

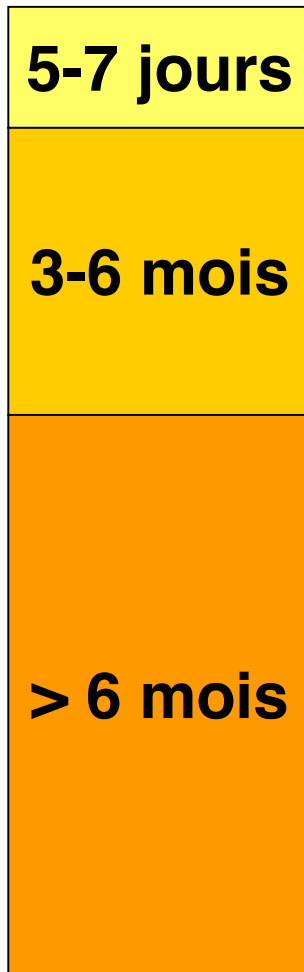
# Anticoagulation et insuffisance rénale

**Françoise Boehlen**  
**Unité d'hémostase**  
**HUG**

**Colloque de néphrologie – HUG – 18 juin 2010**

# Anticoagulation et MTEV

---



Phase aiguë



Phase intermédiaire

~~Long terme~~

## **HNF, HBPM, fondaparinux**

**HNF (Héparine® , Liquémine® , Calciparine®)**

**HBPM (Fraxiparine/forte® , Clexane® , Fragmin®)**

**Fondaparinux (Arixtra®)**

# Choix aux HUG – traitement de la MTEV

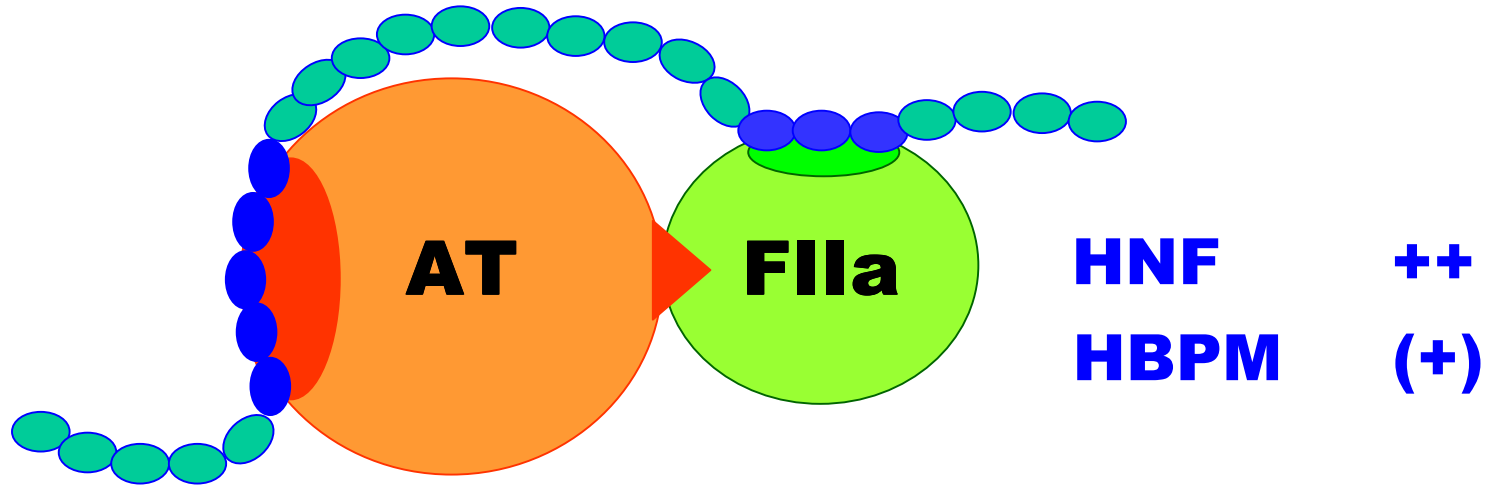
