

## MALADIE RÉNALE CHRONIQUE ET ANTICOAGULANTS

**Bruno Tribout, Luca Calanca, Adriano Alatri, Lucia Mazzolai**

Service d'angiologie, CHU Vaudois, Lausanne, Suisse. E-mail : Bruno.Tribout@chuv.ch

La maladie rénale chronique (MRC) se définit selon la National Kidney Foundation par la conjonction de lésions rénales (en pratique, des anomalies du spot urinaire retrouvées lors de 2 recueils) et d'une filtration glomérulaire (FG)  $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ , le tout évoluant depuis plus de 3 mois. Le spot urinaire est la mesure du rapport micro-albuminurie/créatininurie sur un recueil instantané d'urine avec pour seuils pathologiques de micro-albuminurie  $> 30 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$  et de macro-albuminurie  $> 300 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ . Il existe 5 stades de MRC allant de la micro-albuminurie avec hyperfiltration jusqu'à la défaillance rénale :

- Stade 1 : 2 spots urinaires  $> 30 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$  et  $\text{FG} \geq 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ .
- Stade 2 : lésion rénale et  $\text{FG} = 60 - 89$ .
- Stade 3 :  $\text{FG} = 30 - 59$ .
- Stade 4 :  $\text{FG} = 15 - 29$ .
- Stade 5 :  $\text{FG} < 15$  ou dialyse.

Certains facteurs de risque de survenue et de progression de la MRC sont communs avec ceux des maladies cardio-vasculaires : âge  $> 60$  ans, HTA, diabète, maladie cardiovasculaire patente [1]. La prévalence de la MRC, en particulier le stade 3, augmente avec l'âge [2]. La décroissance physiologique annuelle de la FG est de  $1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ , débute d'un maximum de  $125 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$  vers l'âge de 20 à 30 ans, si bien qu'une  $\text{FG} \leq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$  correspond à une perte  $\geq 50 \%$  de la FG normale de l'adulte [3].

L'évaluation de la FG fait appel – comme Gold Standard – à des mesures de clairance de marqueurs de filtration, soit exogènes (en particulier radiomarqués : iothalamate, DTPA...), soit endogènes ou clairance de la créatinine (avec un recueil d'urines délicat de 24 h de la créatininurie). Une mesure de clairance est préférable à une formule d'estimation de la FG en cas d'âges et de poids extrêmes, de malnutrition ou d'obésité, d'inflammation ou de maladie chronique (cancer, maladie cardiovasculaire sévère, hospitalisation), de masse musculaire inhabituelle (musclé, fonte musculaire, déconditionnement musculaire, amputation, paraplégie, quadriplégie, maladies neuromusculaires), ou de diététique inhabituelle (végétarien, régime carné). La relation entre créatininémie et FG est

une hyperbole [ $FG \approx 1/\text{créatininémie}$ ] dont la représentation à partir d'une valeur de créatininémie est délicate, aboutissant à une sous-estimation de la perte de FG associée à une augmentation légère de la créatininémie. La génération de créatinine par l'organisme, avec pour conséquence la créatininémie, dépend de la masse musculaire et des apports alimentaires en protéines qui sont modulés par l'âge, le sexe et l'ethnie. La masse musculaire et/ou les apports en protéines sont réduits chez le sujet âgé et la femme, et sont augmentés dans l'ethnie Africaine subsaharienne. Dans les formules d'estimation de la FG à partir de la créatininémie, la masse musculaire est supposée selon l'âge, le sexe et le poids idéal pour Cockcroft-Gault 1976, selon l'âge, le sexe et l'ethnie Africaine subsaharienne mais sans le poids pour MDRD 1999. La formule MDRD s'avère plus précise en particulier chez le sujet âgé et l'obèse [1].

La MRC est un facteur de risque cardiovasculaire (CV) indépendant. La modulation de ses marqueurs (FG, protéinurie) observée à court terme prédit la réduction du risque CV à moyen terme obtenue sous traitement.

Dans la population générale de Hunt en Norvège, une FG basale  $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$  est un facteur prédictif de mortalité CV et d'insuffisance rénale terminale lors du suivi. La plupart des patients atteints de MRC décèdent de maladie CV avant d'être parvenus au stade de défaillance rénale [4]. Dans la population générale de Medicare à San Francisco, une protéinurie détectable à la bandelette ou une FG  $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$  à l'état basal prédisent, indépendamment l'une de l'autre, la mortalité globale et les événements CV (coronaire, accident vasculaire cérébral (AVC), insuffisance cardiaque (IC), artériopathie des membres inférieurs (AOMI)) lors du suivi [5].

