

■ Revues générales

Reins et anticoagulants : les nouvelles données

RÉSUMÉ : Au cours de la fibrillation atriale (FA), un traitement anticoagulant doit être prescrit chez les patients à haut risque thromboembolique (évalué par le calcul du score de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$). Les traitements par anticoagulants oraux directs (AOD) sont indiqués en première ligne dans cette pathologie et les contre-indications ou les adaptations de dose de ces produits tiennent compte de la fonction rénale du patient.

Ces critères, selon les RCP de chaque AOD, doivent être connus et adaptés en fonction de la situation clinique. En cas de sous-dosage inapproprié d'un AOD, il existe un surrisque d'AVC (surtout avec l'apixaban).

Enfin, l'utilisation d'AOD (anti-Xa) diminue le risque de dégradation de la fonction rénale chez les patients souffrant de FA par rapport aux AVK.



N. LELLOUCHE, S. ROUFFIAC

Unité de rythmologie, Service de Cardiologie,
CHU Henri Mondor, CRÉTEIL.

Depuis un peu plus d'une décennie, les anticoagulants oraux directs (AOD) sont utilisés en alternative aux antivitamines K (AVK) dans le cadre de la prévention thromboembolique au cours de la fibrillation atriale (FA) chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Les AOD sont désormais davantage prescrits que les AVK du fait de leur facilité de prescription et de suivi. On utilise actuellement en France 3 AOD :

- un antithrombine : le dabigatran ;
- deux anti-Xa : l'apixaban et le rivaroxaban.

Ces traitements sont utilisés par voie orale, en 1 prise pour le rivaroxaban et en 2 prises pour le dabigatran et l'apixaban [1-3]. La demi-vie de ces produits est comprise entre 8 et 12 h (plus courte que les AVK), ce qui facilite leur utilisation en pratique courante. Enfin, un avantage majeur de ces produits est l'absence de nécessité de suivi par des tests d'hémostase dans le cadre du traitement courant.

La stratification du risque thromboembolique au cours de la FA est évaluée par

le calcul du score de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ [4]. Ce score tient compte de la plupart des comorbidités cardiovasculaires qui sont elles-mêmes associées à la survenue d'une insuffisance rénale (**tableau I**). Le risque hémorragique lié au traitement par AOD est évalué par le score de HAS-BLED (**tableau II**) qui inclut la présence d'une insuffisance rénale (IR). De plus, la fonction rénale est un critère rentrant dans les contre-indications de la prescription de ces produits et important pour une éventuelle adaptation de dose.

Enfin, des données scientifiques récentes montrent que les AOD pourraient avoir un effet favorable sur la fonction rénale elle-même, notamment en comparaison des AVK qui, eux, peuvent avoir un effet délétère sur cette fonction.

■ Adaptation de dose d'AOD et insuffisance rénale

Les posologies des AOD au cours de la FA sont présentées dans le **tableau III**.

Revue générale

Facteur de risque	Score	Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	Patients (n = 7329)	Taux d'AVC ajusté (%/an)
C : insuffisance cardiaque congestive/dysfonction ventriculaire gauche	1	0	1	0,0
H : hypertension artérielle	1	1	422	1,3
A : âge ≥ 75 ans	2	2	1 230	2,2
D : diabète	1	3	1 730	3,2
S : AVC/accident ischémique transitoire/thromboembolie artérielle	2	4	1 718	4,0
V : maladie vasculaire (ATCD d'infarctus du myocarde, maladie artérielle périphérique ou plaque aortique)	1	5	1 159	6,7
A : âge 65-74 ans	1	6	679	9,8
S : sexe (féminin)	1	7	294	9,6
		8	82	6,7
		9	14	15,2

Tableau I : Items rentrant dans le score de CHA₂DS₂-VASc ainsi que l'incidence annuelle thromboembolique (AVC ou embolie artérielle systémique) correspondante.

	Caractéristiques cliniques	Points attribués	Score	Hémorragies 100 pts/ an
H	Hypertension (PAS > 160 mmHg)*	1	0	1,13
A	Insuffisance rénale** ou hépatique***	1 ou 2	1	1,02
S	AVC	1	2	1,88
B	Hémorragie****	1	3	3,74
L	INR labiles	1	4	8,70
E	Âge > 65 ans	1	Risque hémorragique	
D	Alcool ou autres médicaments*****	1 ou 2		

* PAS > 160 mmHg; ** Créatinine > 200 µmol/L; *** Bilirubine > 2 x la normale avec ASAT/ALAT > 3 x la normale; **** Antécédent d'hémorragie ou prédisposition aux saignements; ***** Fait référence aux autres antithrombotiques ou aux AINS.

