

GESTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS EN UCDG

ANNEXE 3 DU DOCUMENT «GESTION MÉDICAMENTEUSE EN UCDG – 2^{ÈME} ÉDITION » [1]

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

2^{ème} édition

Auteurs :

Michèle Morin, M.D., gériatre, CISSS Chaudière-Appalaches et Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec
Suzanne Gilbert, B.Pharm, M.Sc., MAP, pharmacienne, Institut universitaire de gériatrie de Montréal,
CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Révisure :

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



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

Illustrations : Victoire K-Bezeau

INTRODUCTION : L'USAGE DES ANTICOAGULANTS EN UCDG

Les modifications qu'amène l'âge sur la physiologie hémostatique (tableau 1) en font un état « hypercoagulable ». Pas étonnant de constater que les anticoagulants, particulièrement la warfarine, figurent parmi les médicaments communément utilisés par nos aînés québécois. En raison des changements pharmacocinétiques inhérents au vieillissement qui modifient la distribution de cette molécule (via les liaisons protéiques, principalement), en altèrent le métabolisme (oxydation moins efficace) et accroissent son potentiel d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives, la warfarine se retrouve souvent incriminée dans les études, tantôt comme motif évitable (iatrogénique) d'hospitalisation [2], tantôt comme responsable d'effets indésirables médicamenteux en cours de séjour hospitalier, voir même comme cause de décès lors d'une hospitalisation [3].

Tableau 1 : Changements physiologiques normaux du vieillissement sur l'hémostase [4, 5]

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

PRINCIPALES INDICATIONS DES ANTICOAGULANTS EN UCDG

Le risque à vie de développer une fibrillation auriculaire (FA) est de 1 sur 6 et sa prévalence est de plus de 10 % après 80 ans [6]. Aucune surprise, donc dans le fait que cette arythmie soit si souvent retrouvée chez les patients âgés fragiles admis en UCDG. Qu'elle soit isolée ou associée à une maladie du nœud sinusal (syndrome brady tachy), on la retrouvera tantôt comme raison d'admission à l'hôpital (sous-jacente à une chute, à un état confusionnel aigu, à une défaillance cardiaque, etc.), tantôt comme comorbidité. La FA constituera souvent l'indication d'initier une anticoagulation, afin de diminuer, notamment, les risques de complications cérébrovasculaires de cette arythmie emboligène. Malgré une libéralisation de son usage, des études soutiennent que le nombre d'AVC embolique demeure en progression [6]. Bien que bénéfique, l'anticoagulation est également plus risquée dans la population gériatrique. Quotidiennement, le clinicien œuvrant en UCDG ou au sein d'une équipe de consultation gériatrique en milieu hospitalier se trouvera donc confronté à la décision d'initier, poursuivre ou modifier une anticoagulation dans le cadre de cette indication. Cette démarche n'est pas toujours aussi simple. Bien qu'il soit maintenant assez clairement établi que l'anticoagulation représente un

traitement d'efficacité supérieure à l'acide acétylsalicylique (AAS) et au placebo pour les patients porteurs de FA stratifiés CHADS₂ ≥ 1 [7], le médecin devra aussi tenir compte, dans sa réflexion, outre des considérations générales habituelles (espérance de vie, objectifs de soins du patient, etc.), de la fidélité appréhendée du patient au traitement et des contre-indications à l'anticoagulation (diathèse hémorragique, maladie peptique ou hépatique active, AVC important dans les 7-14 derniers jours, etc.). À ce titre, le risque de chute a longtemps été considéré comme une contre-indication « potentielle » de l'anticoagulation, les cliniciens étant davantage « hantés » par le risque d'hémorragie cérébrale spontanée ou traumatique que par celui d'un AVC embolique. Les connaissances cumulées en 2014 [8-10] permettent de déconstruire cette croyance, les bénéfices d'une anticoagulation thérapeutique demeurant supérieurs aux risques de saignements intracrâniens, même chez les aînés très âgés, à risque de chute.

La maladie thromboembolique constitue l'autre principale indication du recours aux anticoagulants en UCDG. Même si la mobilisation précoce fait partie intégrante de la philosophie des soins sur nos unités de gériatrie [11], le syndrome d'immobilisation et les morbides complications thromboemboliques qu'il comporte continuent d'exister, d'autant que l'âge lui-même constitue un facteur de risque « prothrombotique » non modifiable (tableau 1). Que ce soit en traitement d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire ou en prévention de celles-ci, la prescription d'une médication anticoagulante pourra donc également devenir nécessaire dans ce contexte. Rappelons ici qu'Agrément Canada a d'ailleurs fait de la thromboprophylaxie l'une de ses pratiques organisationnelles requises (POR) [12].

Une fois l'indication et les contre-indications de l'anticoagulation chez un aîné donné reconnues/clarifiées, le médecin devra ensuite choisir l'agent thérapeutique le plus opportun à lui proposer. L'arrivée des anticoagulants oraux directs (anciennement appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO)) ne facilite pas la décision ici car ils ont d'autres limites que les traitements traditionnels connus et nous jouissons encore de peu de recul pour juger de leur innocuité. Outre la warfarine et l'héparine standard (non fractionnée) qui ont longtemps constitué tout l'arsenal thérapeutique disponible, le clinicien dispose donc maintenant d'outils supplémentaires (tableau 2), qui devront être choisis judicieusement et de façon individualisée, en fonction de leurs spécificités et des précautions propres à chaque molécule.

