

# AVK et calcifications vasculaires (y compris la calciphylaxie)

Pierre DELANAYE, MD, PhD  
Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation  
CHU-Sart Tilman  
Université de Liège  
BELGIQUE

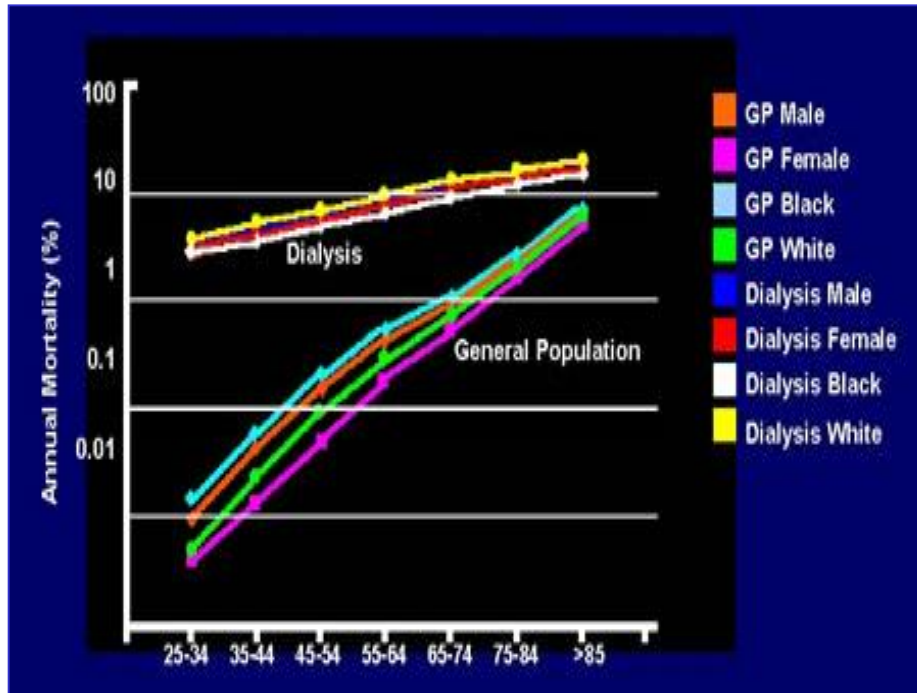


# Conflits d'intérêt

---

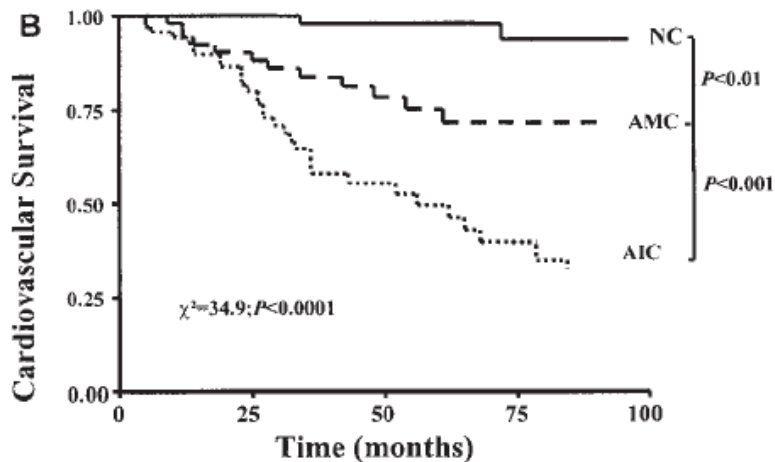
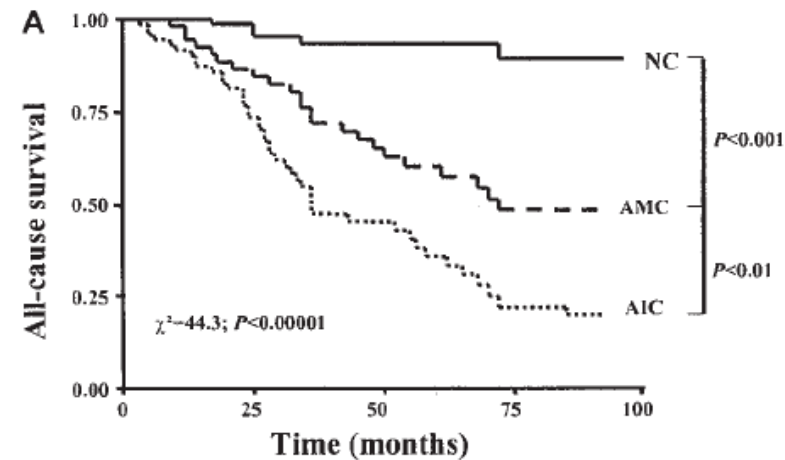
**Consultance: IDS (dosage du MGPucdp)**