---



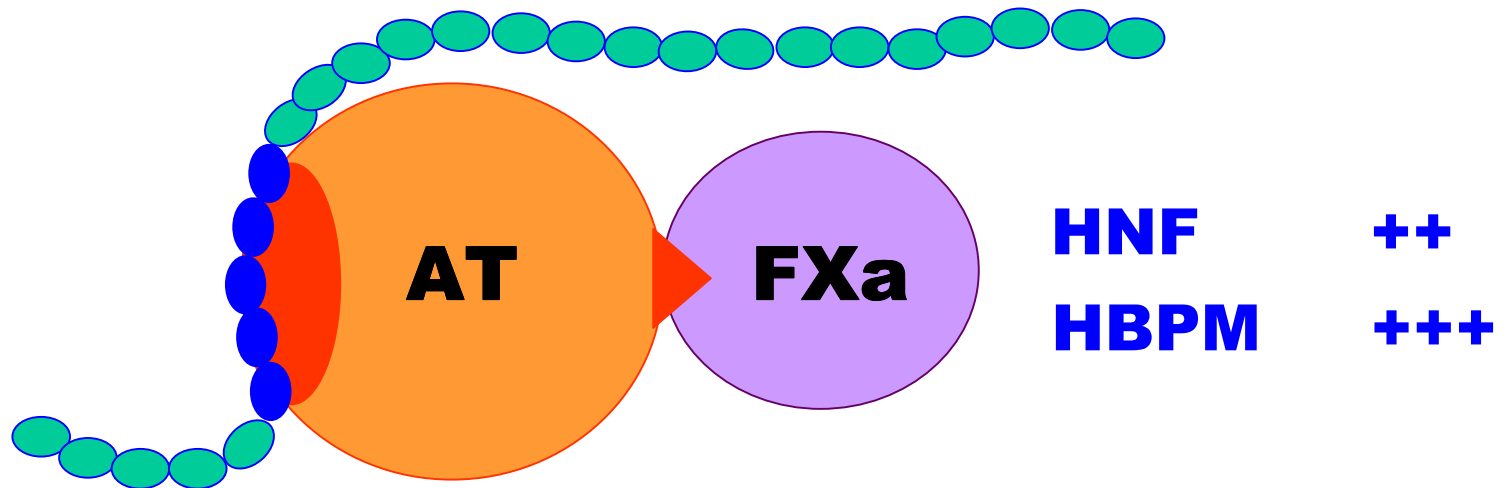
Premier choix	Alternative 1	Alternative 2
<b>Fondaparinux</b> 1 x 5-10 mg/j sc	<b>Enoxaparine</b> 2 x 1 mg/kg/j sc	<b>HNF</b> perfusion IV
	<b>A préférer</b> Modulation 2x/j Grossesse	<b>A préférer</b> Modulation illimitée IR sévère

**H  
E  
P  
A  
R  
I  
N  
E  
S**

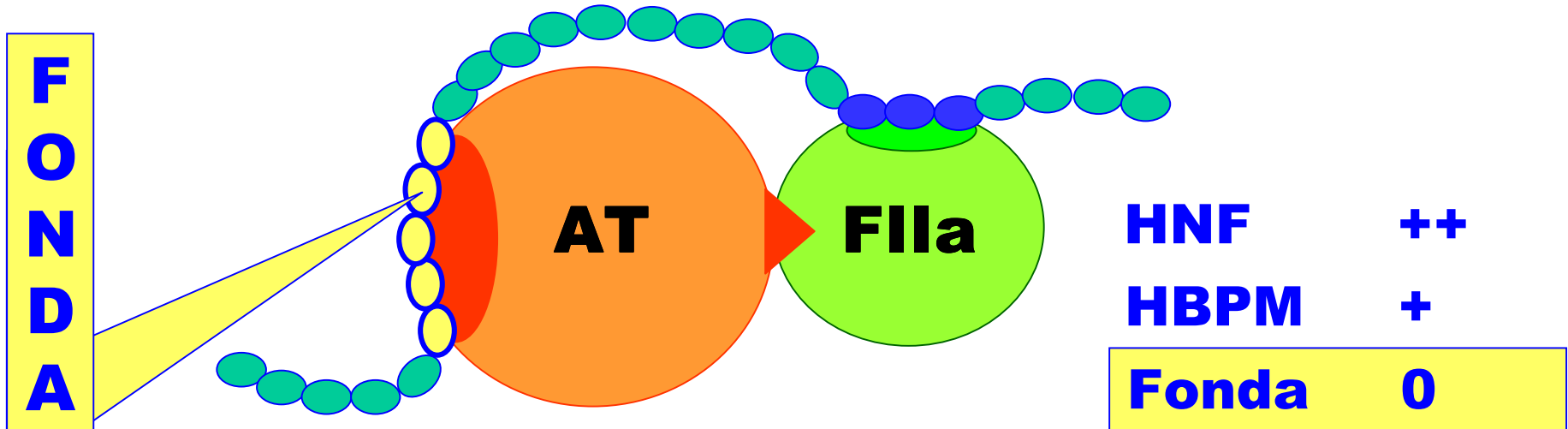
**Activité anti-IIa → au moins 18 saccharides**



