

## RESEARCH OUTPUTS / RÉSULTATS DE RECHERCHE

### Réponse à la lettre de Janus et al. Quelle méthode de détermination de la fonction rénale faut-il utiliser chez les patients traités par anticoagulants oraux directs?

Gouin-Thibault, Isabelle; Larock, Anne Sophie; Douxfils, Jonathan; Mullier, François

*Published in:*  
Annales de biologie clinique

*DOI:*  
[10.1684/abc.2015.1097](https://doi.org/10.1684/abc.2015.1097)

*Publication date:*  
2015

#### [Link to publication](#)

#### *Citation for pulished version (HARVARD):*

Gouin-Thibault, I, Larock, AS, Douxfils, J & Mullier, F 2015, 'Réponse à la lettre de Janus et al. Quelle méthode de détermination de la fonction rénale faut-il utiliser chez les patients traités par anticoagulants oraux directs?', *Annales de biologie clinique*, vol. 73, numéro 6, pp. 745-747. <https://doi.org/10.1684/abc.2015.1097>

#### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

## Réponse à la lettre de Janus *et al.* Quelle méthode de détermination de la fonction rénale faut-il utiliser chez les patients traités par anticoagulants oraux directs ?

*Which method of renal function evaluation is best appropriate in patients with direct oral anticoagulants?*

Isabelle Gouin-Thibault<sup>1,a</sup>

Anne-Sophie Larock<sup>2,a</sup>

Jonathan Douxfils<sup>3,a</sup>

François Mullier<sup>3,4,a</sup>

<sup>1</sup> Groupe hospitalier  
Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, Paris, France

<sup>2</sup> Service de pharmacie clinique,  
Département de pharmacie, Namur  
thrombosis and haemostasis center  
(NTHC), CHU UCL Dinant-Godinne,  
Université catholique de Louvain,  
Belgique

<sup>3</sup> Département de pharmacie, Namur  
thrombosis and hemostasis center  
(NTHC), Namur research institute for life  
sciences (NARILIS), Université de  
Namur, Belgique

<sup>4</sup> Laboratoire d'hématologie, Namur  
thrombosis and hemostasis center  
(NTHC), Namur research institute for life  
sciences (NARILIS), CHU  
Dinant-Godinne UCL Namur, Université  
catholique de Louvain, Belgique  
<francois.mullier@uclouvain.be>

<sup>a</sup>Contribution à part égale.

Nous avons lu avec grand intérêt la réponse à notre article, de Janus *et al.* qui soulèvent un point crucial, celui de l'évaluation de la fonction rénale chez les patients, notamment les sujets âgés, traités par anticoagulants.

Dans une première partie de leur lettre, Janus *et al.* abordent la question de la part de l'élimination rénale de l'apixaban. Nous aimerions tout d'abord attirer l'attention sur les 50 % de la dose d'apixaban éliminée dans les urines, avancé par les auteurs. Ce n'est pas 25 % de la dose administrée qui est éliminée dans les urines sous forme inchangée, mais bien 27 % de la dose absorbée, comme rappelé par Frost et Boyd [1-3].

Concernant l'évaluation de la fonction rénale chez les patients traités par anticoagulants, notre position quant à

l'utilisation de la formule de Cockcroft et Gault qui est discutée par Janus *et al.*, reprend celle du Groupe français d'étude de l'hémostase et la thrombose (GEHT) qui est la suivante : « Avant toute prescription d'anticoagulant oral direct (AOD), l'évaluation de la fonction rénale par la formule de Cockcroft et Gault doit être réalisée puisque la posologie varie en fonction du degré d'insuffisance rénale [4]. Même si d'autres formules sont désormais recommandées pour l'évaluation du débit de filtration glomérulaire, telles que MDRD ou CKD-EPI, et sont *a priori* considérées comme de meilleurs estimateurs de la fonction rénale, la formule de Cockcroft et Gault présente dans le cas des anticoagulants, 2 avantages essentiels :

– c'est la formule qui a été utilisée dans les études cliniques randomisées pour 1) sélectionner les patients 2) ajuster les posologies 3) évaluer l'impact de la fonction rénale sur le risque hémorragique et thromboembolique ;

– avec la formule de Cockcroft et Gault, les valeurs de clairance de la créatinine au-delà de 75 ans sont systématiquement plus basses que les valeurs obtenues avec la formule de MDRD. Ainsi les ajustements posologiques et les précautions d'emploi selon la fonction rénale seront plus fréquents avec la formule de Cockcroft et Gault. Ceci devrait permettre une prescription des AOD plus sécuritaire, notamment chez les sujets âgés. Pour ces raisons, c'est donc la formule de Cockcroft et Gault qui doit être utilisée pour la prescription des AOD.

De plus, la formule de Cockcroft et Gault présente l'avantage de prendre en compte les facteurs de risque de saignement, à savoir l'âge, le poids et la créatininémie et représente donc une bonne évaluation de la fragilité des patients. En effet, les populations de patients à risque sont les patients âgés de plus de 75 ans, d'âge moyen environ 85 ans, qui sont volontiers insuffisants rénaux et de petit poids. Ces patients sont aussi ceux qui représentent la cible privilégiée des anticoagulants au long cours et notamment des AOD, compte tenu de l'augmentation de l'incidence de la fibrillation atriale avec l'âge. Si effectivement la formule de Cockcroft et Gault n'est pas validée chez les sujets très âgés et sous-estime la fonction rénale dans cette population, les 2 formules proposées, MDRD ou CKD-EPI, ne le sont pas non plus, d'autant que la formule MDRD a été élaborée à partir de patients non âgés en surpoids, ce qui est bien loin notre population d'intérêt. Dans l'étude de Froissart *et al.*, évaluant MDRD chez le sujet âgé, le sous-groupe « âgé » était défini par des patients  $\geq 65$  ans et d'âge moyen  $73 \pm 5$  ans, ce qui ne correspond pas à la population des sujets âgés les plus fragiles [5]. Actuellement, comme noté par Janus *et al.*, les seules données disponibles quant à l'utilisation de ces formules chez le sujet âgé, permettent de conclure qu'elles donnent des valeurs différentes, sans pour autant savoir laquelle de ces formules est la plus adaptée à cette population [6-11].

D'autre part, Janus *et al.* notent que pour « l'adaptation posologique des médicaments, le résultat de la formule MDRD, doit être converti en mL/min à l'aide de la surface corporelle du patient ». La formule MDRD sans conversion est rendue par les laboratoires de biologie car elle ne prend pas en compte le poids du patient et est donc facilement calculable. La conversion n'est jamais réalisée en pratique, puisqu'elle nécessite le poids et la taille du patient. De plus, pour la population de sujets très âgés, la surface corporelle ne peut être déterminée de façon fiable compte tenu de la difficulté de mesurer précisément la taille dans cette population. Les recommandations en vigueur de la Haute autorité de santé à ce sujet sont les suivantes : « l'adaptation des

posologies des médicaments se fait actuellement en fonction de la clairance estimée par la formule de Cockcroft et Gault comme indiqué dans les RCP » [12]. La HAS stipule que, pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG), l'équation la plus fiable est l'équation CKD-EPI, avec une restriction concernant les sujets âgés de plus de 75 ans « l'équation CKD-EPI (comme les autres modes d'estimation du DFG) n'est pas complètement validée dans certaines populations de personnes : patients âgés de plus de 75 ans, patients de poids extrêmes ou dont la masse musculaire est élevée ou faible, patients dénutris. . . ». La HAS suggère aussi « Une révision des RCP permettant d'adapter les posologies selon le DFG estimé par l'équation CKD-EPI est souhaitable » [12].

Au total, en l'absence de données concernant les adaptations posologiques dans les RCP et l'impact de la fonction rénale sur le risque hémorragique et thromboembolique, en fonction d'autres formules que celles de Cockcroft et Gault, nous préconisons l'utilisation de cette formule lors de la prescription des AOD [13-15]. De façon à sécuriser au maximum l'utilisation des AOD chez les sujets âgés, la validation d'une formule d'évaluation de la fonction rénale dans cette population et son utilisation dans les essais cliniques est vivement souhaitée.

