachycardie supraventriculaire et Prévention de l'accident vasculaire cérébral ischémique]. Ottawa, ON : APhC; 2018. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr>.
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (Statines) - Monographie de l'APhC [site Web]. Ottawa, ON : APhC; 2015. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr> (consulté le 15 octobre 2018).
- Attaya S, Bornstein T, Ronquillo N, Volgman R, Braun LT, Trohman R, Volgman A. Study of warfarin patients investigating attitudes toward therapy change (SWITCH Survey). *Am J Ther* 2012;19(6):432-5.
- Bailey DG, Dresser G, Arnold J, Malcolm O. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ* 2013;185(4):309-16.
- Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(2):101-10.

- Bajorek B, Saxton B, Anderson E, Chow CK. Patients' preferences for new versus old anticoagulants: A mixed-method vignette-based study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2018;17(5):429-38.
- Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD012169.
- Banerjee S et Picheca L. CHAD65 and CHA2DS2-VASc risk stratification tools for patients with atrial fibrillation: A review of clinical effectiveness and guidelines. CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2017. Disponible à : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0883%20SeverityScoresForAF%20Final.pdf>.
- Bashir B, Stickle DF, Chervoneva I, Kraft WK. Drug-drug interaction study of apixaban with cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. *Clin Transl Sci* 2018;11(6):590-6.
- Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 2012;40(12):2250-5.
- Bayer Inc. Monographie – PrXARELTO® – comprimés de rivaroxaban 10 mg, 15 mg et 20 mg – Anticoagulant. Mississauga, ON : Bayer Inc.; 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00045366.PDF.
- Boehringer Ingelheim. Monographie de produit incluant les renseignements sur le médicament destinés aux patients – PrPRAXBIND^{MC} – Idarucizumab – Solution pour perfusion ou pour bolus, 5 g/dose – Norme reconnue – Antidote de Pradaxa®. Burlington, ON : Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée; 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046411.PDF.
- Boehringer Ingelheim. Monographie de produit – PrPRADAXA® – Capsules de dabigatran etexilate à 75 mg, 110 mg et 150 mg (sous forme de mésilate de dabigatran etexilate) – Anticoagulant. Burlington, ON : Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00036233.PDF.
- Boettger B, Thate-Waschke IM, Bauersachs R, Kohlmann T, Wilke T. Preferences regarding the attributes of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation results of a discrete choice experiment. *Value Health* 2014;17(7):A495.
- Böttger B, Thate-Waschke IM, Bauersachs R, Kohlmann T, Wilke T. Preferences for anticoagulation therapy in atrial fibrillation: The patients' view. *J Thromb Thrombolysis* 2015;40(4):406-15.
- Bounameaux H et Camm AJ. Edoxaban: An update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 2014;74(11):1209-31.

- Bristol-Myers Squibb. Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments – ^{Pr}COUMADIN^{MD} – Comprimés de warfarine sodique, norme Bristol-Myers Squibb (forme cristalline) 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6 et 10 mg – Anticoagulant. Montréal, Qc : Bristol-Myers Squibb Canada; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038461.PDF.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010;182(18):E839-42.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012;33(21):2719-47.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pharmacoeconomic Review Report – Edoxaban (Lixiana) [atrial fibrillation]. Common Drug Review. Ottawa, ON : CADTH; 2017. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0500_Lixiana_NVAF_PE_Report.pdf.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidance on the use of point-of-care testing of international normalized ratio for patients on oral anticoagulant therapy. CADTH Optimal Use Report. Ottawa, ON : CADTH; 2014. Disponible à : http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0515_POC%20INR_Recs_Report.pdf.
- CanVECTOR. La thromboembolie veineuse [site Web]. Ottawa, ON : Réseau canadien de recherche clinique sur la thromboembolie veineuse (CanVECTOR); 2018. Disponible à : <https://www.canvector.ca/venous-thromboembolism-fr> (consulté le 2 novembre 2018).
- Carrier M, Blais N, Crowther M, Kavan P, Le Gal G, Moodley O, et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. Curr Oncol 2018;25(5):329-37.
- CSL Behring. Monographie de produit – Beriplex® P/N 500 / Beriplex® P/N 1000 – Complexe prothrombique humain – Poudre et solvant pour solution injectable. Ottawa, ON : CSL Behring Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00041879.PDF.
- Denzin NK et Lincoln YS. Handbook of qualitative research. 2^e éd. Thousand Oaks, CA : Sage; 2000.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, Putnam W, Flowerdew GJ, Brownell BF, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: Observational study. BMJ 2001;323(7323):1218-22.
- Ebner T, Wagner K, Wiene W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: In vitro formation, stability, and pharmacological activity. Drug Metab Dispos 2010;38(9):1567-75.