Chez l'hypertendu à haut risque CV traité, une FG basale  $< 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$  prédit les événements coronaires, les événements CV (coronaire, AVC, IC, AOMI) et l'insuffisance rénale terminale. Le risque absolu CV est largement supérieur au risque absolu de défaillance rénale [6]. Chez le patient à haut risque CV traité par ramipril, la micro-albuminurie basale constitue un facteur de risque continu, robuste et indépendant de mortalité globale et d'événements CV (infarctus du myocarde (IDM), AVC, décès CV, IC) [7]. Chez le diabétique non insulino-dépendant avec néphropathie traitée par losartan, la réduction de la macro-albuminurie observée dès 6 mois prédit la réduction des événements CV (coronaire, AVC, IC, AOMI, décès CV) observée lors du suivi de 3,4 ans [8]. Chez l'hypertendu avec hypertrophie ventriculaire gauche, la modification de la micro-albuminurie sous traitement, observée dès 1 an, permet de prédire la modification du risque CV (IDM, AVC, décès CV) lors du suivi à 4,8 ans [9].

La MRC est un facteur de risque thromboembolique (TE) indépendant lors de la fibrillation auriculaire (FA) et pour la survenue de thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou d'embolie pulmonaire (EP).

Dans la cohorte californienne (Medicare) de FA non valvulaire chronique, le suivi de la FG ainsi que la recherche positive de protéinurie à la bandelette prédisent, indépendamment l'une de l'autre, les événements TE artériels (AVC ischémique, embolies périphériques) survenant sans traitement anticoagulant oral lors du suivi [10].

Dans la population générale des USA, d'un âge moyen de 59 ans, la FG basale prédit les événements TE veineux qu'ils soient idiopathiques ou secondaires lors du suivi. Les TE veineuses secondaires sont soit associées avec un

cancer évolutif, une chimiothérapie ou alors surviennent dans les 90 jours au décours d'un traumatisme majeur, d'une chirurgie, d'une hospitalisation, d'une immobilisation [11].

La MRC a des conséquences dans le maniement des anticoagulants au cours de la maladie TE veineuse en prophylaxie et en curatif, lors des syndromes coronariens aigus (SCA) et nécessite une évaluation du rapport bénéfice/risque entre héparines de bas poids moléculaire [HBPM] versus héparine non fractionnée [HNF], fondaparinux versus HBPM ou HNF, dabigatran versus HBPM, y compris pour le rivaroxaban.

En méta-analyse, le risque d'hémorragies majeures sous HBPM augmente en cas de  $FG < 30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  mais de façon hétérogène selon les HBPM. L'énoxaparine prescrite à dose curative ajustée au poids ( $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 12\text{h}^{-1}$  par voie sous-cutanée) présente un pic d'activité anti-Xa, mesuré 4 h après au moins 3 injections administrées, augmenté parallèlement à la diminution de la FG : un phénomène d'accumulation de l'énoxaparine est à craindre après plusieurs doses, avec la nécessité d'un ajustement et/ou d'un monitoring, en cas de  $FG < 30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ . L'énoxaparine à dose curative, ajustée empiriquement selon la FG et/ou l'activité anti-Xa, voit son risque hémorragique contrôlé en cas de  $FG < 30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ , avec cependant une fenêtre thérapeutique d'activité anti-Xa entre thrombose et hémorragie à respecter ( $0,5$  à  $1 \text{ UI}\cdot\text{antiXa}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) [12].

En cas de TE veineuse aiguë incluse dans le registre RIETE, une FG initiale réduite ( $FG < 60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ) prédit indépendamment la mortalité globale, le risque d'EP fatale et de récurrence TE veineuse, le risque d'hémorragie fatale et d'hémorragie majeure au 15<sup>ème</sup> jour. Si le risque de récurrence TE veineuse est inférieur au risque d'hémorragie majeure, le risque d'EP fatale est supérieur au risque d'hémorragie fatale. Comme le cancer, la MRC est une pathologie où conjointement le risque d'EP et d'hémorragies fatales est accru. Lors de la MRC, on observe un rapport bénéfice/risque en faveur de d'un traitement anticoagulant initial à pleine dose, sans bénéfice observé de l'HNF par rapport aux HBPM, même en cas de  $FG < 30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  [13] surtout si le diagnostic initial est une EP plutôt qu'une TVP symptomatique [14]. Une créatininémie  $> 12 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$  constitue un des éléments du score prédictif d'hémorragie majeure à 3 mois issu du registre RIETE [15].

