

## Utilisation des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) en fonction de la présence d'une insuffisance rénale dans le cadre de la fibrillation auriculaire non valvulaire

Exposé pour l'Enseignement Post-Universitaire du 16/12/2014

Prof. J-M Krzesinski

La présence d'une maladie rénale chronique (MRC) double le risque spontané d'embolie cérébro-vasculaire mais aussi de saignement sous anti-vitamine K.

L'arrivée des NACO apporte-t-elle un bénéfice pour ce qui est de ces 2 risques?

Actuellement sont utilisés trois nouveaux anticoagulants : le dabigatran (Pradaxa®) inhibiteur de thrombine, le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) inhibiteurs du facteur Xa.

La clairance rénale de ces molécules est un peu différente. Le dabigatran est éliminé pour 80% par les reins, pour les deux autres molécules, seulement 30% se retrouvent au niveau de l'urine.

Ces trois molécules s'accumulent si présence concomitante de certains médicaments inhibant la glycoprotéine P (vérapamil, amiodarone) et, pour le rivaroxaban et l'apixaban, si présence de médicaments inhibant le cytochrome P450 CYP3A4 (à l'inverse, des inducteurs de ces enzymes diminueront l'effet anticoagulant). Plusieurs études ont inclus des patients avec MRC dont la filtration glomérulaire (GFR) était supérieure à 25 ml/min dans l'étude avec l'apixaban et à 30 ml/min dans les études avec le dabigatran et le rivaroxaban. Elles ont montré un bénéfice par rapport à la warfarine quant à ces 2 risques (embolique et hémorragique) L'utilisation de ces NACO pour des GFR en dessous de 30 ml/min, bien que proposée par certains, reste quand à elle potentiellement hasardeuse.

Lorsqu'on se trouve en présence d'un patient en fibrillation auriculaire, on peut donc, s'il y a indication à prescrire un anticoagulant oral, utiliser le classique anti-vitamine K si le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est égal ou supérieur à 2 avec une cible d'INR entre 2 et 2,5 avec des contrôles de l'INR répétés 3 fois/semaine le premier mois lorsqu'il y a une diminution de filtration glomérulaire et après, dans le traitement chronique, un contrôle tous les 15 jours est conseillé.

Par contre, si on recourt aux NACO, actuellement il est prudent de les réserver aux sujets dont la GFR est supérieure à 30 ml/min pour le dabigatran et le rivaroxaban, et supérieure à 25 ml/min pour l'apixaban. Il convient de contrôler régulièrement la GFR, particulièrement lorsqu'une situation aiguë interfère avec l'état de santé du patient (déshydratation, phénomène infectieux, application d'un néphrotoxique comme les anti-inflammatoires ou les produits de contraste iodés) et de réduire voire de mettre en attente ces NACO si fléchissement de la fonction rénale.

En ce qui concerne l'adaptation posologique en dehors de la MRC, le dabigatran est proposé à 110 mg 2 fois/jour pour les sujets de plus de 80 ans ou lors de l'administration concomitante avec le Vérapamil. Le rivaroxaban est conseillé à 15 mg/jour en une prise si on se trouve en présence d'une GFR entre 15 et 29 ml/min et l'apixaban est proposé à 2,5 mg, 2 fois/jour lorsque la GFR est entre 15 et 29 ml/min ou que le patient a plus de 80 ans ou encore un poids corporel < 60 kg.

Rappelons qu'en dessous de 15 ml/min ces molécules sont contre-indiquées actuellement.

**En conclusion**, il est important d'estimer la filtration glomérulaire avant de prescrire les NACO (MDRD).

Si la GFR est en dessous de 15 ml/min, il y a une contre-indication formelle à leur utilisation en raison d'un risque d'accumulation et donc de saignement majeur.

Si la GFR est entre 15 et 30 ml/min, il faut être très prudent, avec réduction des doses et suivi de la GFR tous les 3 mois, plus souvent si un événement aigu interfère.

En cas de GFR entre 30 et 50 ml/min un contrôle de la GFR tous les 6 mois est suffisant si la situation semble rester stable.

Rappelons qu'en greffe d'organe, les NACO ne sont pas recommandés en raison d'interférence médicamenteuse dangereuse pour le rein et/ou le patient. Il en est de même si atteinte hépatique sévère.