- Elewa HF, DeRemer CE, Keller K, Gujral J, Joshua TV. Patients satisfaction with warfarin and willingness to switch to dabigatran: A patient survey. *J Thromb Thrombolysis* 2014;38(1):115-20.
- Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;17(10):e452-66.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2^e éd. Montréal, Qc : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013.
- Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada. Fibrillation auriculaire [site Web]. Ottawa, ON : Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada; 2018. Disponible à : <http://www.coeuretavc.ca/coeur/conditions/fibrillation-auriculaire> (consulté le 2 novembre 2018).
- Frost C, Song Y, Yu Z, Wang J, Lee LS, Schuster A, et al. The effect of apixaban on the pharmacokinetics of digoxin and atenolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol* 2017;9:19-28.
- Frost CE, Song Y, Shenker A, Wang J, Barrett YC, Schuster A, et al. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Clin Pharmacokinet* 2015;54(6):651-62.
- Gao D et Maurin MB. Physical chemical stability of warfarin sodium. *AAPS PharmSci* 2001;3(1):E3.
- Ghijben P, Lancsar E, Zavarsek S. Preferences for oral anticoagulants in atrial fibrillation: A best-best discrete choice experiment. *Pharmacoeconomics* 2014;32(11):1115-27.
- Härtter S, Sennewald R, Schepers C, Baumann S, Fritsch H, Friedman J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of comedication of clopidogrel and dabigatran etexilate in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(3):327-39.
- Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD003839.
- Holbrook AM, Pullenayegum EM, Troyan SM, Nikitovic M, Crowther MA. Personalized benefit-harm information influences patient decisions regarding warfarin. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013;20(3):e406–15.
- Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of P-glycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy* 2006;26(11):1601-7.
- Hong C, Kim S, Curnew G, Schulman S, Pullenayegum E, Holbrook A. Validation of a patient decision aid for choosing between dabigatran and warfarin for atrial fibrillation. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013;20(3):e229-37.
- Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal frequency of patient monitoring and intensity of oral anticoagulation therapy in valvular heart disease. *J Thromb Thrombolysis* 1998;5 Suppl 1(3):19-24.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse – Rapport de revues systématiques. Rapport rédigé par Frédéric St-Pierre et Ann Lévesque. Québec, Qc : INESSS; 2019a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine chez les personnes de 18 ans et plus couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Rapport rédigé par Mélanie Turgeon et Jean-Marc Daigle. Québec, Qc : INESSS; 2019b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide de soumission d'une demande à l'INESSS. Mise à jour – Septembre 2018. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Fiches_inscription/Guide_soumission.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). LIXIANA^{MC} – Traitement des thromboembolies veineuses et prévention des récurrences. Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2017a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Lixiana_TEV_2017_06_.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). LIXIANA^{MC} – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique en présence de fibrillation auriculaire. Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Lixiana_FA_2017_06.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Protocole médical - Anticoagulothérapie. Québec, Qc : INESSS; 2016. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/activites/protocoles-medicaux-et-ordonnances-nationales/protocoles-medicaux-et-ordonnances-nationales/anticoagulothérapie.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). ELIQUIS^{MC} – Traitement des thromboembolies veineuses et prévention des récurrences. Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2015/Eliquis_2015_06_CAV.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). CoaguChek XS PT Test^{MC} – Mesure du rapport international normalisé. Québec, Qc : INESSS; 2014a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/CoaguChek_2014_02_CAV.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). XARELTO^{MC} – Traitement de l'embolie pulmonaire. Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2014b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/Xarelto_EP_2014_02_CAV.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Anticoagulothérapie chez l'adulte – Fibrillation auriculaire. [Outil d'aide à la décision]. Québec, Qc : INESSS; 2014c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_outil_choix_anticoagulothérapie.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage du dabigatran chez les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments. Québec, Qc : INESSS; 2013a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Portraitdusage_Dabigatran.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). ELIQUIS^{MC} – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire. Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2013b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Eliquis_2013_10_CAV.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). XARELTO^{MC} – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire. Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2012a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2012/Xarelto_fa_2012_10_CAV.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). XARELTO^{MC} – Traitement de la thromboembolie veineuse profonde (TVP). Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2012b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2012/Xarelto_TVP_2012_10_CAV.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). PRADAX^{MC} – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire – Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2011a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2011/extrait_Pradox_corrige_2012-12-01_.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Anticoagulothérapie par le dabigatran (PRADAX^{MC}) – Fibrillation auriculaire. Guide d'usage optimal. Québec, Qc : INESSS; 2011b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Pradox/Pradaxa_FINAL_201205_FR.pdf.