Tableau 2 : Principales indications d'anticoagulation et choix qui s'offrent aux cliniciens en 2017

| Indication | Choix thérapeutiques * | Autorisation en médicament d'exception par la RAMQ (annexe 9) [13] |
|--|---|---|
| Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients porteurs de FA non valvulaire [7] | <ul style="list-style-type: none"> ➤ CHADS₂ ≥ 1 (ce que sont plusieurs patients âgés en UCDG) ou CHADS₂ = 0 + ≥ 65 ans <ul style="list-style-type: none"> ○ Warfarine ○ Anticoagulants oraux directs: dabigatran, apixaban, rivaroxaban ➤ CHADS₂ = 0 + < 65 ans + maladie vasculaire <ul style="list-style-type: none"> ○ Antiplaquettaires ➤ CHADS₂ = 0 + < 65 ans sans maladie vasculaire <ul style="list-style-type: none"> ○ Rien | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Les trois anticoagulants oraux directs sont remboursés chez les personnes qui présentent de la FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie (CV155): <ul style="list-style-type: none"> ○ Chez qui l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone ne se trouve pas dans l'écart thérapeutique visé plus de 33 % du temps (RIN hors de l'intervalle thérapeutique de 2 à 3); ○ Pour qui le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone n'est pas possible ou n'est pas disponible. |
| Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients porteurs de FA valvulaire | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Warfarine | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Anticoagulants oraux directs contre-indiqués |
| Traitement du syndrome coronarien aigu | <ul style="list-style-type: none"> ➤ HNF en perfusion intraveineuse après un bolus initial ➤ HBPM sous-cutanées | |
| Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire | <ul style="list-style-type: none"> ➤ HNF en perfusion intraveineuse après un bolus initial ➤ HBPM sous-cutanées ➤ Dans les deux cas, habituellement, relais aux anticoagulants oraux | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Le rivaroxaban est autorisé pour le traitement des personnes atteintes de thrombose veineuse profonde (CV157) ou d'embolie pulmonaire (CV165) qui ne peuvent recevoir la thérapie constituée d'une héparine suivie d'un |

| Indication | Choix thérapeutiques * | Autorisation en médicament d'exception par la RAMQ (annexe 9) [13] |
|---|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Warfarine ○ Anticoagulants oraux directs : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Apixaban ▪ Rivaroxaban ▪ Dabigatran (doit être précédé ≥ 5 jours par HBPM) | <p>traitement par un antagoniste de la vitamine K, pour une durée maximale de l'autorisation de six (6) mois (au-delà, demande « Patient d'exception »).</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ L'apixaban est autorisé pour le traitement des personnes atteintes d'une thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) (CV169), pour une durée maximale de l'autorisation de six (6) mois |
| Thromboprophylaxie (prévention des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ HNF sous-cutanée ➤ HBPM sous-cutanées ➤ Warfarine ➤ Anticoagulants oraux directs : <ul style="list-style-type: none"> ○ Apixaban ○ Rivaroxaban ○ Dabigatran | <ul style="list-style-type: none"> ➤ L'apixaban et le rivaroxaban peuvent être prescrits en thromboprophylaxie post-chirurgie orthopédique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Après une arthroplastie du genou (CV126), durée maximale de l'autorisation = 14 jours ○ Après une arthroplastie de la hanche (et NON pour fracture de hanche traumatique) (CV127), durée maximale de l'autorisation = 35 jours ➤ L'apixaban peut être prescrit pour la prévention des récurrences de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) chez les personnes ayant été traitées pour un épisode aigu de thromboembolie veineuse idiopathique, pendant une période d'au moins 6 mois, avec une anticoagulothérapie (CV170). La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois et pourra être accordée à chaque 12 mois si le médecin considère que les bénéfices escomptés surpassent les risques encourus (demande « Patient d'exception » possible pour les thromboembolies veineuses de cause connue). |

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

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

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS («AOD») ANCIENNEMENT APPELÉS NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (« NACO »): DES MÉDICAMENTS « POPULAIRES »

À mesure qu'on les utilise, les nouveaux anticoagulants oraux (« NACO ») sont de moins en moins... nouveaux ! C'est pourquoi on tend maintenant à les appeler « anticoagulants oraux directs (AOD)», par opposition à la warfarine, désormais considérée un anticoagulant indirect (voir tableau 3, mécanismes d'action). Présents depuis quelques années sur le marché, leur usage dans la population s'est largement répandu, en dépit, notamment, de l'absence, jusqu'à tout récemment, d'antidote efficace pour ces molécules. À titre d'exemple, l'INESSS produisait, en mars 2013, un portrait de l'usage du dabigatran (le premier des anticoagulants oraux directs accepté au Québec) chez les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments [14]. L'étude témoignait d'une croissance rapide du recours à cet anticoagulant dans l'année suivant son inscription à la liste des médicaments d'exception. Deux tiers de ces nouveaux utilisateurs avaient reçu de la warfarine dans les trois mois précédant le début du dabigatran. Les cardiologues étaient les prescripteurs principaux chez les nouveaux utilisateurs, âgés en moyenne de 76,2 ans. La FA non valvulaire constituait évidemment l'indication la plus fréquente, avec un CHADS₂ moyen de 2,5, mais un indice de comorbidité faible, nettement

en deçà de ce qu'obtiendraient nos patients d'UCDG. Fait étonnant supplémentaire dans cette étude, un peu plus de 27 % des patients recevaient leur dabigatran en pilulier, alors que la monographie du produit précise que la capsule est sensible à l'humidité et doit être gardée dans son emballage d'origine, HORS du pilulier, jusqu'à sa prise [15].