# Epidémiologie



*Foley RN. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-S119.*

# Impact des CV sur la survie



**Figure:** All-cause (A) and CV mortality (B) of ESRD patients as a function of their calcification status. NC: non-calcified, AMC: arterial medial calcification, AIC: arterial intima calcification (London et al. *Nephrol Dial Transplantation*, 2003, 18,1731-1740).

# Mortalité et calcifications vasculaires

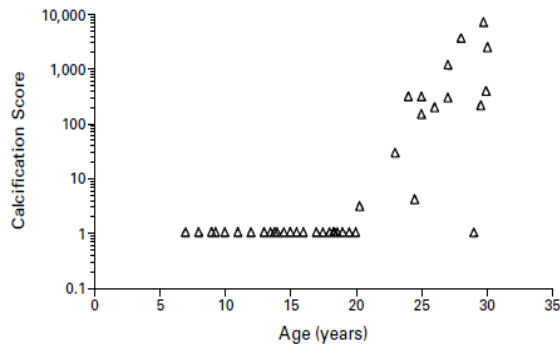
---

- London GM. Nephrol Dial Transplant 2003 Sep;18(9):1731-40.*
- Blacher J. Hypertension 2001 Oct;38(4):938-42.*
- Matsuoka M. Clin Exp Nephrol 2004 Mar;8(1):54-8.*
- Block GA. Kidney Int 2007 Mar;71(5):438-41.*
- Schlieper G. Kidney Int 2008 Dec;74(12):1582-7.*
- Adragao T. Nephrol Dial Transplant 2004 Jun;19(6):1480-8.*
- Okuno S. Am J Kidney Dis 2007 Mar;49(3):417-25.*
- Jean G. Nephrol Dial Transplant 2009 Mar;24(3):948-55.*
- Adragao T. Nephrol Dial Transplant 2009 Mar;24(3):997-1002.*

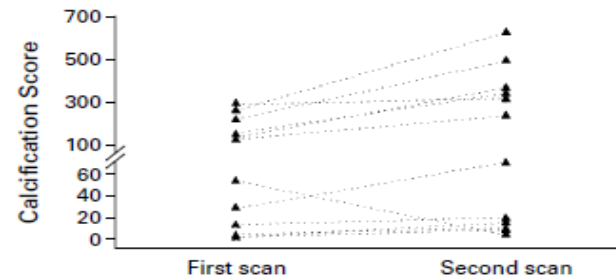
# Calcifications vasculaires

Calcifications en dialyse (par rapport à la population générale):

- ▶ Fréquente (jusqu'à 90%) et sévère
- ▶ Précoce et rapidement progressive



**Figure 1.** Coronary-Artery Calcification Scores in 39 Children and Young Adults with End-Stage Renal Disease Who Were Treated by Dialysis, According to Age. Coronary-artery calcification was assessed by electron-beam computed tomography. The scale on the y axis is logarithmic.