- Janssen Pharmaceutical. XARELTO® (rivaroxaban) tablets, for oral use. Prescribing Information. Titusville, NJ : Janssen Pharmaceutical Companies; 2018. Disponible à : <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/XARELTO-pi.pdf>.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130(23):2071-104.
- Jennings I, Kitchen D, Keeling D, Fitzmaurice D, Heneghan C. Patient self-testing and self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167(5):600-7.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(2):315-52.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-962.
- Klarenbach S, Lee K, Boucher M, So H, Manns B, Tonelli M. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolic events: Economic evaluation. CADTH Technology Review. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2016. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0005_DOACS_for_DVT_and_PE_Report.pdf.
- Kröll D, Stirnimann G, Vogt A, Lai DL, Borbély YM, Altmeier J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban in obese patients prior to and after bariatric surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(7):1466-75.
- Kubitza D, Becka M, Mück W, Schwerts S. Effect of co-administration of rivaroxaban and clopidogrel on bleeding time, pharmacodynamics and pharmacokinetics: A phase I study. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012;5(3):279-96.
- Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 2006;46(9):981-90.
- Kuwayama R, Osanai H, Ajioka M, Tokuda K, Ohashi H, Tobe A, et al. Influence of proton pump inhibitors on blood dabigatran concentrations in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2017;33(6):619-23.
- Lahaye S, Regpala S, Lacombe S, Sharma M, Gibbens S, Ball D, Francis K. Evaluation of patients' attitudes towards stroke prevention and bleeding risk in atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2014;111(3):465-73.
- Lane DA, Meyerhoff J, Rohner U, Lip GY. Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: Results of a conjoint analysis. *Clin Cardiol* 2018;41(6):855-61.

- Légaré F, Kearing S, Clay K, Gagnon S, D'Amours D, Rousseau M, O'Connor A. Are you SURE? Assessing patient decisional conflict with a 4-item screening test. *Can Fam Physician* 2010;56(8):e308-14.
- Loewen PS, Ji AT, Kapanen A, McClean A. Patient values and preferences for antithrombotic therapy in atrial fibrillation. A Narrative Systematic Review. *Thromb Haemost* 2017;117(6):1007-22.
- Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. 2016 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2016;32(10):1170-85.
- MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: A systematic review. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e1S-e23S.
- Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Thrombolysis* 2016;14(6):1308-13.
- Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013;2(4):358-66.
- Medi France. Quelles sont les causes d'une thrombose? Tremblay-en-France : Medi France; 2015. Disponible à : <http://valco.ca/s/valco/sg/quelles-sont-les-causes-d-une-thrombose-pdf-i9jn.pdf>.
- Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13(5):331-42.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Moore KT, Plotnikov AN, Thyssen A, Vaccaro N, Ariyawansa J, Burton PB. Effect of multiple doses of omeprazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;58(6):581-8.
- Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: Pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76(3):455-66.
- Nguyenpho A, Ciavarella AB, Siddiqui A, Rahman Z, Akhtar S, Hunt R, et al. Evaluation of in-use stability of anticoagulant drug products: Warfarin sodium. *J Pharm Sci* 2015;104(12):4232-40.
- Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: An update. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(3):326-43.

