

## I Revues générales

# Fibrillation atriale : comment les cardiologues peuvent protéger le rein par le choix du traitement anticoagulant

**RÉSUMÉ :** L'insuffisance rénale chronique (IRC) et la fibrillation atriale (FA) sont deux pathologies souvent associées (20 % des cas) et présentent des facteurs de risque communs. Elles forment un cercle vicieux et certains médicaments cardiologiques peuvent aggraver la fonction rénale.

L'insuffisance rénale est un facteur de risque de thrombose et d'hémorragie au cours de la FA. Les traitements anticoagulants oraux directs (AOD) au cours de la FA sont indiqués en première ligne et les contre-indications ou les adaptations de posologie de ces produits tiennent compte de la fonction rénale du patient. Il est ainsi possible de prescrire avec prudence un AOD anti-Xa (Rivaroxaban ou Apixaban) même chez des patients avec IRC moyenne à sévère jusqu'à 15 ml/min de clairance de la créatinine (mesurée par la formule de Cockcroft et Gault). Une évaluation régulière de la fonction rénale est donc indiquée dans le suivi des patients sous AOD. Enfin, plusieurs études récentes ont montré un effet bénéfique des AOD par rapport aux AVK sur la fonction rénale chez les patients avec IRC.



**N. LELLOUCHE, S. ROUFFIAC**

Unité de rythmologie, Service de cardiologie, CHU Henri Mondor de Créteil, AP-HP

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent, affectant environ 1 % de la population dans les pays occidentaux comme la France. Sa prévalence augmente et pourrait, selon les prévisions, être multipliée par 2,5 d'ici 2050 [1]. Ce phénomène s'explique par le vieillissement de la population générale et par l'accroissement des facteurs de risque cardio-vasculaires comme l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'obésité ou le syndrome d'apnée du sommeil. Ces facteurs de risque, surtout l'HTA et le diabète, sont associés à la survenue d'une insuffisance rénale chronique (IRC) qui peut aussi aggraver la survenue d'une FA, engendrant un cercle vicieux [2].

La prévalence de la FA chez les patients souffrant d'IRC est multipliée par 2,5 environ par rapport à la population

générale [3]. Par ailleurs, on estime que 20 % des patients présentant une IRC ont une FA associée et que 50 % des patients présentant une FA ont une IRC à des degrés divers [4]. Outre des facteurs de risque communs, la FA en elle-même peut aggraver l'IRC du fait d'une baisse du débit cardiaque et les traitements anticoagulants de type anti-vitamine K (AVK) peuvent aussi avoir un effet délétère sur la fonction rénale. De plus, d'autres médicaments cardiologiques prescrits en cas d'association de FA et d'insuffisance cardiaque peuvent aggraver la fonction rénale (diurétiques, inhibiteurs du système rénine-angiotensine par exemple).

La stratification du risque thromboembolique au cours de la FA est évaluée par le calcul du score de  $CHA_2DS_2VASc$  [5]. Ce score tient compte de la plupart des

Facteur de risque	Score	Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Patients (n = 7 329)	Taux d'AVC ajusté (%/an)
C: insuffisance cardiaque congestive	1	0	1	0,0
H: hypertension artérielle	1	1	422	1,3
A: âge ≥ 75 ans	2	2	1 230	2,2
D: diabète	1	3	1 730	3,2
S: AVC/Accident ischémique transitoire/ Thrombo-embolie artérielle	2	4	1 718	4,0
		5	1 159	6,7
V: maladie vasculaire (ATCD d'infarctus du myocarde, maladie artérielle périphérique ou plaque aortique)	1	6	679	9,8
		7	294	9,6
A: âge 65-74 ans	1	8	82	6,7
S: sexe (féminin)	1	9	14	15,2

**Tableau I :** Items rentrant dans le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et incidence annuelle thromboembolique (AVC ou embolie artérielle systémique) correspondante.

	Caractéristiques cliniques	Points attribués	Score	Hémorragies 100 pts/ an
H	Hypertension (PAS > 160 mmHg)*	1	0	1,13
A	Insuffisance rénale** ou hépatique***	1 ou 2		
S	AVC	1	1	1,02
B	Hémorragie****	1	2	1,88
L	INR labiles	1		
E	Âge > 65 ans	1	3	3,74
D	Alcool ou autres médicaments*****	1 ou 2		
* PAS > 160 mmHg ** Créatinine > 200 µmol/L *** Bilirubine > 2x la normale avec ASAT/ALAT >3x la normale **** Antécédent d'hémorragie ou prédisposition au saignement ***** Fait référence aux autres anti-thrombotiques ou au AINS			4	8,70
Risque hémorragique				

**Tableau II :** Items rentrant dans le score de HAS-BLED et incidence annuelle d'hémorragie majeure correspondante.

comorbidités cardiovasculaires, qui sont elles-mêmes associées à la survenue d'une insuffisance rénale (**tableau I**). Le risque hémorragique lié au traitement anticoagulant est évalué par le score de HAS-BLED (**tableau II**) qui prend en compte la présence d'une insuffisance rénale. La fonction rénale est un critère entrant dans les contre-indications de la prescription des anticoagulants oraux directs (AOD) et nécessite une éventuelle adaptation de dose en cas d'altération.

Il existe donc un lien étroit entre l'IRC et la FA, tant sur le plan physiopathologique qu'en termes de prise en charge thérapeutique, notamment par traitement anticoagulant. Des données scientifiques récentes montrent que les AOD pourraient avoir un effet favorable sur

la fonction rénale elle-même chez le patient avec IRC, notamment en comparaison des AVK, qui eux, peuvent avoir un effet délétère sur celle-ci.

### Fibrillation atriale et insuffisance rénale chronique

La présence d'une FA ou d'une IRC aggrave le pronostic de l'autre pathologie. Dans une méta-analyse de 25 études évaluant la prévalence et l'impact de la FA chez des patients avec IRC terminale, il a été retrouvé une prévalence de FA de 11,6 % avec une incidence de 2,7 % par an et une mortalité multipliée par 2,5 chez les patients avec FA *versus* sans FA [6]. Dans une étude américaine sur plus de 60 000 patients en attente de greffe rénale,

l'incidence de FA était de 3,6 % par an et de manière intéressante, chez les patients une fois greffés, cette incidence diminuait à 2,7 % par an.

De nombreuses explications physiopathologiques ont été avancées pour expliquer la relation entre la FA et l'IRC. L'HTA et le diabète sont deux facteurs de risque indépendants reconnus de FA et d'IRC. Plus précisément, des mécanismes de dysfonction endothéliale ou de calcifications vasculaires ont été évoqués. Ces anomalies sont favorisées par un remodelage cardiaque de type HVG, fréquemment observé au cours de l'IRC, ainsi que des anomalies du système phosphocalcique. Une hyperactivité du système neuro-hormonal (sympathique et rénine-angiotensine) est rapportée au

# Revue générale

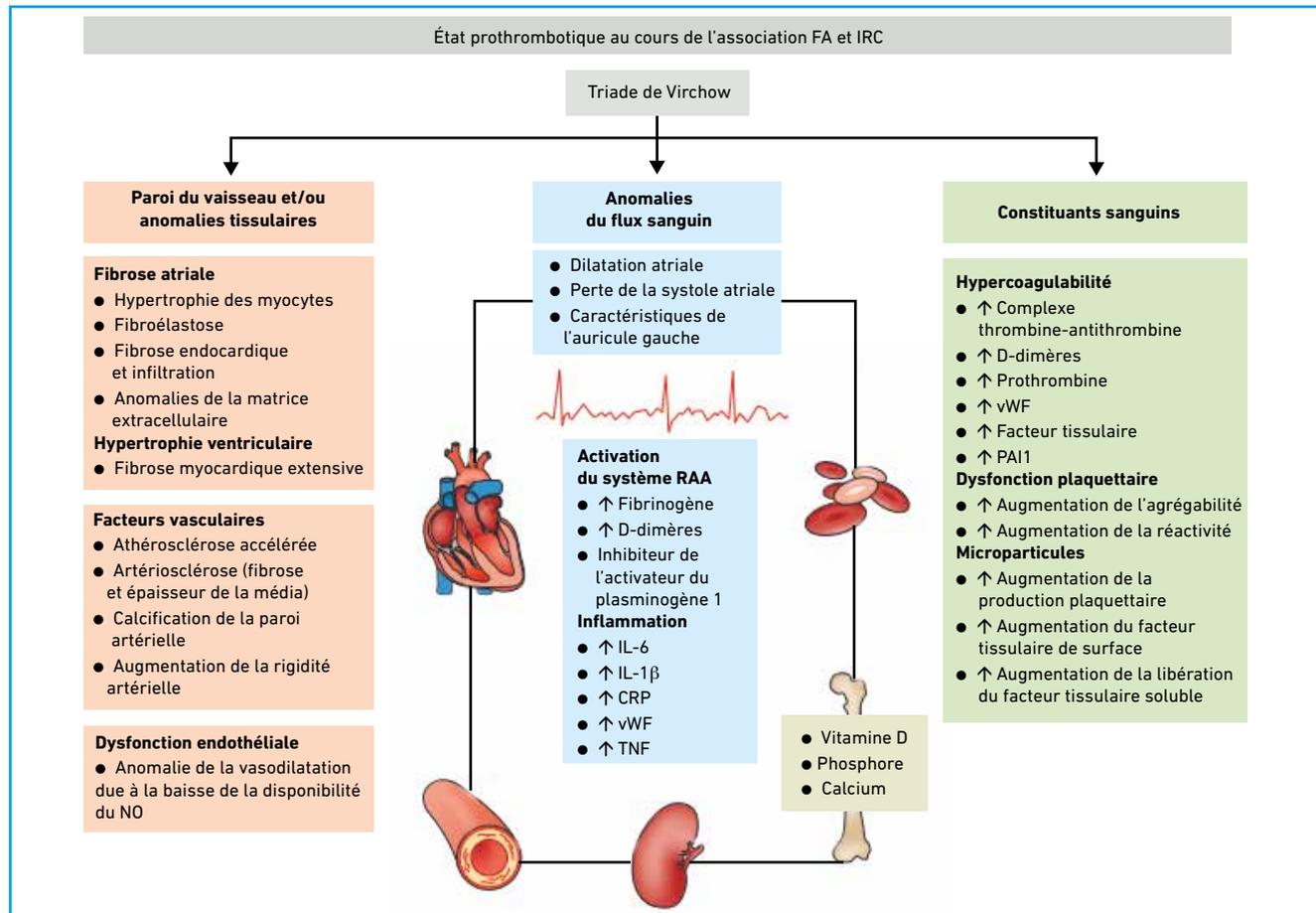


Fig. 1 : Physiopathologie expliquant la relation entre l'insuffisance rénale chronique et la fibrillation atriale. D'après Potpara *et al.*, 2018

cours de la FA et de l'IRC ainsi qu'une augmentation de l'inflammation systémique. Enfin, les anomalies hémodynamiques observées au cours de la FA, aboutissant à une baisse du débit cardiaque et donc du débit de filtration glomérulaire ainsi qu'à des phénomènes de micro-thrombose de la circulation capillaire rénale peuvent aggraver l'IRC (fig. 1).

Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) est augmenté au cours de la FA du fait de mécanismes de stase sanguine intra-cardiaque mais aussi du fait d'une augmentation de l'activation du système de coagulation sanguine. L'association d'une FA avec IRC augmente le risque d'AVC de 50 % par rapport à des patients avec FA sans IRC [7]. Cependant, la présence d'une

IRC est aussi associée à un surrisque d'hémorragie. Une étude hollandaise sur 4 937 patients avec IRC a retrouvé une relation inverse entre le taux de filtration glomérulaire et le risque hémorragique. Il a par ailleurs été observé un taux d'hémorragie multiplié par quatre chez les patients avec la fonction rénale la plus basse quand celle-ci est divisée en quartiles [8]. Une autre étude a retrouvé chez des patients dialysés un risque d'hémorragie cérébrale multiplié par dix par rapport aux patients sans IRC [9]. Enfin il existe aussi un surrisque d'hémorragie digestive dans cette même population.