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

La première indication reconnue par la RAMQ pour ces anticoagulants oraux directs a été la FA non valvulaire [13]. L'avantage de ces nouveaux médicaments est de produire une anticoagulation stable et prévisible, ne nécessitant aucune surveillance hématologique. Ainsi, la RAMQ autorise leur utilisation lorsque [13]:

- *l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone ne se trouve pas dans l'écart thérapeutique visé plus de 33 % du temps (RIN hors de l'intervalle thérapeutique de 2 à 3);*
- *le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone n'est pas possible ou n'est pas disponible.*

Chez la personne âgée, le problème se pose peut-être différemment. Bien que dans certaines parties du Québec, l'accessibilité au plateau technique permettant un suivi diligent des temps de coagulation puisse parfois être limitée, ceci ne constitue certes pas la raison la plus fréquente pour laquelle un médecin s'abstiendrait de prescrire la warfarine. Le scénario d'une anticoagulation difficile à maintenir dans l'écart thérapeutique est sans doute plus plausible, même si, rappelons-nous le, la situation contraire, celle d'une anticoagulation tout à fait adéquate, demeure malgré tout la plus prévalente. Or, lorsque confrontés à des temps de coagulation erratiques chez un patient âgé sous warfarine, il importe de se mentionner qu'au-delà des nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires de cette molécule, si la plus large part des problèmes provient de la fidélité du patient au traitement, effectuer une substitution pour l'un ou l'autre des anticoagulants oraux directs n'améliorera en rien sa couverture anticoagulante et pourra même, au contraire, aggraver la situation et l'exposer à nouveau aux risques emboliques, compte tenu des demi-vies très courtes de ces agents (voir tableau 3). Ainsi, en gériatrie, ce n'est pas tant le choix de l'anticoagulant qui questionne le clinicien, mais bien, souvent, la décision d'anticoaguler en elle-même (indications et avantages vs risques et précautions).

En FA non valvulaire, quel que soit le médicament choisi, avant d'anticoaguler, il importe d'estimer et de comparer le risque d'accident vasculaire cérébral et le risque hémorragique avec les échelles CHADS₂ [9] et HAS-BLED [16] (voir annexe 2). Évidemment, sur le simple critère de l'âge (≥ 75 ans), plusieurs des patients en UCDG obtiennent déjà un CHADS₂ à 1, lequel légitime une anticoagulation. Mais dès que le score HAS-BLED dépasse 3, le risque hémorragique devient généralement prohibitif chez la personne âgée, quel que soit l'anticoagulant.

Le tableau 3 identifie plusieurs autres conditions susceptibles de contre-indiquer l'usage des anticoagulants oraux directs chez nos aînés séjournant en UCDG. Dans sa mise à jour de mars 2014 [17], l'INESSS positionnait encore la warfarine comme médicament de premier choix en FA dans les contextes suivants :

- **Chez les plus de 80 ans;**
- En cas d'insuffisance rénale grave (Clcr < 30 ml/min) ou insuffisance rénale aiguë;
- Si maladie hépatique active (avec prudence);
- En présence de prothèse valvulaire métallique ou de valvulopathies hémodynamiquement significatives (ex. : sténose mitrale modérée ou sévère, etc.).

Une récente et fort intéressante méta analyse [18] regroupant plus de 25 000 patients âgés de plus de 75 ans pourrait « contredire » cette recommandation de l'INESSS quant à l'âge en démontrant que, tant dans la FA non valvulaire que pour la maladie thrombo-embolique, les trois (3) anticoagulants oraux directs sont plus efficaces que les traitements conventionnels, avec un risque hémorragique comparable. Toutefois, lorsqu'on s'attarde aux caractéristiques des patients inclus dans cette méta-analyse, on constate que très peu avaient 80 ans ou plus et qu'ils étaient probablement tous beaucoup plus en forme que les patients que nous traitons dans nos UCDG (nombreux critères d'exclusion pour l'entrée dans chacune des études originales), commandant donc, de l'avis de plusieurs, la prudence dans la généralisation de ces résultats. Afin d'y voir plus clair, divers registres ont été créés afin de suivre les effets secondaires et l'efficacité des anticoagulants oraux directs. Les données de ceux-ci seront publiées dans les années à venir et nous permettront peut-être de tirer des conclusions plus précises quant à l'innocuité de ces molécules chez la personne âgée fragile dans un contexte de « vie réelle ». Déjà, en novembre 2016, un groupe de surveillance signalait aux États-Unis que les anticoagulants étaient parmi les trois classes pharmacologiques pouvant expliquer 59,9% des visites à l'urgence en lien avec un effet indésirable

médicamenteux et que trois des 15 molécules les plus fréquemment incriminées étaient la warfarine, mais aussi le rivaroxaban et le dabigatran [19].

