

Anticoagulants oraux directs (AOD) : attention au dosage chez les patients présentant une insuffisance rénale

Résumé

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont fréquemment utilisés de manière prolongée dans la prévention thromboembolique, entre autres dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Des données provenant d'une étude américaine et du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) montrent qu'il n'est pas rare de constater que les doses d'AOD utilisées dans la pratique s'écartent des doses recommandées dans les RCP ou évaluées dans les études. Les conséquences cliniques de ces écarts ne sont pas faciles à évaluer. Un des principaux facteurs dont il faut tenir compte pour déterminer la dose des AOD est la fonction rénale, surtout chez les personnes âgées. En pratique, il n'est cependant pas aisé d'évaluer à tout moment la fonction rénale vu les nombreux facteurs pouvant la modifier et les variations individuelles importantes [voir [Folia augustus 2010](#) et [décembre 2010](#)]. La prescription d'un AOD n'est donc pas aussi simple qu'il n'y paraît.

Un traitement antithrombotique de longue durée est indiqué en prévention des événements thromboemboliques, entre autres chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire avec un risque thromboembolique élevé (c.-à-d. avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 ; voir [Folia de mars 2012](#)). La place des anticoagulants oraux directs ou AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire a été discutée dans les [Folia de mai 2014](#) et [janvier 2017](#).

Les AOD, tout comme les antagonistes de la vitamine K (AVK), sont des médicaments avec une marge thérapeutique toxique étroite, ce qui signifie que la différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible.

En ce qui concerne les AOD, une dose standard est mentionnée dans les RCP pour la prévention thromboembolique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, et une diminution de la dose y est recommandée en cas de diminution de la fonction rénale (voir ci-dessous). En pratique, il n'est cependant pas aisé d'estimer la fonction rénale, surtout chez les personnes âgées, vu les nombreux facteurs pouvant la modifier et les variations individuelles importantes [voir [Folia d'août 2010](#) et [décembre 2010](#)]. D'autres facteurs tels qu'un âge avancé (> 75 ans), un faible poids corporel, la prise de certains médicaments ou l'oubli d'une seule dose peuvent aussi influencer l'efficacité des AOD. Par ailleurs, il n'est pas simple d'évaluer quelles sont les conséquences cliniques d'un surdosage ou d'un sous-dosage – parfois temporaire – respectivement en termes de risque d'hémorragie ou d'accident thromboembolique.

Les résultats d'une étude rétrospective¹ reposant sur des données administratives d'environ 15.000 patients aux Etats-Unis suggèrent qu'il arrive assez fréquemment que les AOD soient utilisés à une dose inappropriée pour le patient si l'on se base sur les recommandations du RCP. Dans cette étude américaine, il s'agissait le plus souvent de cas de surdosage (p. ex. chez des patients présentant une insuffisance rénale nécessitant une diminution de la dose) mais des cas de sous-dosage ont également été rapportés (p. ex. chez des patients âgés sans atteinte rénale ne nécessitant pas une réduction de la dose). Les auteurs estiment que d'autres études sont nécessaires afin de mieux évaluer quelle devrait être la dose des AOD, en particulier chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale.

En Belgique, le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) a également souligné dans son rapport "Anticoagulation et fibrillation auriculaire"² le fait qu'une proportion substantielle (43%) des patients belges reçoivent, en pratique courante, une dose réduite d'AOD, inférieure à celle étudiée dans les études cliniques. Ceci pose problème car, en l'absence de possibilité de monitoring de l'effet anticoagulant des AOD, le médecin n'est pas en mesure de vérifier que le patient reçoit une dose adéquate. Il se peut donc que certains patients sous AOD ne soient pas suffisamment protégés.

Commentaire du CBIP

Ces données soulignent une fois encore que le fait de ne pas pouvoir contrôler de manière régulière l'effet anticoagulant des AOD, contrairement aux AVK, est un inconvénient. Avec les AOD, on peut tout au plus suivre la posologie et les recommandations particulières figurant dans le RCP (voir ci-dessous), mais on ne sait pas exactement quel est l'effet anticoagulant obtenu chez un patient déterminé. La difficulté à suivre la fonction rénale, en particulier chez les personnes âgées, constitue aussi un problème. Le CBIP maintient donc son avis que les AVK restent le premier choix dans la plupart des cas, certainement lors d'un traitement de longue durée chez les personnes âgées, sauf chez les patients chez qui l'INR est difficile à stabiliser malgré une bonne observance du traitement.

Posologie et adaptation de la posologie des AOD selon les RCP

Les posologies des AOD pour la prévention thromboembolique dans le cadre de la fibrillation auriculaire, telles que mentionnées dans les RCP, ainsi que les adaptations de celles-ci, p. ex. en cas d'insuffisance rénale, sont résumées ci-dessous.

Apixaban

- Prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire : 10 mg p.j. en 2 prises.

- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère et modérée.
- Diminution de la dose à 5 mg p.j. en 2 prises si
 - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
 - patients avec une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl associée à un âge de ≥ 80 ans ou à un poids corporel ≤ 60 kg.

Dabigatran

- Prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire : 300 mg p.j. en 2 prises.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère et modérée.
- Diminution de la dose à 220 mg p.j. en 2 prises si
 - patients > 80 ans
 - patients traités de façon concomitante par le vérapamil
 - patients avec un risque hémorragique élevé et un risque thromboembolique faible.
- L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) est une contre-indication.

Edoxaban

- Prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire : 60 mg p.j. en 1 prise.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère.
- Diminution de la dose à 30 mg p.j. en 1 prise si
 - insuffisance rénale modérée à sévère
 - poids corporel < 60 kg
 - patients traités de façon concomitante par la ciclosporine ou l'érythromycine (inhibiteurs puissants de la Pg-p).

Rivaroxaban

- Prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire : 20 mg p.j. en 1 prise.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère.
- Diminution de la dose à 15 mg p.j. en 1 prise si
 - insuffisance rénale modérée à sévère.

Sources spécifiques

1 X. Yao, N.D. Shah, L.R. Sangaralingham et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 69 :2779-90

2 KCE. Anticoagulation et fibrillation auriculaire. KCE Report 279A, via <https://kce.fgov.be/fr/anticoagulation-et-fibrillation-auriculaire>