Dans l'IRC modérée, on observe un état d'hypercoagulabilité lié notamment à une hyperactivité plaquettaire. Cependant, à un stade plus avancé de la maladie,

il y a un surrisque hémorragique lié à l'activation de facteurs fibrinolytiques, une dysfonction endothéliale empêchant l'interaction entre la paroi du vaisseau et les facteurs de coagulation et plaquettaires, aggravant potentiellement l'anémie secondaire à l'IRC.

Les patients avec IRC ont donc à la fois un surrisque thrombotique et un surrisque hémorragique lorsqu'ils présentent une FA.

## AOD et insuffisance rénale

Depuis un peu plus d'une décennie, les anticoagulants oraux directs (AOD) sont utilisés en alternative aux anti-vitamine K (AVK) dans le cadre de la prévention

## POINTS FORTS

- L'insuffisance rénale chronique (IRC) et la fibrillation atriale (FA) ont des mécanismes physiopathologiques communs et s'aggravent mutuellement (prévalence 2,5 plus élevée de FA chez les patients avec IRC).
- L'IRC représente un facteur de risque thromboembolique et hémorragique au cours de la FA.
- Certains médicaments cardiologiques peuvent aggraver la fonction rénale dont les anti-vitamine K (AVK).
- Les anticoagulants oraux directs (AOD) représentent le traitement de choix dans la prévention thromboembolique au cours de la FA.
- Le respect des RCP de chaque AOD est important notamment pour l'adaptation de la posologie du produit en fonction de la clairance de créatinine, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault.
- Les AOD (anti-Xa) ont un effet favorable sur la fonction rénale chez le patient avec IRC par rapport aux AVK.

thromboembolique au cours de la FA chez les patients à haut risque cardiovasculaire. On utilise actuellement en France trois AOD : un antithrombine, le dabigatran (Pradaxa), et deux anti-Xa, l'apixaban (Eliquis) et le rivaroxaban (Xarelto). L'élimination rénale de ces produits est de 85 % pour le dabigatran, 33 % pour le rivaroxaban et 27 % pour l'apixaban.

Les posologies des AOD dans le traitement de la FA sont présentées dans

le **tableau III**. Il est important de bien connaître les modifications de dosage, notamment en rapport avec une anomalie de la fonction rénale. Cependant, les données sont limitées concernant la tolérance et l'efficacité des AOD chez les insuffisants rénaux, notamment en cas d'IRC sévère. Plusieurs études sont en cours et certaines déjà publiées montrent que les AOD (particulièrement le rivaroxaban) sont efficaces et entraînent moins d'hémorragies que les AVK dans

cette population. Par ailleurs, des études sont en cours chez les patients avec FA et IRC sévère (Cl créatinine < 15 mL/min) ou dialysés pour évaluer quelle est la meilleure stratégie anticoagulante, entre AOD (rivaroxaban ou apixaban), AVK ou l'absence de traitement anticoagulant.

Enfin, la fonction rénale doit donc être surveillée régulièrement chez les patients sous AOD : une à deux fois par an en général ou plus fréquemment si le patient est insuffisant rénal connu (la règle est de calculer la clairance de créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault puis de la diviser par dix pour obtenir l'espacement en mois entre deux dosages de fonction rénale) ou en cas de situation médicale aigue (infection, diarrhée, hospitalisation...) [10].

### Effet des traitements anticoagulants sur la fonction rénale

Des données récentes ont évalué l'impact du traitement anticoagulant sur la fonction rénale elle-même. Ainsi, les AVK ont montré un effet néphrotoxique avec plusieurs mécanismes évoqués :

>>> La vitamine K intervient sur la carboxylation de la MGP (protéine matrix G1) qui inhibe le processus de calcification vasculaire. Les AVK ont donc