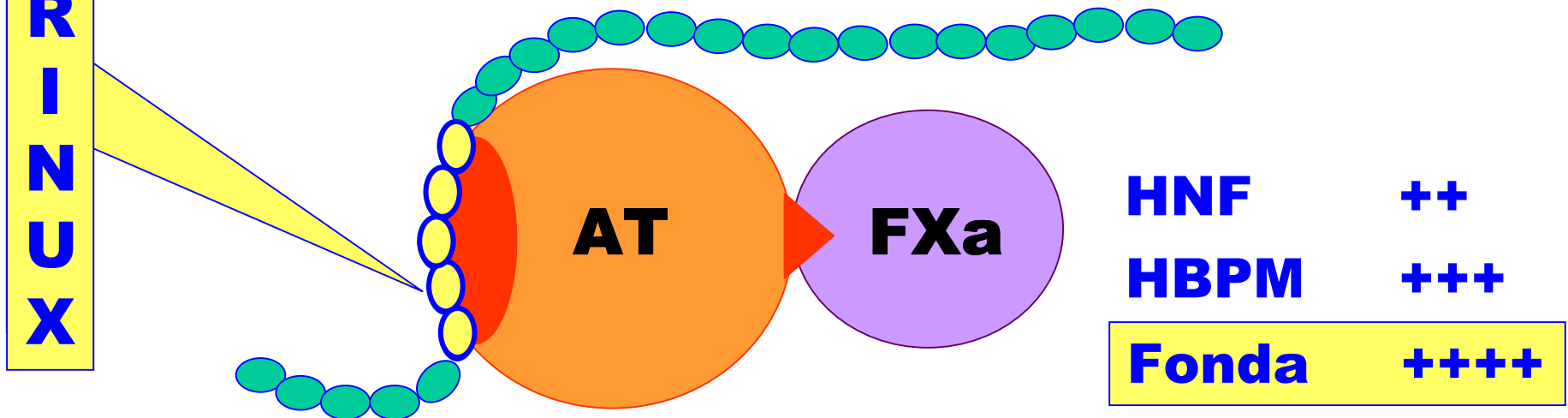
**Activité anti-Xa → au moins 5 saccharides**



**Activité anti-IIa → au moins 18 saccharides**



**Activité anti-Xa → au moins 5 saccharides**



# HBPM vs HNF

---

	HBPM	HNF
<b>Biodisponibilité</b>	++	(+)
<b>Maniement</b>	Facile (ambulatoire)	Pas toujours aisé (milieu hospitalier)
<b>Administration</b>	SC	IV (SC)
<b>Surveillance biologique</b>	(+)	+++
<b>TIH</b>	(+)	+
<b>1/2 vie</b>	Variable (dose, IR)	Courte si IV
<b>Utilisation si IR</b>	Non (adapter doses)	Oui
<b>Antidote</b>	Non	Protamine

# Fondaparinux (Arixtra®)

---

- **Pentasaccharide synthétique**
- **Inhibiteur indirect du FXa**
- **Excellente biodisponibilité après injection **sc** (100%)**
- **Action rapide** (concentrations plasmatiques maximales atteintes après env. 2h)
- **1/2 vie d'élimination entre 13-21h**
- **Excrétion rénale sous forme inchangée**
- **Pas de thrombopénie...**

# Fondaparinux en pratique (Compendium)

---

## □ Doses thérapeutiques

- 1x/j sous-cutané en fonction du poids

< 50 kg	5 mg/j
---------	--------

50-100 kg	7,5 mg/j
-----------	----------

> 100 kg	10 mg/j
----------	---------

- Contre-indiqué si ClCr < 30 ml/mn

## □ Doses prophylactiques

- 1x/j sous-cutané selon la fonction rénale

ClCr ≥ 30 ml/mn	2,5 mg/j
-----------------	----------

ClCr 20-30 ml/mn	1,5 mg/j ou 2,5 mg 1j/2
------------------	-------------------------

- Contre-indiqué si ClCr < 20 ml/mn

# IR – Recommandations HUG

---

## □ Doses thérapeutiques

- ClCr 15-30 ml/mn
  - Enoxaparine 1 mg/kg 1x/j (ou 2 x 0,5 mg/kg/j)
  - Monitoring anti-Xa après 2 injections
- ClCr < 15 ml/mn
  - HNF

## □ Prophylaxie

- ClCr 15-30 ml/mn
  - Enoxaparine 20 mg/j
- ClCr < 15 ml/mn
  - HNF

# HBPM et IR

---

- **Revue systématique et méta-analyse de 12 études** (4971 patients) : analyse du risque d'hémorragie majeure si ClCr < ou  $\geq$  30 ml/mn
  - Analyse globale
    - ✓ 5,0% vs 2,4%; OR 2,25 (1,19-4,27)
  - Groupe sous enoxaparine à doses thérapeutiques
    - ✓ 8,3% vs 2,4%; OR 3,88 (1,78-8,45)
  - Après ajustement des doses d'enoxyaparine (ft rénale et/ou activité anti-Xa)
    - ✓ 0,9% vs 1,9%; OR 0,58 (0,09-3,78)

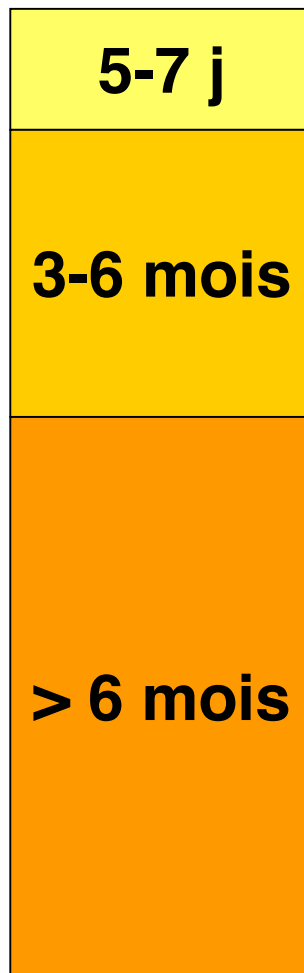
# Remarques

---

- **Pas de fondaparinux si IR sévère**
  - 1/2 vie longue
  - Problème du dosage de l'activité anti-Xa et intervalles thérapeutique mal définis
- **Accumulation possible de l'HNF si IR sévère**
  - 1/2 vie de l'HNF varie selon la dose et la ft rénale
  - Suivi indispensable (PTT, activité anti-Xa)
- **Calcul de la ClCr par Cockcroft / MDRD ?**
  - Problème personnes âgées
  - Cas d'accumulation avec MDRD

# Anticoagulation et MTEV

---



Phase aiguë

Phase intermédiaire



~~Long terme~~

## **Anti-vitamines K**

**Acénocoumarol (Sintrom®)**

**Phenprocoumone (Marcoumar®)**

**Warfarine, fluindione (pas sur le marché Suisse)**

# AVK – Problèmes

---

- **Fenêtre thérapeutique étroite**
- **Action retardée**
- **Influence de facteurs génétiques**
  - Métabolisation du Sintrom® par CYP2C9 (3A4, 2C19)
  - Rôle clé de l'enzyme VKORC1
- **Influence de facteurs somatiques**
  - Malnutrition, troubles du transit, apport en vit. K
  - Insuffisance hépatique, etc.
- **Interactions médicamenteuses (cave alcool...)**