En cas de SCA inclus dans le registre GRACE, une FG réduite ( $FG < 60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ) prédit indépendamment la mortalité à 30 jours et les hémorragies majeures. Les HBPM présentent un rapport efficacité/tolérance meilleur que l'HNF, cependant les doses d'HBPM utilisées et leurs ajustements ne sont pas connus [16].

La prophylaxie des TE veineuses en chirurgie orthopédique majeure (PTH, PTG, fracture de hanche) par fondaparinux versus enoxaparine montre que le risque d'hémorragie majeure sous fondaparinux varie selon l'horaire d'injection de la 1<sup>ère</sup> dose après l'intervention (horaire  $< 8 \text{ h}$ ) d'une part, et selon le profil du patient étiqueté « fragile » selon au moins 1 critère : âge  $\geq 75$  ans et/ou poids  $< 50 \text{ kg}$  et/ou  $FG < 50 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ , d'autre part [17].

Le traitement anticoagulant curatif initial des TE veineuses par fondaparinux versus HBPM pour la TVP et versus HNF pour l'EP révèle qu'une  $FG < 50 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  s'accompagne d'un risque accru d'hémorragie majeure quel que soit le traitement anticoagulant initial utilisé, y compris l'HNF [18, 19].

Au cours du traitement anticoagulant à la phase aiguë de l'angor instable par fondaparinux à la dose fixe de 2,5 mg.j<sup>-1</sup> versus enoxaparine à dose adaptée (1 mg.kg<sup>-1</sup> 1 à 2 fois par jour) selon la FG (1 fois par jour si FG < 30 ml.min<sup>-1</sup>), le fondaparinux réduit les hémorragies majeures à J9 et la mortalité globale à J30. La réduction du risque hémorragique observée sous fondaparinux persiste même en cas de FG < 30 ml.min<sup>-1</sup>. De plus, les hémorragies majeures à J9 prédisent à J30 la mortalité globale, la survenue d'AVC ou la récurrence d'IDM [20]. Un SCA survenant lors d'une MRC implique un risque CV et un risque hémorragique conjointement accrus avec un rapport efficacité/tolérance en faveur du fondaparinux [21].

Le dabigatran étextilate (DE) peut être considéré comme un marqueur de filtration glomérulaire, avec un phénomène d'accumulation parallèle à la réduction de la FG. Dans la prophylaxie des TE veineuses lors de PTH et PTG par DE per os versus enoxaparine, une réduction de la FG entre 30 et 50 ml.min<sup>-1</sup> s'accompagne d'une modification de la relation dose/réponse du DE vis-à-vis du comparateur. On observe une meilleure efficacité sur les événements TE veineux majeurs (TVP proximales, EP symptomatiques, décès TE veineux) à la dose de 220 mg.j<sup>-1</sup> alors que la meilleure tolérance sur les hémorragies majeures est obtenue avec la dose de 150 mg.j<sup>-1</sup> [22]. Sur la méta-analyse de l'EMEA, on met en évidence une courbe dose/réponse du DE sur les hémorragies majeures qui s'avère modulée par le profil du patient : le sexe féminin, l'âge > 75 ans, un BMI < 25 kg.m<sup>-2</sup>, une FG de 30 à 50 ml.min<sup>-1</sup>. Deux populations fragiles ont été retenues par l'EMEA, que sont la FG entre 30 et 50 ml.min<sup>-1</sup> et l'âge > 75 ans, pour lesquelles le DE à la dose de 150 mg.j<sup>-1</sup> est mieux toléré que le comparateur alors que la dose de 220 mg semble identique au comparateur [23]. Deux stratégies sont alors possibles : choisir l'efficacité chez le patient à très haut risque thrombotique, ou privilégier la tolérance chez les autres patients.

Le rivaroxaban présente un métabolisme complexe avec une élimination rénale sous forme inchangée d'environ 30 % qui décroît parallèlement à la diminution de la FG avec une accumulation [24].