Quant aux critères de Beers révisés en 2015 [20], le dabigatran était classé parmi les médicaments potentiellement inappropriés à utiliser avec précaution chez la personne âgée, les risques hémorragiques apparaissant supérieurs à ceux de la warfarine chez les sujets de 75 ans et plus et l'innocuité restant à démontrer quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Tableau 3 : La warfarine et les anticoagulants oraux directs [17]

| Médicaments, mécanisme d'action et coût | Posologie | Pharmacocinétique | Indications reconnues par la RAMQ et efficacité par rapport à la warfarine [21-23] | Précautions [24] | Interactions |
|--|--|--|--|---|---|
| <p>Warfarine (Coumadin®)</p> <p><i>Inhibiteur des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K (II, VII, IX et X) et des protéines C et S</i></p> <p>Environ 35\$/mois incluant les coûts du monitoring des RIN</p> | <ul style="list-style-type: none"> • PO DIE (plusieurs dosages disponibles) • Dose initiale peut être inférieure à 5 mg chez la personne âgée fragile, dénutrie, etc. • Dosage à ajuster pour obtenir un RIN entre 2-3 pour la plupart des indications, à l'exception de la prothèse valvulaire métallique où un RIN entre 2,5 - 3,5 sera recherché. | <ul style="list-style-type: none"> • Pic de l'effet anticoagulant : 4-5 j • Temps de demi-vie : 20-60 h (conséquence moindre si omission d'une dose) • Élimination : hépatique (enzymes cytochrome P450, surtout l'isomère 2C9) | <ul style="list-style-type: none"> • Prévention des AVC chez porteur de FA NON valvulaire et valvulaire • Prévention de la maladie thromboembolique (ex. : post-op orthopédie) • Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire | <ul style="list-style-type: none"> • Mesure biologique de l'activité anticoagulante (RIN) devant être suivie étroitement, à une fréquence variable selon le contexte clinique • Albumine et fonction hépatique à T₀ et au besoin ensuite (surtout si ajustement devient plus difficile) • Antidotes disponibles (vitamine K per os ou parentérale, plasma frais congelé, etc.). Beaucoup plus facile et efficace d'utiliser la vitamine K per os que parentérale. | <ul style="list-style-type: none"> • Nombreuses interactions médicamenteuses (antibiotiques, phénytoïne, sulfonyles, aspirine, etc.), avec des produits de santé naturels et avec des aliments |
| <p>Dabigatran (Pradaxa®) [15]</p> <p><i>Puissant inhibiteur réversible direct, compétitif et spécifique du facteur IIa (thrombine)</i></p> <p>96\$/mois</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg PO BID (à un intervalle ≈ 12 h) • ↓ 110 mg PO BID : <ul style="list-style-type: none"> - chez les personnes de ≥ 80 ans - si poids corporel < 50 kg (peu de données) - en présence de facteurs de risque hémorragique | <ul style="list-style-type: none"> • Faible biodisponibilité (6-7 %) • Pic de l'effet anticoagulant : 1-3 h • Temps de demi-vie : 12-17 h • Élimination : rénale (85 %), faiblement fécale (6 %) → ÉVITER si Clcr < 30 ml/min | <ul style="list-style-type: none"> • Prévention des AVC chez porteur de FA NON valvulaire seulement <ul style="list-style-type: none"> ○ Efficacité supérieure à 150 mg BID ○ Efficacité non-inférieure à 110 mg BID • Prévention de la maladie thromboembolique en post-opératoire de chirurgie orthopédique élective • Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire | <ul style="list-style-type: none"> • Pas de mesure biologique de l'activité anticoagulante pour le suivi régulier (éventuellement, dosage du dabigatran ?) [25] • TCA et TT peuvent fournir une information qualitative (et non quantitative) sur l'anticoagulation (ex. : en pré-opératoire, paramètres normaux → absence de dabigatran chez l'individu) | <ul style="list-style-type: none"> • Interactions mal connues (substrat Glycoprotéine P) • Risque accru d'hémorragie si prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'un antiplaquettaire • Administrer 2 h avant l'antiacide, l'antiH₂ ou le vérapamil • Amiodarone augmente l'exposition au dabigatran de 60 %, effet sur le risque de saignement mal connu mais aucun |