Enfin, nous ne partageons pas la suggestion de ne pas utiliser les AOD chez les patients âgés. C'est en effet la population la plus représentée chez les patients en fibrillation auriculaire avec une prévalence de 5 à 15 % chez les personnes de plus de 80 ans [16]. Les AOD peuvent être prescrits mais avec une très grande prudence, un respect scrupuleux des RCP et un suivi clinique régulier. La seule alternative thérapeutique aux AOD dans cette population traitée très majoritairement pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients présentant de la fibrillation auriculaire non-valvulaire, est l'utilisation des anti-vitamines K. La proposition d'utiliser la tinzaparine ou la daltéparine dans cette population n'est pas envisageable au long cours et ce d'autant que ces molécules n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

1. Frost C, Boyd RA. The contribution of apixaban renal clearance to total clearance. *J Thromb Thrombolysis* 2015 ; 40 : 521-2.
2. Frost C, Yu Z, Nepal S, Bragat S, Moore K, Shenker A, *et al.* Apixaban, a direct factor Xa inhibitor : single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of an intravenous formulation. *J Clin Pharmacol* 2008 ; 48 : 1132, abstr 142.

3. Vakkalagadda B, Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Zhang D, *et al.* Effect of rifampin on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct inhibitor of factor Xa. *J Clin Pharmacol* 2009 ; 49 : 1124, abst 143.
4. GEHT- Pratiques Professionnelles - Nouveaux Anticoagulants Oraux. 2014 Apr [cité le 2014 Apr 17] ; Lien URL : [http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles\\_472\\_.html](http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles_472_.html).
5. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 763-73.
6. Chauvelier S, Péquignot R, Amzal A, Hanon O, Belmin J. Comparison between the three most popular formulae to estimate renal function, in subjects 75 years of age or older. *Drugs Aging* 2012 ; 29 : 885-90.
7. Dufour B, Toussaint-Hacquard M, Kearney-Schwartz A, Manckoundia MD, Laurain MC, Joly L, *et al.* Glomerular filtration rate estimated by Cockcroft-Gault formula better predicts anti-Xa levels than modification of the diet in renal disease equation in older patients with prophylactic enoxaparin. *J Nutr Health Aging* 2012 ; 16 : 647-52.
8. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 649-53.
9. Gouin-Thibault I, Pautas E, Mahé I, Descarpentries C, Nivet-Antoine V, Golmard JL, *et al.* Is Modification of Diet in Renal Disease formula similar to Cockcroft-Gault formula to assess renal function in elderly hospitalized patients treated with low-molecular-weight heparin ? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007 ; 62 : 1300-5.
10. Pequignot R, Belmin J, Chauvelier S, Gaubert JY, Konrat C, Duron E, *et al.* Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the modification diet in renal disease formula. *J Am Geriatr Soc* 2009 ; 57 : 1638-43.
11. Drenth-Van Maanen AC, Jansen PAF, Proost JH, Egberts TCG, van Zuilen AD, van der Stap D, *et al.* Renal function assessment in older adults. *Br J Clin Pharmacol* 2013 ; 76 : 616-23.
12. HAS. "Bon usage des technologies de santé" Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. [www.has-santé.fr](http://www.has-santé.fr)
13. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, *et al.* Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation : a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014 ; 129 : 961-70.
14. Chin PK, Wright DF, Zhang M, Wallace MC, Roberts RL, Patterson DM, *et al.* Correlation between through plasma dabigatran concentrations and estimates of glomerular filtration rate based on creatinine and cystatin C. *Drugs RD* 2014 ; 14 : 113-23.
15. Manzano-Fernandez S, Andreu-Cayuelas JM, Marín F, Orenes-Piñero E, Gallego P, Valdés M, *et al.* Comparison of estimated glomerular filtration rate equations for dosing new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2015 ; 68 : 497-504.
16. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart Journal* 2010 ; 31 : 2369-429.