- Okumura K, Inoue H, Yasaka M, Gonzalez JM, Hauber AB, Levitan B, et al. Comparing patient and physician risk tolerance for bleeding events associated with anticoagulants in atrial fibrillation—Evidence from the United States and Japan. *Value Health Reg Issues* 2015;6:65-72.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
- Palacio AM, Kirolos I, Tamariz L. Patient values and preferences when choosing anticoagulants. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:133-8.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2011;365(10):883-91.
- Patriquin C et Crowther M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K. *Expert Rev Hematol* 2011;4(6):657-65.
- Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(3):e2876.
- Pfizer Canada. Monographie de produit – PrELIQUIS^{MD} – comprimés d'apixaban 2.5 mg et 5 mg – Anticoagulant. Kirkland, Qc : Pfizer Canada Inc.; 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044964.PDF.
- Pfizer Canada. Monographie de produit – PrELIQUIS^{MD} – comprimés d'apixaban 2.5 mg et 5 mg – Anticoagulant. Kirkland, Qc : Pfizer Canada Inc.; 2016. Disponible à : <https://docplayer.fr/46455140-Monographie-de-produit.html>.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92(2):199-205.
- Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37(1):74-81.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Modification au répertoire des Codes des médicaments d'exception. Infolettre 414. Québec, Qc : RAMQ; 2019. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2019/info414-8.pdf>.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments (dernière mise à jour le 18 août 2017). Québec, Qc : RAMQ; 2017a. Disponible à : http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/2017/liste_med_2017_08_18_fr.pdf.

- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Modifications au répertoire des Codes des médicaments d'exception. Infolettre 203. Québec, Qc : RAMQ; 2017b. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2017/info203-7.pdf>.
- Rottenstreich A, Barkai A, Arad A, Raccach BH, Kalish Y. The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. *Thromb Res* 2018;163:190-5.
- Santé Canada. Avis - Publication de la Ligne directrice - Dispense de la démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/dispense-demonstration-bioequivalence-fondée-système-classification-produits-biopharmaceutiques.html>.
- Santé Canada. Ligne directrice – Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012a. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_cbs_ebc_ld-fra.pdf.
- Santé Canada. Ligne directrice – Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012b. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-fra.pdf.
- Servier Canada. Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments – ^{Pr}LIXIANA® – Comprimés d'édoxaban (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) – Comprimés pelliculés à 15 mg, à 30 mg et à 60 mg – Anticoagulant. Laval, Qc : Servier Canada Inc.; 2017. Disponible à : https://www.servier.ca/sites/default/files/webform/produits/PM_Lixiana_%2026%20JUL%202017%20FR.pdf?ts=1506423728.
- Shafrin J, Bruno A, MacEwan JP, Campinha-Bacote A, Trocio J, Shah M, et al. Physician and patient preferences for nonvalvular atrial fibrillation therapies. *Value Health* 2016;19(4):451-9.
- Sharley NA, Yu AM, Williams DB. Stability of mixtures formulated from warfarin tablets or powder. *J Pharm Pract Res* 2007;37(2):95-7.
- Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Reseski K, Körnicke T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, with coadministration of digoxin. *J Clin Pharmacol* 2012;52(2):243-50.
- Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(1):47-59.
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(3):292-303.

- Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005;45(5):555-63.
- Statistique Canada. Mortalité : liste sommaire des causes - 2008. Ottawa, ON : Statistique Canada; 2011. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/84f0209x/84f0209x2008000-fra.pdf>.
- Taillon I. Les anticoagulants oraux directs (AOD) - Guide NACO édition 2.0 (octobre 2017). Québec, Qc : Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ); 2017. Disponible à : http://iucpq.gc.ca/sites/default/files/guideaod_24_octobre_2_it.pdf.
- Thrombose Canada. Rivaroxaban (Xarelto®). Whitby, ON : Thrombose Canada 2019. Disponible à : <https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2019/02/Rivaroxaban-Xarelto15Jan2019.pdf>.
- Thrombose Canada. Direct oral anticoagulants in obese patients. Whitby, ON : Thrombose Canada 2018a. Disponible à : <http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/04/DOACs-in-Obesity-2018Jan31.pdf>.
- Thrombose Canada. Stroke prevention in atrial fibrillation. Whitby, ON : Thrombose Canada 2018b. Disponible à : http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/10/Stroke-Prevention-in-Atrial-Fibrillation_2018Sep10-Final.pdf.
- Thrombose Canada. Deep vein thrombosis (DVT): Treatment. Whitby, ON : Thrombose Canada 2018c. Disponible à : <http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/07/Deep-Vein-Thrombosis-Treatment-2018June18.pdf>.
- Thrombose Canada. Apixaban (Eliquis®). Whitby, ON : Thrombose Canada 2018d. Disponible à : <http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/09/Apixaban-Eliquis-10Sept2018.pdf>.
- Thrombose Canada. Edoxaban (Lixiana®). Whitby, ON : Thrombose Canada 2018e. Disponible à : <http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/06/Edoxaban-2018June15.pdf>.
- Thrombose Canada. Pregnancy: Venous thromboembolism treatment. Whitby, ON : Thrombose Canada 2018f. Disponible à : <http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/06/Pregnancy-VTE-Treatment-11May2018.pdf>.
- Thrombose Canada. Venous thromboembolism: Duration of treatment. Whitby, ON : Thrombose Canada 2018g. Disponible à : <https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/10/VTE-Duration-of-Treatment-2018-10-09.pdf>.
- Thrombose Canada. NOACs/DOACs: Perioperative management. Whitby, ON : Thrombose Canada 2018h. Disponible à : <https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2019/04/NOACs-DOACs-Perioperative-Management-2018May17.pdf>.
- Thrombose Canada. Cancer and thrombosis. Whitby, ON : Thrombose Canada 2018i. Disponible à : <http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/07/Cancer-and-Thrombosis-2018June18.pdf>.

- Thrombose Canada. Dabigatran (Pradaxa®). Whitby, ON : Thrombose Canada 2017. Disponible à : <http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2017/09/Dabigatran-Pradaxa-Aug-9-2017-Final-1.pdf>.
- UETMIS-CHUQ. L'utilisation des coagulomètres portables pour le suivi de l'anticoagulothérapie orale. Rapport d'évaluation 07-11. Québec, Qc : Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Québec (UETMIS-CHUQ); 2011. Disponible à : https://www.chudequebec.ca/getmedia/8277c497-b7a9-4193-8926-3cc4f50cf595/RAP_07_11_AHL_VF.aspx.
- Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2012;76(6):908-16.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39(3):213-60.
- Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The significance of drug–drug and drug–food interactions of oral anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018;7(1):55-61.
- Wang EH, Bolt JL, Décarie D, Semchuk W, Ensom MH. Stability of dabigatran etexilate in manufacturer's blister pack, unit dose packaging, and community pharmacy blister pack. *Can J Hosp Pharm* 2015;68(1):16-21.
- Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CE, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos* 2010;38(3):448-58.
- Wein T, Lindsay MP, Côté R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke* 2018;13(4):420-43.
- Wild D, Murray M, Donatti C. Patient perspectives on taking vitamin K antagonists: A qualitative study in the UK, USA and Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9(5):467-74.
- Wilke T, Bauer S, Mueller S, Kohlmann T, Bauersachs R. Patient preferences for oral anticoagulation therapy in atrial fibrillation: A systematic literature review. *Patient* 2017;10(1):17-37.

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca



