



Anticoagulants de type antivitamines K : effets délétères potentiels chez les patients avec une IRC

Rev Med Suisse 2012; 8: 462-5

T.-T Pham
P. Saudan

Dr Truong-Thanh Pham
Service de médecine interne générale
Dr Patrick Saudan
Service de néphrologie
HUG, 1211 Genève 14
truong-thanh.pham@hcuge.ch
patrick.saudan@hcuge.ch

Is the use of vitamin K antagonists harmful in patients with CKD?

As chronic kidney disease (CKD) is a contraindication to the use of the new anticoagulants, the vitamin K antagonists (VKA) are still valid in patients with CKD, though their use may be harmful. During overanticoagulation, some patients can develop acute kidney injury (AKI), especially those with CKD, by obstruction of the renal tubules and Bowman's spaces by erythrocytes. In addition, VKA increase atherogenesis through vitamin K deficiency, which is essential for the carboxylation of proteins that inhibit calcification of vessels. Eventually, hemodialysed patients under VKA have an increased risk of stroke, especially those over 75 years of age. Therefore anticoagulation with VKA in patients with CKD should be carefully implemented and its monitoring more frequent than in non-CKD patients.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) contre-indiquant l'emploi des nouveaux anticoagulants, les AVK (antivitamines K) restent toujours d'actualité chez les patients en IRC, mais leur emploi n'est pas anodin. Lors d'anticoagulation suprathérapeutique, certains patients présentent des insuffisances rénales aiguës par obstruction hématique des tubules rénaux et des espaces de Bowman. Les AVK augmenteraient l'athérogenèse par le déficit induit en vitamine K, nécessaire à la carboxylation de protéines inhibant la calcification des vaisseaux. Les patients en hémodialyse sous AVK auraient un risque augmenté d'AVC, surtout ceux de plus de 75 ans. Par conséquent, une anticoagulation par AVK chez un patient en IRC doit être bien indiquée et le degré d'anticoagulation devrait être contrôlé à des intervalles plus fréquents que dans la population générale.

INTRODUCTION

Aux Etats-Unis, plus de 530 000 patients souffrent d'une insuffisance rénale terminale (IRT), dont plus de 370 000 sont en dialyse chronique.¹ Or, il est actuellement bien démontré que les patients en insuffisance rénale chronique (IRC) ont un risque augmenté de diathèse hémorragique, principalement due à

une dysfonction intrinsèque des plaquettes, une diminution de la production endothéliale d'oxyde nitrique et à une interaction anormale entre les plaquettes et l'endothélium des vaisseaux. De plus, lors d'une hémodialyse (HD), les patients sont anticoagulés (liquémine ou héparine de bas poids moléculaire, (HBPM)) et les plaquettes peuvent être activées par le contact du sang avec les matériaux synthétiques de la dialyse, entraînant donc un risque hémorragique augmenté. Paradoxalement, les patients en HD souffrent aussi d'un risque thrombotique augmenté dû à un déséquilibre de la balance entre la coagulation et la fibrinolyse, rendant ainsi difficile la prise en charge d'une maladie nécessitant une anticoagulation.

Actuellement, les anticoagulants utilisés chez les patients avec IRC sont des dérivés coumariniques synthétiques, à savoir l'acénocoumarol (Sintrom) et la phenprocoumone (Marcoumar). En effet, les HBPM (à savoir Clexane, Fraxiparine, Fraxiforte et Fragmin en Suisse), le fondaparinux (Arixtra), les inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis)) et les inhibiteurs directs du facteur IIa – soit de la thrombine – (dabigatran, pas encore commercialisé en Suisse, Pradaxa en France), sont excrétés en partie, voire exclusivement, par voie rénale et donc contre-indiqués chez les patients en IRT. Le seul nouvel anticoagulant à pouvoir être utilisé serait le betrixaban (non disponible en Suisse), un inhibiteur direct du facteur Xa, avec faible excrétion rénale, mais des études supplémentaires chez des patients avec IRC doivent encore montrer l'efficacité et la sûreté d'emploi.^{2,3}

Toutefois, les antivitamines K (AVK) ne sont pas dénués de risque et pourraient provoquer des inconvénients potentiels, à savoir une accélération de l'IRC, concept découvert récemment (*warfarin-related nephropathy*), une augmentation de l'athérogenèse et un risque accru d'hémorragies cérébrales chez les patients en hémodialyse.



Dans cet article, nous discuterons des effets potentiellement délétères des antivitamines K chez les patients en IRC et nous émettrons des recommandations quant à la bonne utilisation des anticoagulants chez ces patients.

COUMARINES

La vitamine K fait partie du groupe des vitamines liposolubles et l'apport principal vient de l'alimentation, en grande partie par les légumes verts. Elle participe, entre autres, à la maturation des facteurs de la coagulation II, VII, IX, X, mais aussi des protéines C et S, inhibant la coagulation. De plus, la vitamine K aurait d'autres effets sur les vaisseaux, les os et dans les processus d'apoptose par exemple.

Les dérivés coumariniques synthétiques (Sintrom, Marcoumar, warfarine) inhibent donc la production de ces facteurs de coagulation et des protéines C et S, rendant le patient paradoxalement hypercoagulable à l'initiation du traitement, la protéine C diminuant très rapidement dû à sa courte demi-vie.

Chez les patients en IRC, le métabolisme étant hépatique avec une excrétion rénale et au niveau des selles de formes inactives, il n'y a pas de contre-indication à les prescrire. Toutefois, la prudence est de rigueur. En effet, les patients en IRC ou hémodialysés ont très souvent une hypoalbuminémie et les AVK étant fortement liés aux protéines plasmatiques, la fraction libre des AVK est donc augmentée. Par conséquent, de plus faibles doses sont nécessaires pour parvenir à l'intervalle thérapeutique. Il convient donc d'effectuer de plus fréquents contrôles de l'INR (*international normalized ratio*), ces patients étant plus à risque d'épisodes hémorragiques majeurs et seraient plus fréquemment suranticoagulés que la population générale.³

NÉPHROPATHIE LIÉE À LA WARFARINE (WARFARIN-RELATED NEPHROPATHY)

Différents effets secondaires sur la fonction rénale dus à une anticoagulation supratherapeutique par warfarine ont été décrits ces dernières années tels qu'une hématurie massive, une vasculite ou une néphrite interstitielle.^{4,5}

Durant cette dernière décennie, des cas d'IRA (insuffisance rénale aiguë) survenus chez des patients avec glomérulonéphrite et suranticoagulés, dont les biopsies rénales avaient mis en évidence des capsules de Bowman remplies de globules rouges et des tubules rénaux occlus par des cylindres d'hématies, ont été rapportés.^{6,7}

En 2009, une série de neuf cas de patients traités par warfarine et suranticoagulés, présentant une hématurie et une IRA, est rapportée dans la littérature.⁸ Les biopsies rénales montrent des lésions tubulaires aiguës, des globules rouges dans les espaces de Bowman et de nombreux cylindres d'hématies obstruant les tubules. Toutefois, toutes les biopsies montraient également des signes d'atteinte chronique.

Les mêmes auteurs effectuent une étude rétrospective sur 103 patients en IRC et mettent en évidence que, sur les 49 patients avec un épisode ou plus d'INR supérieur à 3, dix-huit (soit 37%) ont développé une IRA.⁹ Par la suite, la progression de l'IRC était accélérée, comparée au groupe n'ayant

pas présenté d'IRA. Ils dénomment alors cette entité néphropathie liée à la warfarine (*warfarin-related nephropathy* (WRN)), qu'ils définissent comme un épisode d'IRA inexpliquée avec augmentation de la créatinine de 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) durant la semaine où l'INR est supérieur à 3, sans épisode d'hypovolémie liée à une spoliation sanguine.

A l'époque, ce type d'IRA liée à la warfarine était supposé ne concerner que les patients en IRC. Une étude de plus grande ampleur, portant sur 15258 patients anticoagulés entre janvier 2005 et décembre 2009 (4006 patients analysés après exclusion de patients qui ne remplissaient pas tous les critères), a démontré que cette complication touche aussi les patients sans IRC (WRN probable ou présomptive, car les patients n'ont pas eu de biopsie).¹⁰ Un cinquième des patients, de la cohorte des 4006 patients avec INR > 3, a développé une IRA présumée de type WRN, dont 33% dans la cohorte des patients avec IRC (comparable aux 37% cités auparavant) et 26,5% dans celle des patients sans IRC. Une nouvelle complication des AVK donc...

Par ailleurs, le risque de développer cette IRA est augmenté dans certains groupes de patients: IRC, diabète, néphropathie diabétique, HTA et insuffisance cardiaque.

Cette étude présente cependant des limitations. Premièrement, l'étude est rétrospective. Deuxièmement, le dosage de la créatinine survenant une semaine après une mesure d'INR supérieure à 3 pourrait avoir sélectionné des patients plus malades, la créatinémie étant dosée plus fréquemment chez les patients plus atteints. De plus, la protéinurie n'a pas été dosée, alors qu'elle pourrait être un facteur de risque spécifique pour ce type d'IRA. En effet, une protéinurie élevée pourrait provoquer une anticoagulation supratherapeutique, car elle est associée à une perte de facteurs procoagulants dans les urines.

Les AVK dans la population générale, et plus spécialement chez les insuffisants rénaux chroniques, semblent augmenter le risque d'IRA et d'accélération de l'IRC, mais aussi la mortalité. Ce nouveau concept nous incite donc à la plus grande prudence lors de la prescription d'AVK, mais ouvre aussi de nouvelles interrogations. Une étude prospective observationnelle devrait être entreprise afin d'évaluer les facteurs de risque pour mieux définir cette entité et une question reste en suspens: qu'en est-il des patients nécessitant une anticoagulation avec INR cible de 3, comme ceux porteurs d'une valve mécanique?

ATHÉROGENÈSE ET ANTIVITAMINES K

Les complications cardiovasculaires sont les principales causes de morbidité et de mortalité chez les patients en insuffisance rénale terminale.¹ Leurs prévalences sont augmentées par rapport à la population générale et s'élèvent à mesure que le taux de filtration glomérulaire (GFR: *Glomerular filtration rate*) baisse. L'athérosclérose ne serait pas induite par l'insuffisance rénale, mais sa progression pourrait être accélérée. En plus des facteurs de risque traditionnels pour l'athérosclérose, d'autres sont spécifiques à l'IRC (anémie, activation du système nerveux sympathique, augmentation du stress oxydatif, de l'inflammation, des glycosylations et carbamylations de protéines, dysfonction endothéliale, troubles de la coagulation, dérèglement du métabolisme



minéral, toxines urémiques et pertes protéino-énergiques).¹¹ D'un point de vue morphologique, l'athérosclérose est caractérisée par une augmentation marquée du contenu calcique de la plaque, particulièrement chez les patients en IRT et cette atteinte pourrait être encore augmentée par la prise d'AVK.¹¹ En effet, la vitamine K est un micronutriment essentiel, servant comme cofacteur à la formation de la *matrix-gamma-carboxyglutamic acid* (Gla) *protein* (*matrix-Gla-protein*, (MGP)), produite par les cellules musculaires lisses des vaisseaux et de chondrocytes. La MGP est un des plus puissants inhibiteurs de la calcification des tissus mous. Il a par ailleurs été démontré que les souris MGP-déficientes développaient des calcifications extensives de la média des artères. Dans d'autres études animales, l'utilisation de warfarine induisait l'inactivation de la MGP et donc des calcifications vasculaires.^{12,13} Dans une étude observationnelle sur 157 patients en FA (fibrillation auriculaire) à faible risque cardiovasculaire, la prise d'AVK semble augmenter les niveaux de calcifications coronariennes,¹⁴ et donc par extrapolation, pourrait avoir un effet délétère chez les patients en IRC et sous anticoagulation par AVK. Cependant, il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'études interventionnelles étayant ce risque.

L'athérogenèse pourrait être un nouvel effet secondaire des AVK, par diminution de la MGP, inhibiteur de la calcification. De surcroît, les patients en hémodialyse semblent déjà présenter un déficit en vitamine K.¹⁵ Les patients en HD ont des taux de MGP déphosphorylée non carboxylée 4,5 fois plus élevés que le groupe contrôle, mais ces taux diminuent par une substitution en vitamine K.¹⁵ Des études futures devront démontrer si les calcifications vasculaires peuvent diminuer chez les patients en hémodialyse sous substitution en vitamine K.

ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL ET ANTIVITAMINES K

L'indication la plus fréquente des AVK est la fibrillation auriculaire. Dans la population générale, la prévalence de la FA (figure 1) augmente avec l'âge, à plus de 5% chez les personnes de plus de 65 ans. Les facteurs de risque indépendants pour développer une fibrillation auriculaire incluent le sexe masculin, l'hypertension, le diabète, l'insuffisance cardiaque, et la cardiopathie valvulaire.¹⁶ A cause de sa haute prévalence, l'hypertension est le facteur de risque le plus fréquemment mis en cause. De plus, chez les patients en IRC qui débutent les dialyses, 36% ont une insuffisance cardiaque, et 7%, en plus, développeront une insuffisance cardiaque pendant qu'ils bénéficieront de dialyse.¹⁷ Par conséquent, il n'est donc pas étonnant que les

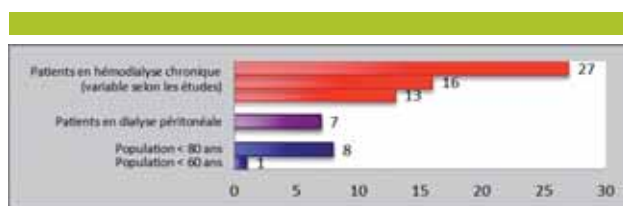


Figure 1. Prévalence de la fibrillation auriculaire (en %)
(Adaptée de réf.¹⁸).

patients en IRT ont un risque augmenté de présenter une FA comparés à la population générale, d'où une prévalence de 13 à 27% chez les patients en hémodialyse comparé au 1% dans la population de moins de 60 ans, et 8% chez les plus de 80 ans.¹⁸

Pour la population générale présentant une FA, nous utilisons des scores cliniques afin de déterminer quels patients nécessitent une anticoagulation ou un traitement par aspirine seule. Les scores sont le CHADS₂ qui a été remplacé par le CHAD₂DS₂-VASc (tableau 1), et son opposé le HAS-BLED (tableau 2), afin d'évaluer les risques hémorragiques d'une anticoagulation.

Ces scores sont-ils utilisables chez les patients avec IRC? Dans une étude rétrospective sur une cohorte de 1671 patients hémodialysés avec une FA pré-existante et sous AVK (comparaison avec des patients en HD et non anticoagulés), une augmentation du risque d'AVC a été retrouvée.¹⁹ Toutefois, cette étude comporte certaines limitations, notamment son dessein rétrospectif, le type d'AVC n'était pas

Tableau 1. Score CHA₂DS₂-VASc

Facteurs de risque	Score
Insuffisance cardiaque/dysfonction VG	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabète	1
AVC/AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire (infarctus du myocarde, vasculopathie périphérique ou athéromatose aortique)	1
Age 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9

VG: ventricule gauche; AVC: accident vasculaire cérébral; AIT: accident ischémique transitoire.
Aucun facteur de risque: abstention thérapeutique (de préférence) ou aspirine.
Score = 1: anticoagulation orale ou aspirine, mais préférence pour l'anticoagulation orale.
Score ≥ 2: anticoagulation orale.

Tableau 2. Score HAS-BLED

Caractéristiques cliniques	Points
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR labiles	1
Age > 65 ans	1
Drogues ou alcool	1 ou 2
Score maximum	9

AVC: accident vasculaire cérébral; INR: international normalized ratio.
Score > 3: patient à haut risque et nécessité de contrôles réguliers du traitement anticoagulant en cas d'initiation.

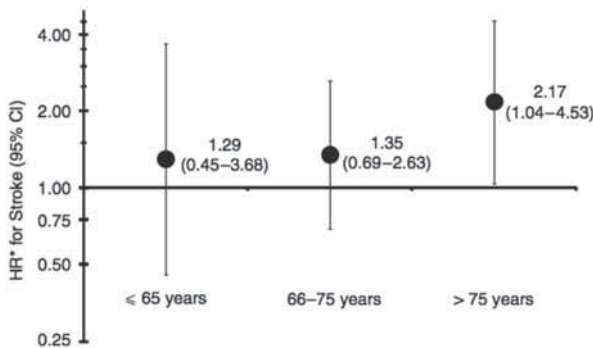


Figure 2. Hazard ratio pour un accident vasculaire cérébral (AVC)

(Tirée de réf.²⁰).

Par catégories d'âge chez les patients sous warfarine avec diagnostic de fibrillation auriculaire à l'inclusion de DOPPS (Dialysis outcomes and practice patterns study).

connu, à savoir ischémique ou hémorragique, et les valeurs des INR n'étaient pas précisées lors de l'AVC.

Une autre étude, plus récente, retrouve cet effet délétère. Dans l'étude prospective interventionnelle portant sur 2188 patients avec une FA, du registre DOPPS (Dialysis outcomes and practice patterns study), une augmentation du risque d'AVC chez les patients dialysés sous AVK est également présente.²⁰ De plus, cette augmentation est plus importante chez les patients de plus de 75 ans (figure 2).

Par conséquent, les méthodes de stratification du risque thromboembolique de la FA et hémorragique d'une anticoagulation dans la population générale ne peuvent être appliquées à la lettre dans la population des patients en IRC. Elles peuvent être utiles mais pour le moment des études manquent pour déterminer leur validité. Ainsi, à

l'heure actuelle, nous ne recommandons pas d'anticoaguler un patient hémodialysé en FA de plus de 75 ans, contrairement à ceux de moins de 75 ans pour qui l'anticoagulation devra être évaluée selon les scores décrits précédemment.

CONCLUSION

Malgré l'avènement futur des nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitant pas de suivi thérapeutique, les dérivés coumariniques synthétiques ou antivitamines K font encore partie de l'arsenal thérapeutique chez les patients en IRC. En effet, les nouveaux anticoagulants sont pour la plupart métabolisés par les reins et sont donc proscrits chez les patients avec GFR abaissé. Toutefois, les AVK présentent de nombreux effets secondaires, dont trois concernant plus spécifiquement les patients avec IRC, à savoir la progression accélérée de l'insuffisance rénale liée à des épisodes d'IRA de type WRN, l'athérogenèse augmentée par déficit en vitamine K et le risque accru d'AVC chez les patients en hémodialyse, principalement ceux de plus de 75 ans. Par conséquent, la prudence est de rigueur lorsque l'indication à une anticoagulation par AVK est posée chez ces patients et il est impératif de procéder à des contrôles réguliers de l'INR. ■

Implications pratiques

- > Lorsque l'indication à une anticoagulation par AVK (antivitamines K) est posée chez les patients en IRC (insuffisance rénale chronique), il est impératif de procéder à des contrôles réguliers de l'INR (*International normalized ratio*)
- > Celle-ci est plutôt déconseillée chez les patients en hémodialyse âgés de plus de 75 ans

Bibliographie

1 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.

2 Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, et al. A randomized evaluation of bexiroxaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost* 2009;101:68-76.

3 Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:912-21.

4 Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. *Urology* 2000;55:22-4.

5 Kapoor KG, Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J* 2008;38:281-3.

6 Abt AB, Carroll LE, Mohler JH. Thin basement membrane disease and acute renal failure secondary to gross hematuria and tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:533-6.

7 Kabir A, Nadasdy T, Nadasdy G, Hebert LA. An unusual cause of gross hematuria and transient ARF in an SLE patient with warfarin coagulopathy. *Am J Kidney*

Dis 2004;43:757-60.

8 Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: A report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1121-6.

9 Brodsky SV, Collins M, Park E, et al. Warfarin therapy that results in an International normalized ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c142-6.

10 ** Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181-9.

11 Druke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: Differences from the general population. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:723-35.

12 Luo G, Ducy P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386:78-81.

13 Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1400-7.

14 Weijs B, Blaauw Y, Rennenberg RJ, et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: An observational study in low-risk

atrial fibrillation patients. *Eur Heart J* 2011;32:2555-62.

15 Schlieper G, Westenfeld R, Kruger T, et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:387-95.

16 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham heart study. *JAMA* 1994;271:840-4.

17 Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:992-1000.

18 Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:705-11.

19 ** Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2223-33.

20 ** Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: Clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098-106.

* à lire

** à lire absolument