FA	Dabigatran BID	Apixaban BID	Rivaroxaban OD
Élimination rénale	80%	27%	33%
Réduction de dose	Cockroft 30-49 mL/mn OU Âge ≥ 80 ans OU Verapamil	Cl creat 15-29mL/mn OU Si 2 des critères suivants : – Creat sérique ≥ 133µmol/L – Âge ≥ 80 ans – Poids ≤ 60Kg	Cockroft 15-49mL/mn
IR légère Cockroft 50-80 mL/mn)	150 mg x 2	5 mg x 2	20 mg x 1
IR modérée Cockroft (30-49 mL/mn)	110 mg prudence		15 mg prudence
IR sévère (15-29 mL/mn)	Contre-indiqué	2,5 mg x 2 prudence	15 mg prudence
Contre-indication	Si cl creat < 30 mL/mn	Si cl creat < 15 mL/mn	Si cl creat < 15 mL/mn

**Tableau III :** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des trois AOD au cours du traitement de la fibrillation atriale avec critères d'adaptation de doses.

## I Revues générales

potentiellement un effet délétère sur les vaisseaux et la micro-circulation notamment au niveau du rein [11].

>>> Par ailleurs, il a été décrit des néphropathies immunoallergiques aiguë et chronique avec l'utilisation des AVK et particulièrement de la fluindione (Previscan). Ceci a conduit la Haute Autorité de santé à contre-indiquer la prescription de fluindione en instauration de traitement anticoagulant depuis décembre 2018.

>>> Enfin, les AVK sont associés à une variabilité importante de l'effet anticoagulant, ceci pouvant aboutir à des phases d'hyper- ou d'hypocoagulabilité. Ces variations peuvent entraîner des phénomènes de micro-thromboses (en cas d'hypocoagulabilité, INR trop bas) ou de micro-saignements (en cas d'hypercoagulabilité, INR trop élevé) dans certains organes, notamment le rein, aggravant potentiellement la fonction rénale.

Plusieurs registres prospectifs ont évalué l'effet des AOD, notamment de l'apixaban et du rivaroxaban, par rapport aux AVK sur la dégradation de la fonction rénale [12, 13]. Ces études ont montré une réduction significative du taux d'insuffisance rénale aiguë ou d'aggravation de la fonction rénale notamment une évolution vers une insuffisance rénale terminale ou le recours à la dialyse chez les patients traités par AOD *versus* AVK. Ces résultats, qui nécessitent d'être confirmés par d'autres études sont en faveur de l'utilisation des AOD au cours de la FA dans le cadre de la préservation de la fonction rénale.

### ■ Conclusion

Il existe une association étroite entre la survenue de FA et l'IRC, qui s'entre-

tiennent mutuellement. Les AOD, qui représentent le traitement anti-thrombotique de référence au cours de la FA, présentent des contre-indications et des adaptations de posologie variant selon la fonction rénale du patient. Les AOD de type anti-Xa (rivaroxaban et apixaban) préviennent la dégradation de la fonction rénale par rapport aux AVK chez les patients avec IRC.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Go AS *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults - National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001;285:2370-2375.
2. WATANABE H *et al.* Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am. Heart J*, 2009;158 :629-636.
3. ALONSO A *et al.* Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*, 2011;123 :2946-2953.
4. POTPARA TS *et al.* Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*, 2018;14:337-51.
5. HINDRICKS G *et al.* ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2021;42:373-498.
6. ZIMMERMAN D *et al.* Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dialysis Transplant*, 2012;27:3816-3822.
7. OLESEN JB *et al.* Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2012;36:625-635.
8. BOS MJ *et al.* Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*, 2007;38:3127-3132.
9. ISEKI K *et al.* Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int*, 1993;44:1086-1090.
10. STEFFEL J *et al.* 'Ten Commandments' of the EHRA Guide for the Use of NOACs in AF. *Eur Heart J*, 2018; 39:1322.
11. VAN GORP RH *et al.* New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) *Versus* Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*, 2015; 7:9538-57.
12. BONNEMEIER H *et al.* Comparative effectiveness of rivaroxaban *versus* a vitamin K antagonist in patients with renal impairment treated for non-valvular atrial fibrillation in Germany - A retrospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019; 23:100367.
13. COLEMAN CI *et al.* Rivaroxaban's Impact on Renal Decline in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A US MarketScan Claims Database Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019; 25:1076029619868535.

N. Lellouche: présentations orales et board Bayer et BMS-Pfizer. S. Rouffiac a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.