

## Nouveaux Anticoagulants oraux et Insuffisance Rénale

Les nouveaux anticoagulants ou AOD (anticoagulants Oraux Directs) sont indiqués à la fois de la prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) et dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques (ES) liés à la FANV. La plupart des études d'efficacité/tolérance des AOD ont exclu les patients IRC dialysés ou non. Les AOD peuvent être séparés en deux grandes classes, en fonction de leur mécanisme d'action : les inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran), et les inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban). A ce jour, en France, l'apixaban ne possède une indication que dans la prévention des ETEVE.

Le Dabigatran est indiqué dans la prévention des ETEVE et des AVC/ES liés à la FANV. Il est très peu métabolisé et est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée [1]. Chez les patients présentant un débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieur à 50 ml/min, la demi-vie d'élimination du médicament n'est pas significativement différente de celle retrouvée chez le patient normo-rénal [2,3]. Dans une étude de pharmacocinétique (PK) réalisée chez des patients présentant divers degrés d'IR, l'exposition systémique au dabigatran a été environ 6 fois plus élevée et la demi-vie d'élimination environ 2 fois plus longue chez les sujets ayant une IR de stade 3 et 4 versus des sujets non IR. En effet, il existe des cas rapportant des hémorragies digestives liées à la prise de dabigatran à la posologie de 150 mg toutes les 12 heures chez des patients IR de stade 3 [4,5]. Par conséquent, chez les patients dont le DFG est compris entre 30 et 50 ml/min, il est nécessaire de réduire la dose de 50% dans l'indication de prévention des ETEVE [2,3] (cf tableau 1). Dans l'indication de prévention des AVC/ES liés à la FANV, les patients IR étant considérés à risque élevé de saignement, une réduction de la dose à 220 mg (2 x 110mg/jour), devrait être envisagée. L'étude RE-LY, a par ailleurs démontré la non-infériorité du dabigatran à la dose de 110 mg toutes les 12 heures versus warfarine sur des critères de survenue d'AVC et d'hémorragies majeures. Néanmoins, à la dose de 150 mg toutes les 12 heures, une réduction de la survenue des saignements versus warfarine a été observée [6]. Chez le patient IR dont le DFG est inférieur à 30 ml/min, une étude utilisant des modèles PK a montré une diminution de la clairance du dabigatran d'un facteur 7. Les auteurs de cette étude ont proposé la dose de 75 mg deux fois par jour chez ces patients, dans l'indication de prévention des AVC/ES liés à la FANV. Selon les simulations, cette posologie permettrait l'obtention de valeurs de Cmax acceptables [7]. De plus, dans l'étude RE-LY [6], une relation non linéaire entre la clairance du médicament et le DFG a été établie : l'AUC augmente de 11% et de 50% chez des patients présentant respectivement une dégradation de leur fonction rénale de 100 à 80 ml/min et de 50 à 30 ml/min. Dans cette étude, la posologie de 75 mg 2 fois par jour permettrait une AUC convenable chez les patients présentant un DFG compris entre 15 et 30 ml/min, avec toutefois, des concentrations plasmatiques trop élevées chez les patients ayant tout juste 15 ml/min. De plus, le RCP américain a repris ces recommandations [8,9]. Il n'existe à notre connaissance aucune donnée ni aucune recommandation chez le patient dont le DFG est inférieur à 15 ml/min et chez le patient HD. Toutefois, le dabigatran est dialysable [10-12].

Tableau 1 : Adaptation posologique du Dabigatran

DFG (ml/min)	DABIGATRAN	
	Prévention ETEVE	Prévention AVC/ES
>50	220 mg (2x110 mg) en 1 prise par jour (UE) 150 mg toutes les 12h (USA)	150 mg toutes les 12 h ou 110 mg toutes les 12 h
30-50	150 mg (2x75 mg) en 1 prise par jour	150 mg toutes les 12 h ou 110 mg toutes les 12 h
15-29	ND	2x75 mg (USA) (Contre-indiqué UE)
<15 et HD	ND	ND

Le Rivaroxaban est indiqué dans la prévention des ETEVE et des AVC/ES liés à la FANV et également dans le traitement des TVP. Il est rapidement absorbé après administration orale. Au total, 66% de la dose administrée est retrouvée dans les urines et 36% sous forme inchangée [13]. Dans une étude de PK du rivaroxaban menée chez des patients présentant divers degrés d'IR, des augmentations de facteurs 1,4, 1,5 et 1,6 de l'exposition