# AVK – IR

---

- **Métabolisation hépatique**
- **Excrétion sous forme inactive (selles et urines)**
- **Forte liaison aux protéines plasmatiques (albumine)**
  - Hypoalbuminémie fréquente en cas d'IR
  - Doses nécessaires souvent plus faibles
  - Suivi plus fréquent de l'INR

# Anticoagulation au long cours

---

- **1,5% de la population suisse sous AVK**
- **2-3% d'hémorragies majeures par an sous AVK**
  - 8% chez patients âgés dans certaines études
- **En France**
  - 17'000 hospitalisations par an pour accidents hémorragiques dus aux AVK
  - 1<sup>er</sup> rang des accidents iatrogènes

# AVK – risque hémorragique

Scores pour prédire le risque d'hémorragie majeure sous AVK

	$\beta$	Odds ratio (95% CI)	P-value	Points
Recent major bleeding	0.996	2.7 (1.6–4.6)	<0.001	2
Creatinine levels >1.2 mg/dl	0.761	2.1 (1.7–2.8)	<0.001	1.5
Anemia	0.739	2.1 (1.7–2.7)	<0.001	1.5
Cancer	0.553	1.7 (1.4–2.2)	<0.001	1
Clinically overt PE	0.545	1.7 (1.4–2.2)	<0.001	1
Age >75 years	0.504	1.7 (1.3–2.1)	<0.001	1

PE, pulmonary embolism; CI, confidence intervals.

Outpatient Bleeding Risk Index (1 point for each of the following):

- (1) 65 years or older
- (2) History of GI tract bleeding
- (3) History of stroke
- (4) One or more comorbid conditions (recent myocardial infarction, anemia [hematocrit, 30%], **renal impairment [creatinine level, 1.5 mg/dL {133  $\mu$ mol/L}]**, or diabetes mellitus).

# Risque thrombotique et hémorragique

---

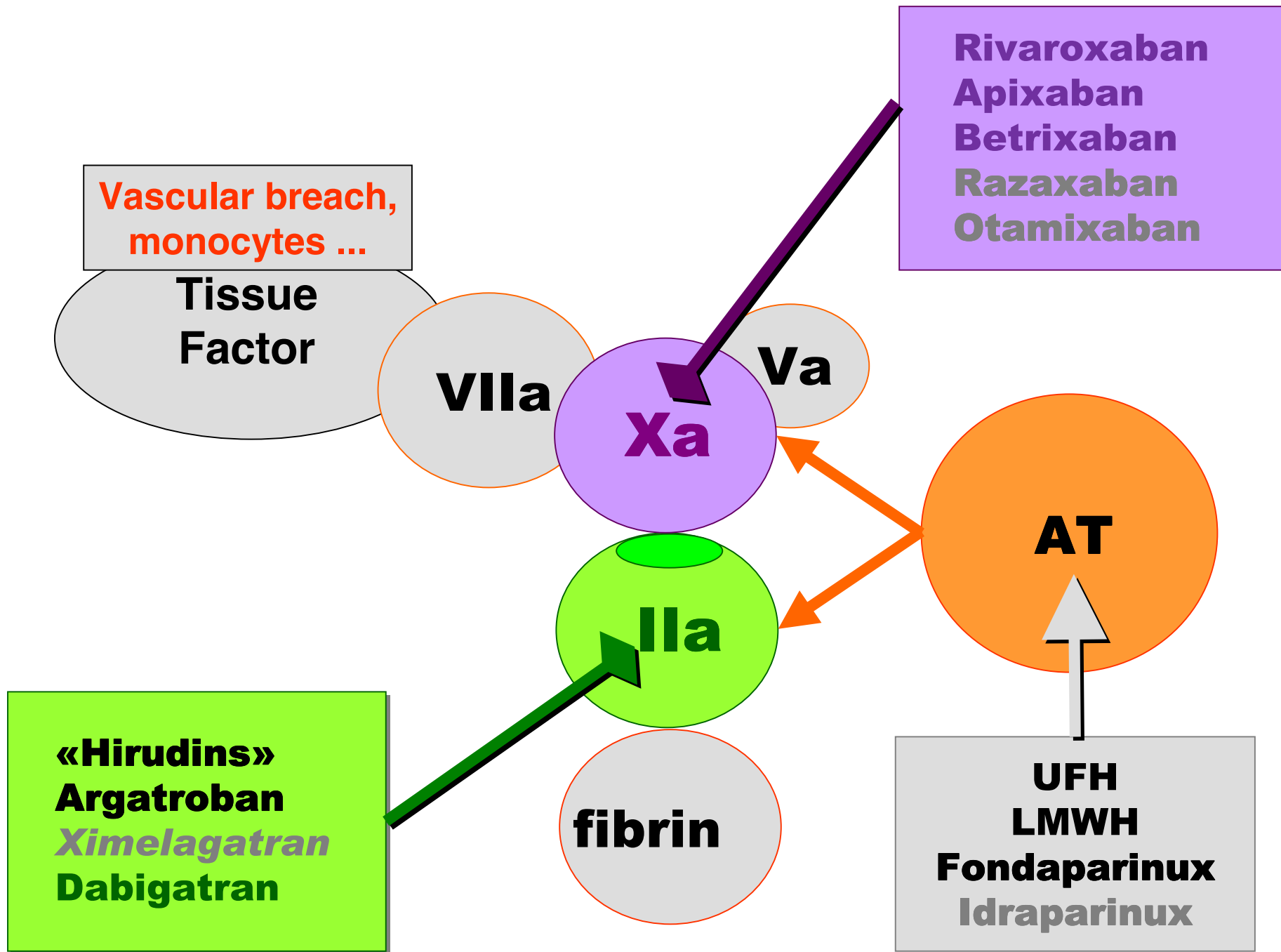
- Question : réduction des doses en cas d'IR ?
- MTEV chez patients avec IR (registre RIETE)