Tableau II : Items rentrant dans le score de HAS-BLED ainsi que l'incidence annuelle d'hémorragie majeure correspondante.

FA	Dabigatran BID	Apixaban BID	Rivaroxaban OD
Élimination rénale	80 %	27 %	33 %
Réduction de dose	Cockcroft 30-49 mL/mn OU Âge ≥ 80 ans OU Vérapamil	Cl creat 15-29 mL/min OU Si 2 des critères suivants : ● creat sérique ≥ 133 µmol/L ● âge ≥ 80 ans ● poids ≤ 60 kg	Cockcroft 15-49 mL/min
IR légère (Cockcroft 50-80 mL/min)	150 mg x 2	5 mg x 2	20 mg x 1
IR modérée (Cockcroft 30-49 mL/min)	110 mg prudence		15 mg prudence
IR sévère (15-29 mL/min)	Contre-indiqué	2,5 mg x 2 prudence	15 mg prudence
Contre-indication	Si cl creat < 30 mL/min	Si cl creat < 15 mL/min	Si cl creat < 15 mL/min

Tableau III : Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des 3 AOD au cours du traitement de la fibrillation atriale avec critères d'adaptation de doses. BID: 2 x jour; OD: 1 x jour; Cl creat: clairance de la créatinine.

Il est important de bien connaître les modifications de dosage, notamment en rapport avec une anomalie de la fonction rénale. Il est donc possible de prescrire du dabigatran jusqu'à une clairance de la créatinine (calculée selon la formule de Gault et Cockcroft) de 30 mL/min. Pour le rivaroxaban et l'apixaban, la prescription est possible au-dessus de 15 mL/min.

Cependant, les données concernant la tolérance et l'efficacité des AOD chez les insuffisants rénaux, notamment en cas d'IR sévère, sont peu importantes. Plusieurs études sont en cours et certaines déjà publiées montrent que les AOD sont efficaces et entraînent moins d'hémorragies que les AVK dans cette population. Par ailleurs, des études sont en cours chez l'IR sévère (clairance [Cl] de la créatinine < 15 mL/min) et les patients dialysés pour évaluer quelle est la meilleure stratégie anticoagulante entre AOD (rivaroxaban ou apixaban) ou AVK, ou absence de traitement anticoagulant.

Enfin, la fonction rénale doit être surveillée régulièrement chez les patients sous AOD : 1 à 2 fois par an en général ou plus fréquemment si le patient est insuffisant rénal connu (la règle est de calculer la clairance de la créatinine selon la formule de Gault et Cockcroft puis de la diviser par 10 pour obtenir l'espacement en mois entre 2 dosages de fonction rénale) ou en cas de situation médicale aiguë (infection, diarrhée, hospitalisation...) [5].

Les données de vie réelle concernant l'utilisation des AOD ont montré que les "faibles doses d'AOD" étaient beaucoup plus utilisées dans la vie réelle que dans les études de phase III pour chacun des produits. Il faut noter ici que la faible dose de dabigatran de 110 mg x 2 n'est pas vraiment une faible dose puisqu'elle peut être utilisée chez des patients sans insuffisance rénale et que la faible dose de dabigatran de 75 mg x 2/j n'est pas utilisée en France. Concernant l'apixaban et le rivaroxaban, les taux de faible dose utilisés dans les essais de phase III étaient de 1,6 % et

20,7 % respectivement. Cependant, plusieurs registres de vraie vie ont retrouvé pour l'apixaban et le rivaroxaban des taux de prescription de faible dose d'environ 30-40 % pour le rivaroxaban et même jusqu'à 50 % pour l'apixaban [6].

Par ailleurs, l'impact clinique de l'utilisation d'une faible dose d'AOD (apixaban ou rivaroxaban) a été évalué dans plusieurs registres dont certains ont retrouvé un surrisque d'AVC chez les patients traités par apixaban, ce qui n'était pas retrouvé avec le rivaroxaban [7]. La difficulté d'interprétation de ces registres, outre les restrictions méthodologiques inhérentes à ce type d'étude, est l'absence de renseignements précis concernant le caractère approprié ou non de l'utilisation de la faible dose d'AOD. Cependant Yao *et al.* [8] ont montré que, lorsque l'apixaban était utilisé à une faible dose de manière inappropriée, le risque d'AVC était multiplié par 5, ce qui n'a pas été retrouvé avec le rivaroxaban.

L'explication de la différence potentielle d'impact de la faible dose entre ces deux produits n'est pas clairement élucidée. Plusieurs hypothèses ont été émises : baisse de 50 % pour la faible dose d'apixaban *versus* 25 % pour le rivaroxaban, différence de PK/PD (pharmacocinétique/pharmacodynamique) entre une monoprise ou une double prise quotidienne...