systémique au rivaroxaban ont été observées chez des patients présentant respectivement une insuffisance rénale de stade 2, 3 et 4, sans conséquences cliniques, selon les auteurs. Une augmentation significative des effets pharmacodynamiques (temps de prothrombine et activité anti-Facteur Xa) a également été observée dans cette étude [14]. Toutefois, dans l'étude de phase III, RECORD, les auteurs ont montré l'absence d'influence de l'IR, quel que soit le stade, sur la PK du rivaroxaban dans l'indication de prévention des ETEVE dans le cadre de chirurgie orthopédique (prothèse de hanche, prothèse de genou) [15]. En revanche, chez les patients IR ayant une TVP, deux études de phase II ont montré une influence significative de l'IR sur la PK du rivaroxaban. Selon ces études, une dose de 15 mg/jour permettait d'obtenir une AUC et une Cmax similaires à celles retrouvées chez le patient normorénal après une dose de 20 mg/jour [16]. Il est donc nécessaire d'adapter la posologie du médicament chez le patient insuffisant rénal présentant une TVP ou atteints de FANV [17] (cf. tableau 2). De même, dans l'étude de Phase III ROCKET-AF, qui comparait le rivaroxaban à la warfarine dans la prévention des AVC, chez les patients présentant un DFG compris entre 30 et 49 ml/min, la dose administrée était abaissée à 15 mg/jour [18]. Néanmoins, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients IR à moins de 30 ml/min [19,20]. Dans l'indication de prévention des AVC/ES liés à la FANV, une posologie de 15 mg/jour est recommandée chez les patients dont le DFG est compris entre 15 et 50 ml/min [18,19]. Dans cette indication le rivaroxaban devrait être évité chez les patients dont le DFG est inférieur à 15 ml/min [19].

Tableau 2 : Adaptation posologique du Rivaroxaban

DFG (ml/min)	RIVAROXABAN		
	Prévention ETEVE	Prévention AVC/ES	Traitement TVP
>50	10 mg/j	20 mg/j	30 mg/j J1-J21 puis 20 mg/j
30-50	10 mg/j	15 mg/j	ND J1-J21 puis 15 mg/jour
15-29	ND	ND	ND
<15 et HD	ND	ND	ND

L'Apixaban est uniquement indiqué à ce jour en France dans la prévention des ETEVE. Il est faiblement métabolisé par le foie en un métabolite inactif majeur le O-déméthyl apixaban. L'apixaban est majoritairement éliminé par voie biliaire (47-56%) mais a également une excrétion rénale non négligeable (25-29%). Environ 80% de la part d'apixaban retrouvée dans les urines est sous forme inchangée [21]. L'apixaban est substrat de la P-gp et est métabolisé principalement par le CYP 450 3A4, ce qui lui confère un potentiel risque d'interaction médicamenteuse. Dans une étude de tolérance de l'apixaban, la clairance rénale et l'exposition au médicament chez des sujets IRC (DFG de 30 à 60 ml/min), était respectivement 40% plus faible et 43% plus importante que chez les patients normorénaux [22]. Néanmoins, les auteurs concluent qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'apixaban chez les patients insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/min du fait d'un index thérapeutique large de l'apixaban [22]. Une étude d'efficacité et de tolérance de l'apixaban a confirmé cette conclusion chez 1697 patients IRC de stade 3 [23]. De plus, le RCP de l'apixaban préconise de ne pas adapter les doses chez le patient insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min [24]. Toutefois, dans les études AVERROES [25] et ARISTOTLE [26], comparant l'apixaban à, respectivement, l'aspirine et la warfarine dans la prévention des AVC/ES chez des patients en FANV, les patients insuffisants rénaux inclus recevaient une dose réduite de 50% d'apixaban soit 2,5 mg toutes les 12 heures s'ils remplissaient 2 des 3 critères suivants : créatininémie  $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ ; âge  $\geq 80$  ans;  $< 60$  kg. Dans ces 2 études, une supériorité d'efficacité et de tolérance ont été rapportées chez patients. Aucune recommandation précise n'est encore disponible à ce jour, de plus, chez les patients IR dont le DFG  $< 30$  ml/min, l'apixaban est déconseillé [24].

Le 05 Janvier 2013, Dr Sarah Zimmer-Rapuch

[1] Stangier J. Clin Pharmacokinetic 2008 ; [2] Rosenthal N et al. Arch Cardiovasc Dis 2009 ; [3] Tran A et al. Cardiol Rev 2011 ; [4] Fellows SE et al. J Emerg Med. 2012 ; [5] Wychowski MK et al. Ann Pharmacother. 2012 ; [6] Hariharan S et al. J Clin Pharmacol 2012 ; [7] Liesenfeld KH, et al. J Thromb Haemost 2011 ; [8] Product Information: PRADAXA(R) 2012 ; [9] Poulsen BK et al. Drugs 2012 ; [10] Stangier J et al. Clin Pharmacokinetic 2010 ; [11] Wanek MR et al. Ann Pharmacother 2012 ; [12] Harinstein LM et al. J Pharm Pract 2012 ; [13] Weinz C et al. Drug Metab Dispos 2009 ; [14] Kubitz D et al. Br J Clin Pharmacol 2010 ; [15] Bauer KA et al. Blood 2008 ; [16] Mueck W et al. Clin Pharmacokinetic 2011 ; [17] Samama MM. Drugs Aging 2011 ; [18] Fox KA et al. Eur Heart J. 2011 ; [19] Vande Griend JP et al. Am J Geriatr Pharmacother 2012 ; [20] Harder S. J Clin Pharmacol 2012 ; [21] Raghavan N et al. Drug Metab Dispos. 2009 ; [22] Leil TA et al. Clin Pharmacol Ther 2010 ; [23] Eikelboom JW et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012 ; [24] Vidal@ Apixaban Eliquis@ ; [25] Connolly SJ et al. N Engl J Med 2011 ; [26] Granger CB et al. N Engl J Med 2011.