	> 60 ml/mn	30-60 ml/mn	< 30 ml/mn
<b>EP fatale</b>	<b>1,0%</b>	<b>2,6%</b>	<b>6,6%</b>
<b>Hémorragie fatale</b>	<b>0,2%</b>	<b>0,3%</b>	<b>1,2%</b>

- Conclusion : risque thrombotique > hémorragique, donc ne pas diminuer les doses

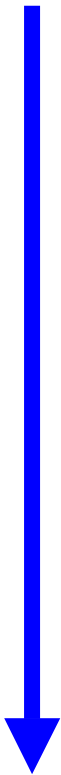
# **Nouveaux anticoagulants**

**Anti-Xa et anti-IIa oraux**



# Les nouveautés potentielles

**HNF**

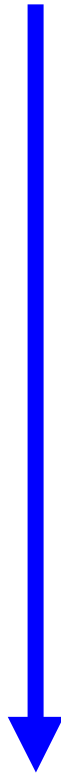


**HBPM**

Nadroparine  
Daltéparine  
Enoxaparine



**Fondaparinux**



**Idraparinux**



**Nouveaux anticoagulants**

Rivaroxaban  
Apixaban  
Dabigatran



**AVK**

# Rivaroxaban (Xarelto®)

---

- Inhibiteur **direct** du **FXa**
- Excellente biodisponibilité après **per os** (> 80%)
- Début d'action rapide (pic d'action 2-4h)
- $\frac{1}{2}$  vie courte (5-9h, 11-13h chez patients âgés)
- Excrétion **rénale** (1/3 sous forme inchangée et 1/3 sous forme de métabolites inactifs) **et biliaire** (1/3)
- Pas de surveillance biologique

# Rivaroxaban et MTEV

---

- **Etudes EINSTEIN et EINSTEIN Extension**
- **Etudes de phase III en cours**
  - Phase aiguë de la MTEV
    - ✓ Rivaroxaban 2 x 15 mg/j pdt 3 sem. puis 20 mg/j
    - ✓ Enoxaparine avec relais AVK
  - Traitement prolongé = après 3-6 mois de traitement
    - ✓ Rivaroxaban 20 mg/j
    - ✓ Placebo