| Médicaments, mécanisme d'action et coût | Posologie | Pharmacocinétique | Indications reconnues par la RAMQ et efficacité par rapport à la warfarine [21-23] | Précautions [24] | Interactions |
|--|--|---|--|--|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Fonction hépatique à T₀ et Clcr 1-2 fois/an + PRN • À 150 mg BID, par rapport à la warfarine : <ul style="list-style-type: none"> ○ Autant de saignements majeurs ○ Moins de saignements intracrâniens ○ Plus de saignements digestifs (encore plus chez les ≥ 75 ans) et de dyspepsie • À 110 mg BID, par rapport à la warfarine : <ul style="list-style-type: none"> ○ Moins de saignements majeurs • Antidote disponible depuis peu : Idarucizumab (Praxbind®) : lorsqu'une neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire en cas de chirurgie/intervention d'urgence ou en présence d'hémorragie majeure non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital [26] | <p>ajustement de dose recommandé à ce jour</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contre-indiqué avec kétoconazole • Éviter avec rifampicine |
| <p>Apixaban (Eliquis®) [27]</p> <p><i>Inhibiteur réversible direct et spécifique du facteur Xa</i></p> <p>96\$/mois</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 5 mg PO BID • ↓ 2,5 mg PO BID en FA si au moins 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - âge de ≥ 80 ans - poids corporel ≤ 60 kg - créatinine sérique ≥ 133 μmol/l (médicament non étudié chez sujet avec Clcr < 25 ml/min) | <ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité 50 % • Pic de l'effet anticoagulant : 3-4 h • Temps de demi-vie : 8-15 h • Élimination : rénale (27 %) et voie fécale (73 %) → ÉVITER si Clcr < 15 ml/min • Peut être écrasé si dysphagie | <ul style="list-style-type: none"> • Prévention des AVC chez porteur de FA NON valvulaire seulement <ul style="list-style-type: none"> ○ Efficacité supérieure • Prévention de la maladie thromboembolique en post-opératoire de chirurgie orthopédique élective | <ul style="list-style-type: none"> • Pas de mesure biologique de l'activité anticoagulante pour le suivi régulier • Fonction hépatique à T₀ et Clcr 1-2 fois/an + PRN • Par rapport à la warfarine : <ul style="list-style-type: none"> ○ Moins de saignements majeurs | <ul style="list-style-type: none"> • Interactions mal connues (inhibe la glycoprotéine P et le CYP3A4) • Risque accru d'hémorragie si prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'un antiplaquettaire • Éviter rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, |

| Médicaments, mécanisme d'action et coût | Posologie | Pharmacocinétique | Indications reconnues par la RAMQ et efficacité par rapport à la warfarine [21-23] | Précautions [24] | Interactions |
|--|--|---|---|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg PO BID en prévention des récurrences thromboemboliques idiopathique • 10 mg po BID pour 7 jours puis 5 mg BID ensuite (maximum 6 mois) pour le traitement d'une thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) | | <ul style="list-style-type: none"> • Prévention des récurrences de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire idiopathique • Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire | <ul style="list-style-type: none"> ○ Moins de saignements intracrâniens ○ Autant de saignements digestifs • Pas d'antidote encore | <ul style="list-style-type: none"> • phénobarbital, millepertuis • Contre-indiqué avec kétoconazole et congénères • Pamplémousse et son jus interfèrent avec son métabolisme |
| <p>Rivaroxaban (Xarelto®) [28]</p> <p><i>Inhibiteur direct et spécifique du facteur Xa</i></p> <p>85\$/mois</p> | <p>FA :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg PO DIE • ↓ 15 mg PO DIE si Clcr entre 30 et 49 ml/min <p>Thromboprophylaxie (arthroplastie genou, hanche) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg po DIE (durée selon type de chirurgie) <p>Traitement thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 mg po BID x 3 semaines puis 20 mg po DIE (max 6 mois) | <ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité 100 % • Pic de l'effet anticoagulant : 2-4 h • Temps de demi-vie : 5-13 h (11-13 h chez la personne âgée) • Élimination : rénale (66 %) et voie fécale (33 %) → ÉVITER si Clcr < 30 ml/min | <ul style="list-style-type: none"> • Prévention des AVC chez porteur de FA NON valvulaire seulement <ul style="list-style-type: none"> ○ Non inférieur • Prévention de la maladie thromboembolique en post-opératoire de chirurgie orthopédique élective • Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire | <ul style="list-style-type: none"> • Pas de mesure biologique de l'activité anticoagulante pour le suivi régulier • Fonction hépatique à T₀ et Clcr 1-2 fois/an + PRN • Par rapport à la warfarine : <ul style="list-style-type: none"> ○ Autant de saignements majeurs ○ Moins de saignements intracrâniens ○ Plus de saignements digestifs ○ Moins de saignements fatals • Pas d'antidote encore | <ul style="list-style-type: none"> • Interactions mal connues (inhibe la glycoprotéine P et le CYP3A4) • Risque accru d'hémorragie si prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'un antiplaquettaire • Éviter rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis • Contre-indiqué avec kétoconazole et congénères |

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

CAS CLINIQUE I

Madame Lepire est âgée de 86 ans. Elle présente une FA chronique persistante depuis six ans (CHADS₂ = 2) pour laquelle elle est anticoagulée avec de la warfarine. Observante à sa médication, ses RIN fluctuent énormément depuis 3 mois. Ceci coïncide avec l'apparition d'une inappétence, de douleurs abdominales et de diarrhées nouvelles. Le mois dernier, dans l'hypothèse d'une diverticulite, des antibiotiques lui ont été prescrits pour une dizaine de jours. Admise hier à l'UCDG pour une diminution de l'état général, son bilan montre aujourd'hui un RIN à 5, une albuminémie à 24 et une créatinine sérique est à 163. Elle pèse 49 kg. Redoutant les risques hémorragiques d'un RIN souvent trop haut, vous envisagez de remplacer sa warfarine par du dabigatran.