En conclusion, les registres permettent de comparer les patients de la vraie vie aux patients inclus dans les essais cliniques afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

Les patients atteints de fracture de hanche du registre ESCORTE avaient une médiane d'âge de 82 ans, 35 % présentaient des troubles cognitifs : une prophylaxie par HBPM était administrée en péri-opératoire chez 98 % et de façon prolongée pendant 4 semaines chez 69,5 % : les événements TE veineux symptomatiques à 3 mois survenaient chez 1,3 % alors que les hémorragies majeures atteignaient 1,2 %. La mortalité à 6 mois était de 15 %. Une FG ≤ 30 ml.min<sup>-1</sup> était retrouvée chez 16 % des patients et constituait un facteur de risque indépendant d'hémorragie majeure [25]. Dans l'essai PENTHIFRA évaluant le fondaparinux versus l'enoxyaparine au cours de la fracture de hanche, les patients présentant des troubles cognitifs ou une FG ≤ 30 ml.min<sup>-1</sup> étaient exclus. La moyenne d'âge était de 77 ans [26].

Le registre FOTO concernait les PTH et PTG. Les PTG se distinguaient des PTH par une différence d'âge de 5 ans, une prédominance féminine et un excès d'obèses. On retrouvait une FG de 30 à 50 ml.min<sup>-1</sup> chez 6 % et une FG < 30 ml.min<sup>-1</sup> chez 1 % des patients. Une prophylaxie injectable était administrée pendant 36 j. Les événements TE veineux symptomatiques à 3 mois survenaient chez 1,8 %, 1,3 % en cas de PTH contre 2,8 % en cas de PTG. Les hémorragies

majeures atteignaient 1 %. La mortalité à 3 mois était de 0,9 %. Ce registre montre la nécessité des progrès à faire en prophylaxie de la PTG quant à l'efficacité sans céder à la tolérance, c'est-à-dire en respectant un taux acceptable d'hémorragies majeures dans le cadre du rapport bénéfice/risque [27].

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473-2483
- [2] Coresh J, Astor B. Decreased kidney function in the elderly: clinical and preclinical, neither benign. *Ann Intern Med.* 2006;145:299-301
- [3] Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-147
- [4] Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, Dekker FW. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *Br Med J.* 2006;333:1047-1052
- [5] 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;351:1296-1305
- [6] Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T; ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;144:172-180
- [7] Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421-426
- [8] de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation.* 2004;110:921-927
- [9] Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2005;45:198-202
- [10] Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, Singer DE; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009;119:1363-1369
- [11] Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:135-140
- [12] Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006;144:673-684
- [13] Monreal M, Falgá C, Valle R, Barba R, Bosco J, Beato JL, Maestre A; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med.* 2006;119:1073-1079
- [14] Falgá C, Capdevila JA, Soler S, Rabuñal R, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Gallego P, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2007;98:771-776
- [15] Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100:26-31

- [16] Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, López-Sendón J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D; GRACE Investigators. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J.* 2005;26:2285-2293
- [17] ARIXTRA® Scientific discussion. CPMP/115/02. EMEA 2002 : 1-21
- [18] Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349:1695-1702
- [19] Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004;140:867-873
- [20] Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354:1464-1476
- [21] Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S; OASIS 5 Investigators. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2007;147:304-310
- [22] Rosencher N, Bellamy L. Dabigatran (Pradaxa®) : efficacité et tolérance. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(9 Suppl):S15-S22
- [23] European Medicines Agency. CHMP assessment report for Pradaxa, dabigatran etexilate. Procedure No. EMEA/H/C/829. Doc.Ref.: EMEA/174363/2008. EPAR - public assessment report published 23/04/2008
- [24] European Medicines Agency. CHMP assessment report for Xarelto, rivaroxaban. Procedure No. EMEA/H/C/000944. Doc.Ref.: EMEA/543519/2008. EPAR - public assessment report published 09/11/2008
- [25] Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J, Fagnani F, Samama CM; ESCORTE group. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study. *JThromb Haemost.* 2005;3:2006-2014
- [26] Merli G, Spyropoulos AC, Caprini JA. Use of emerging oral anticoagulants in clinical practice: translating results from clinical trials to orthopedic and general surgical patient populations. *Ann Surg.* 2009;250:219-228
- [27] Samama CM, Ravaud P, Parent F, Barré J, Mertl P, Mismetti P. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *JThromb Haemost.* 2007;5:2360-2367