# Rivaroxaban et IR

---

- **Admis en prophylaxie de la MTEV post-PTH et PTG**
  - Compendium
    - CrCl < 15 ml/mn ⇒ CI
    - CrCl 15-29 ml/mn ⇒ prudence (données limitées)
    - CrCl 30-49 ml/mn ⇒ attention avec certains médts
- **Etudes EINSTEIN**
  - Patients avec CrCl < 30 ml/mn exclus

# Apixaban

---

- Inhibiteur **direct** du **FXa**
- Biodisponibilité moyenne per os (50% par voie orale)
- Pic d'activité à env. 3h
- $\frac{1}{2}$  vie 12-15h (adm. 1x/j) et 8-11h (adm. 2x/j)
- Excrétion **rénale** (25%) et **biliaire** (75%)
- Dose fixe 2x/j
- Pas de surveillance biologique
- Attention aux inhibiteurs du CYP3A4

# Apixaban et FA

---

- **Etude AVERROES**
  - Apixaban vs aspirine chez patients avec CI aux AVK
  - Essai stoppé prématurément car nette supériorité de l'apixaban
  - Exclusion si CrCl < 30 ml/mn ?
- **Autres études en cours**

# Betrixaban

---

- Inhibiteur **direct** du **FXa**
- Biodisponibilité moyenne **per os**
- $\frac{1}{2}$  vie 20 h
- **Faible excrétion rénale (< 5%)**
- **Pas d'interaction avec cytochrome P450**

# Betrixaban – Prophylaxie post PTG

---

- **Etude EXPERT (randomisée, phase II, USA et Canada)**
  - Betrixaban 2 x 15 mg/j ou 2 x 40 mg/j po vs enoxaparine 2 x 30 mg/j sc (10-14j)
  - Pas d'exclusion sur la base de la fonction rénale
- **215 patients** (“proof of concept” trial)
- **Résultats encourageants** (efficacité, sécurité et tolérance)

**Turpie AG et al. *Thromb Haemost* 2009;101:68**

# Dabigatran etexilate (Pradaxa® en F)

---

- **Prodrogue** convertie en dabigatran par estérases
- Inhibiteur **direct** du **FIIa** (thrombine)
- **Faible biodisponibilité per os** (6% par voie orale)
- **Début d'action rapide** (pic d'action < 2h)
- **½ vie 12-17h**
- **Élimination rénale** sous forme inchangée (80%) et **biliaire** (20%)
- **Pas de surveillance biologique**

# Dabigatran etexilate et FA

---

- **Etude RELY (prévention de l'AVC)**
  - Dabigatran 2 x 150 mg/j ou 2 x 110 mg/j vs warfarine  
INR 2,0-3,0
    - ✓ 2 x 110 mg/j : « taux similaires d'AVC avec moins d'hémorragies »
    - ✓ 2 x 150 mg/j : « moins d'AVC mais autant d'hémorragies majeures »
  - Patients avec CrCl < 30 ml/mn exclus

Connolly SJ et al. *NEJM* 2009;361:1139

# Dabigatran etexilate et MTEV

---

- **Etude RECOVER (vs warfarine)**
  - Dabigatran 2 x 150 mg/j vs warfarine INR 2,0-3,0
  - Non-infériorité confirmée
  - Patients avec CrCl < 30 ml/mn exclus
- **Etudes REMEDY et RESONATE (prévention Ilaire)**

NB: accepté en France pour prophylaxie post-PTG et PTH  
Attention si CrCl 30-50 ml/mn car peu de données  
(diminution des doses peut-être nécessaire...)

# Résumé

---

- **Anticoagulation chez IR sévère = difficile**
  - **HNF** souvent molécule de choix mais pas idéale
  - **HBPM** possible dans certains cas mais
    - ✓ Adaptation des doses
    - ✓ Surveillance anti-Xa
  - **Nouveaux anticoagulants** (y compris fondaparinux) contre-indiqués en cas d'IR sévère
    - ✓ Surveillance biologique à définir
  - **AVK** toujours molécule de choix au long cours pour de nombreuses années (?) mais
    - ✓ risque hémorragique et autres