Approche initiale

L'indication de l'anticoagulation demeure ici, face à cette octogénaire porteuse d'une FA précédemment bien documentée. Elle ne présente pas de condition hautement prohibitive, du moins jusqu'à ce que l'investigation ne démontre une néoplasie colique ulcérée, à haut risque de saignement, qui viendrait alors potentiellement contre-indiquer la poursuite de l'anticoagulation, tout agent thérapeutique confondu. Avant tout changement de médication, il est intéressant de se demander pourquoi, alors qu'ils étaient stables auparavant, les RIN de Madame sont devenus labiles dans les derniers mois. Les explications valables sont ici nombreuses : interactions médicamenteuses avec les antibiotiques pris récemment (éradication de la flore intestinale permettant l'absorption de la vitamine K), baisse de l'alimentation (apports réduits en vitamine K pour synthétiser des facteurs de coagulation), diarrhée (transit accéléré diminuant l'absorption de la vitamine K), dénutrition sévère (moins de liaison protéique donc fraction libre – active – augmentée). Avec cette compréhension des choses, de judicieux ajustements à la baisse de sa dose de warfarine demeurent possibles, avec poursuite de la surveillance étroite des RIN, ce qui ne semble pas indisposer madame jusqu'à maintenant. Le passage au dabigatran ne constitue pas ici une alternative valable. Peu étudié dans cette tranche d'âge (âge moyen de 71 ans dans les études) [17, 21], l'insuffisance rénale de madame (Clcr calculée à 17 ml/min) le contre-indique formellement et la prudence serait de toute façon de mise avec son petit poids (expérience clinique limitée chez les < 50 kg et les > 100 kg)[17]. Les mêmes réserves seraient formulées face aux deux inhibiteurs du facteur Xa, également étudiés chez des populations somme toute peu âgées [29] et tout aussi proscrites en insuffisance rénale lorsque la Clcr est inférieure à 25-30 ml/minute [17].

Mi-séjour

La fonction rénale de Madame s'améliore légèrement et vous vous demandez toujours si un changement d'anticoagulant présente un réel avantage pour elle. En termes d'efficacité, le dabigatran [17, 21], à la dose de 150 mg PO BID, a démontré une réduction du risque absolu d'AVC ou d'embolie systémique de 0,6 %/an comparativement à la warfarine (NNT = 167) [17]. À la dose que commanderait Madame, 110 mg PO BID, c'est tout au plus une non-infériorité qui a été rapportée par rapport à la warfarine [17]. Il en serait de même pour le rivaroxaban [17]. Finalement, avec l'apixaban [17], le risque absolu d'AVC ou d'embolie systémique est réduit de 0,33 %/an comparativement à la warfarine (NNT = 303) [17]. Ces trois médicaments réaliseraient un risque légèrement plus faible de saignements majeurs par rapport à la warfarine. De façon générale, ce sont notamment les saignements intracrâniens qui sont moins fréquents (tout de même avec des NNT variant de 213 à 500 selon les études) [17] alors que les saignements gastrointestinaux, préoccupants dans la situation clinique actuelle, semblaient plus prévalents avec le dabigatran [30, 31] et le rivaroxaban (équivalent à la warfarine avec l'apixaban) [17]. Il existe encore très peu d'études comparant les anticoagulants oraux directs entre eux, plutôt qu'à la warfarine. L'une d'elle [32] confrontait le dabigatran 150 mg BID au rivaroxaban 20 mg DIE chez des porteurs de FA non valvulaire de 65 ans et plus : le rivaroxaban y apparaissait comme moins sécuritaire, générant plus d'hémorragies que le dabigatran, malgré la dose relativement élevée de ce dernier, avec une mortalité accrue chez les 75 ans et plus. L'absence d'antidote sur le marché, jusqu'à tout récemment, pour renverser l'effet anticoagulant de ces trois médicaments nourrit évidemment une crainte supplémentaire quant à leur usage chez toute personne présentant des facteurs de risque accrus de saignement, tel que cette dame (HASBLED > 3). Il semble toutefois qu'à court terme, des antidotes pour les deux inhibiteurs du facteur Xa seront disponibles [33-36] et déjà, en décembre 2016, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommandait l'inscription de l'idarucizumab (Praxbind®) sur la liste des médicaments des établissements de santé au Québec, pour renverser l'effet anticoagulant du dabigatran en situation d'urgence (administration par voie intraveineuse, le plus souvent sous forme de deux bolus consécutifs, sous surveillance étroite, au coût approximatif de 3750\$) [37]. Retenons qu'en surdosage aigu, le dabigatran est également dialysable [15].

Planification au congé / suivi

L'investigation du mauvais état général et de l'hypoalbuminémie de Madame mène finalement à la découverte de métastases hépatiques, avec des enzymes à cinq (5) fois la normale. Avec ce nouveau diagnostic, les trois anticoagulants oraux directs trouvent une contre-indication supplémentaire [17]. Même la poursuite de la warfarine dans ce contexte est questionnée, malgré la gradation progressive éventuelle de madame qui la met plus que jamais à risque de complications thromboemboliques veineuses cette fois. Des soins de fin de vie s'organiseront finalement à domicile, sans anticoagulants.