POINTS FORTS

- L'insuffisance rénale représente un facteur de risque thromboembolique et hémorragique au cours de la fibrillation atriale (FA).
- Le respect des RCP de chaque AOD est important, notamment pour l'adaptation du dosage du produit en fonction de la clairance de créatinine, calculée selon la formule de Gault et Cockcroft.
- L'utilisation de faibles doses d'AOD de manière inappropriée peut conduire à un surrisque d'AVC (surtout avec l'apixaban).
- Les AOD (anti-Xa) ont un effet favorable sur la fonction rénale par rapport aux AVK au cours de la FA.

Compte tenu de l'ensemble de ces données, il est important de bien suivre les résumés des caractéristiques (RCP) de chaque AOD pour l'adaptation de dose selon la fonction rénale du patient afin d'avoir la meilleure prévention thromboembolique et de réduire au maximum le risque hémorragique.

Effet des traitements anticoagulants sur la fonction rénale

Des données récentes ont évalué l'impact du traitement anticoagulant sur la fonction rénale elle-même. Ainsi, les AVK ont montré un effet néphrotoxique avec plusieurs mécanismes évoqués :

>>> La vitamine K intervient sur la carboxylation de la MGP (protéine matrix G1) qui inhibe le processus de calcification vasculaire. Les AVK ont donc potentiellement un effet délétère sur les vaisseaux et la microcirculation, notamment au niveau du rein [9].

>>> Par ailleurs, des néphropathies immunoallergiques aiguë et chronique ont été décrites avec l'utilisation des AVK et particulièrement de la fluindione. Cela a conduit la HAS à contre-indiquer la prescription de fluindione en instauration de traitement anticoagulant depuis décembre 2018.

Revue générale

>>> Enfin, les AVK sont associés à une variabilité importante de l'effet anticoagulant, ce qui peut aboutir à des phases d'hyper- ou d'hypocoagulabilité. Ces variations peuvent conduire à des phénomènes de microthrombose (en cas d'hypocoagulabilité) ou de microsaignement (en cas d'hypercoagulabilité) dans certains organes, notamment le rein, aggravant potentiellement la fonction rénale.

Plusieurs registres prospectifs ont évalué l'effet des AOD, spécialement l'apixaban et le rivaroxaban, par rapport aux AVK sur la dégradation de la fonction rénale [10, 11]. Ces études ont montré une réduction significative du taux d'insuffisance rénale aiguë ou d'aggravation de la fonction rénale, notamment une évolution vers une IR terminale ou le recours à la dialyse chez les patients traités par AOD versus AVK. Ces résultats, qui nécessitent d'être confirmés par d'autres études, sont en faveur de l'utilisation des AOD au cours de la FA dans le cadre de la préservation de la fonction rénale.

Conclusion

Les AOD sont utilisés en première intention dans la prévention thromboembolique au cours de la FA. Pour utiliser ces produits en pratique courante (notamment l'adaptation de dose ou les contre-indications), il convient de respecter les RCP de chacun d'eux. En

cas de sous-dosage inapproprié, il existe un surrisque d'AVC (en particulier pour l'apixaban). Enfin, les AOD (anti-Xa) ont un effet favorable sur la fonction rénale par rapport aux AVK.

BIBLIOGRAPHIE

1. GRANGER CB, ALEXANDER JH, McMURRAY JJ *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:981-992.
2. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;361:1139-1151.
3. PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:883-891.
4. HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2021;42:373-498.
5. STEFFEL J, HEIDBUCHEL H. 'Ten Commandments' of the EHRA Guide for the Use of NOACs in AF. *Eur Heart J*, 2018; 39:1322.
6. WU X, HU L, LIU J *et al.* Off-Label Underdosing or Overdosing of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial

Fibrillation: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*, 2021;8:724301.

7. NIELSEN PB, SKJØTH F, SØGAARD M *et al.* Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*, 2017;356:j510.
8. YAO X, SHAH ND, SANGARALINGHAM LR *et al.* Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:2779-2790.
9. VAN GORP RH, SCHURGERS LJ. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*, 2015;7:9538-9557.
10. BONNEMEIER H, HUELSEBECK M, KLOSS S. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus a vitamin K antagonist in patients with renal impairment treated for non-valvular atrial fibrillation in Germany - A retrospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019;23:100367.
11. COLEMAN CI, KREUTZ R, SOOD N *et al.* Rivaroxaban's Impact on Renal Decline in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A US MarketScan Claims Database Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019;25:1076029619868535.

N. Lellouche a déclaré des liens d'intérêts avec Bayer et BMS-Pfizer (présentations orales et boards).

S. Rouffiac a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.