**Le lecteur intéressé à savoir comment effectuer le passage d'un type d'anticoagulant à l'autre (warfarine → anticoagulant oral direct ou anticoagulant oral direct → warfarine) est invité à consulter le Webinaire de l'INESSS [38] sur ce sujet pour lequel il n'y a pas de particularités gériatriques. Il en est de même pour les recommandations en regard de l'interruption de ces molécules en vue d'une intervention effractive (mêmes intervalles libres que dans la population générale, pas de considérations spécifiques pour la clientèle âgée non plus).*

CAS CLINIQUE II

Monsieur Lemieux a 78 ans. Il est diabétique, hypertendu, coronarien et a déjà fait un ulcère peptique. Il prend de l'insuline, de la metformine, du lisinopril, du diltiazem, de l'aspirine 80 mg/j et du pantoprazole. Il a quitté l'unité de réadaptation la semaine dernière. Il y avait été admis pour les séquelles motrices hémicorporelles gauches d'un important AVC ischémique survenu 2 mois plus tôt. Lourdemment handicapé, il avait insuffisamment récupéré pour retourner à domicile et a été dirigé en CHSLD à son départ. Outre l'hémiplégie, il conserve une dysarthrie et une dysphagie, toujours sous gavage. Sa médication est administrée par sa gastrojéjunostomie. Il reconseille aujourd'hui pour une thrombose veineuse profonde proximale du membre inférieur gauche, sans embolie pulmonaire associée. Vous l'admettez à l'UCDG et songez à le traiter avec du rivaroxaban, ce qui éviterait les inconvénients d'une perfusion d'héparine et permettrait un retour rapide dans son CHSLD, sans compter l'absence de surveillance biologique nécessaire.

Approche initiale

Bien que l'indication présentée par Monsieur soit reconnue par la RAMQ [13] pour le rivaroxaban, les patients ayant une histoire d'AVC récent (3-6 mois) ont été exclus des études pré commercialisation et très peu de données sont donc disponibles dans cette population, pour les trois anticoagulants oraux directs d'ailleurs [17]. Leur usage ne saurait donc ici être recommandé, face à cet AVC datant de 2 mois à peine. S'il est vrai que le rivaroxaban aurait dispensé Monsieur de subir périodiquement des prélèvements veineux pour des RIN, il aurait tout de même été opportun de vérifier sa fonction rénale actuelle puis une à deux fois par année ensuite [17]. Certains ajoutent une formule sanguine à ce bilan annuel. On peut ici se demander si la poursuite de sa petite dose d'aspirine aurait été nécessaire avec chacun des trois « nouveaux » médicaments pour continuer à bien couvrir sa maladie coronarienne. La Société canadienne de Cardiologie propose un algorithme quant à l'addition des antiplaquettaires aux anticoagulants oraux dans certaines situations cliniques et précise que le risque de saignement se trouvera chaque fois légèrement accru par cette combinaison [7]. Une récente mise à jour de l'outil STOPP-START suggère toutefois de cesser l'antiplaquettaire avec tout anticoagulant (absence de valeur ajoutée et plus grand risque hémorragique) [39].

Mi-séjour

En conformité avec son niveau d'intervention médicale, vous avez entrepris le traitement de Monsieur avec une héparine de faible poids moléculaire sous-cutanée. Deux autres considérations vous ont freiné dans la prescription de rivaroxaban : d'abord, le coût : le prix des anticoagulants oraux directs est largement supérieur à celui de la warfarine, de l'ordre de 2,5 à 3 fois plus cher par mois aux doses usuelles [17]. Ensuite, la dysphagie puisque ce médicament ne peut être administré par jéjunostomie [17]. Il doit se prendre par la bouche, idéalement avec de la nourriture (augmente la biodisponibilité) [17]. La difficulté aurait été la même avec le dabigatran, capsule de grosse taille, ne pouvant non plus être écrasée ni croquée ou mastiquée (accroît alors l'exposition au principe actif de 75 %) [17]. L'apixaban, qui peut être écrasé, aurait toujours pu, à cet égard, constituer une meilleure alternative.

Planification au congé / suivi

Monsieur est retourné dans son CHSLD avec son héparine à faible poids moléculaire, pour toute la durée du traitement.



ANNEXE 1 - RÉFÉRENCES

1. Kergoat MJ, Gilbert S, Gravel J, Hill J, Hoang LUA, Latour J, Loontjens B, Morin M, Papillon-Ferland L, Paré C *et al*: **Guide de gestion médicamenteuse en UCDG - 2ième édition**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2017.
2. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M: **Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review**. *British journal of clinical pharmacology* 2007, **63**(2):136-147.
3. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ: **Drug-related deaths in a university central hospital**. *Eur J Clin Pharmacol* 2002, **58**(7):479-482.
4. Anderson JAM, Lee AYY: **Chapter 106. Hemorrhagic Disorders**. In: *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology 6th edition*. Edited by Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. New York (New York, United States): McGraw-Hill; 2009: 1253-1266.
5. Ershler WB, Longo DL: **Chapter 8. Hematology in Older Person**. In: *Williams Hematology*. Edited by Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. New York (New York, United States): McGraw-Hill; 2010: Ershler WB, Longo DL: Chapter 8. Hematology in Older Persons. In: Williams Hematology. Edited by Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. New York: McGraw-Hill 2010.
6. Yiin GS, Howard DP, Paul NL, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, Welch SJ, Gutnikov SA, Mehta Z, Rothwell PM *et al*: **Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study**. *Circulation* 2014, **130**(15):1236-1244.
7. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, Healey JS, Bell A, Pilote L, Andrade JG *et al*: **2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation**. *Can J Cardiol* 2016, **32**(10):1170-1185.
8. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A: **Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls**. *Arch Intern Med* 1999, **159**(7):677-685.
9. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ: **Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation**. *JAMA* 2001, **285**(22):2864-2870.
10. Sellers MB, Newby LK: **Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients**. *Am Heart J* 2011, **161**(2):241-246.
11. Sous-comité sur la mobilité (sous la responsabilité du Dr Judith Latour): **Approche interprofessionnelle structurée des troubles de la mobilité dans les Unités de courte durée gériatriques (UCDG)**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2013.
12. Agrément Canada: **Agrément Canada: Livret sur les Pratiques organisationnelles requises**; 2017, <https://accreditation.ca/sites/default/files/por-livret-2017.pdf>.
13. Régie de l'assurance maladie du Québec: **Codes des médicaments d'exception. Mise à jour 3 mai 2017**; 2017, http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/codes-medicaments-exception/codes_medicaments_exception.pdf.
14. Tremblay E: **Portrait de l'usage du Dabigatran chez les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments**. Montréal (Québec): Institut national d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS); 2013.
15. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée: **Monographie du produit Dabigatran**; Août 2016, https://www.boehringer-ingelheim.ca/sites/ca/files/documents/pradaxa_pmfr.pdf.
16. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY: **A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey**. *Chest* 2010, **138**(5):1093-1100.

17. Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS): **Anticoagulothérapie chez l'adulte - fibrillation auriculaire**. Montréal (Québec, Canada): INESSS; 2014, https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_outil_choix_anticoagulothérapie.pdf.
18. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY: **New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials**. *J Am Geriatr Soc* 2014, **62**(5):857-864.
19. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS: **US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014**. *JAMA* 2016, **316**(20):2115-2125.
20. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel: **American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults**. *J Am Geriatr Soc* 2015, **63**(11):2227-2246.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J *et al*: **Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation**. *N Engl J Med* 2009, **361**(12):1139-1151.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A *et al*: **Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation**. *N Engl J Med* 2011, **365**(11):981-992.
23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP *et al*: **Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation**. *N Engl J Med* 2011, **365**(10):883-891.
24. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG: **Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know**. *Pharmacotherapy* 2017, **37**(2):236-248.
25. Cohen D: **Dabigatran: how the drug company withheld important analyses**. *BMJ* 2014, **349**:g4670.
26. Santé Canada: **Avis Santé Canada du 29 avril 2016**; 2016, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/praxbind_dhcpl_lapds_182503-fra.php.
27. Pfizer Canada inc: **Monographie du produit Apixaban, version du 16 juin**; 2016, https://www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm_pdf/ELIQUIS_FR_PM.pdf [consulté le 28 mai 2017].
28. Bayer Inc: **Monographie du produit Rivaroxaban, Mise à jour 1er septembre 2016**; 2016, <http://omr.bayer.ca/omr/online/xarelto-pm-fr.pdf>.
29. Stollberger C, Finsterer J: **Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation**. *Drugs Aging* 2013, **30**(12):949-958.
30. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Behloul H, Pilote L: **Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation**. *Thromb Haemost* 2016, **115**(1):152-160.
31. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB: **Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis**. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2016, **9**(2):126-134.
32. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, Wei Y, Liao J, Goulding MR, Mott K *et al*: **Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation**. *JAMA Intern Med* 2016, **176**(11):1662-1671.
33. Siegal DM: **Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents**. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2015, **39**(3):395-402.
34. Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A: **Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants**. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2016, **18**(7):955-964.
35. Smythe MA, Trujillo T, Fanikos J: **Reversal agents for use with direct and indirect anticoagulants**. *Am J Health Syst Pharm* 2016, **73**(10 Suppl 2):S27-48.
36. Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK: **Specific antidotes against direct oral**

- anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data.** *International journal of cardiology* 2016, **214**:292-298.
37. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux: **Tableau synthèse des recommandations et décisions de l'INESSS sur les médicaments novateurs**; 2017, http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:XkpODEdwzIUJ:www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Tableau-synthese_rec_decisions_med_novateurs.xlsx+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=ca [consulté le 31 mars 2017].
38. Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS): **Webinaire: Fibrillation auriculaire chez l'adulte - Choix de l'anticoagulothérapie: Utilisation de l'outil clinique**; Novembre 2013 et janvier 2014, https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Webinaires/Janvier_2014/PPT_anticoagulants_mod-2014-04-04.pdf [consulté le 28 mai 2017].
39. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P: **STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2.** *Age Ageing* 2015, **44**(2):213-218.

ANNEXE 2 - ÉVALUATION DU RISQUE D'AVC ET DU RISQUE HÉMORRAGIQUE

A. Échelle CHADS₂ [9]

CHADS₂

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

Risque d'accident vasculaire cérébral en fonction de la stratification

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

B. Échelle HAS-BLED [16]

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

Adapté de Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010, 138(5):1093-1100. Droit d'auteur © 2010, American College of Chest Physicians. Reproduit avec la permission Copyright Clearance Center.