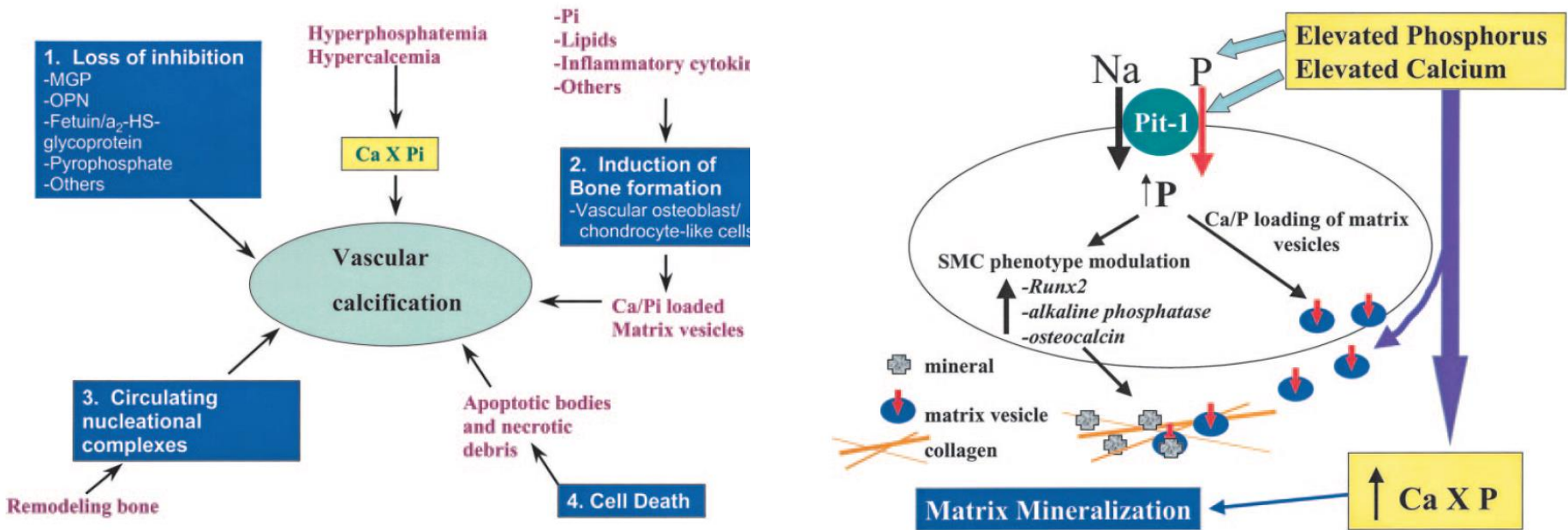
**Figure 3.** Coronary-Artery Calcification Scores in 10 Patients with Evidence of Coronary-Artery Calcification on the Initial Scan and in 2 Patients in Whom Calcification Was Detected during Follow-up.

Coronary-artery calcification was assessed by electron-beam computed tomography. The mean interval between the scans was 20 months (range, 12 to 41). All patients underwent regular dialysis, and all were 20 to 30 years of age at the time of the first scan.

# Vascular Calcification Mechanisms

CECILIA M. GIACHELLI

Bioengineering Department, University of Washington, Seattle, Washington.



# Donc...

---

- **Sur-mortalité cardiovasculaire en dialyse...**
- **“Sur”-calcification vasculaire en dialyse**
- **Association entre calcifications et mortalité**
- **Rôle du phosphore semble important**
- **Association P et calcifications/mortalité:** intérêt des chélateurs au niveau CV  
(pas de RCT versus placebo alors que marché à 1,5 milliards \$ US)
- **La diminution des calcifications (ou la moindre évolution) est-elle possible?**
- **La diminution des calcifications (ou la moindre évolution) est-elle associée à une diminution des évènements « négatifs » (CV)?**



# Situation extreme Calciphylaxie (calcific uremic arteriolopathy)

---

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Julie R. Ingelfinger, M.D., *Editor*

## Calciphylaxis

Sagar U. Nigwekar, M.D., M.M.Sc., Ravi Thadhani, M.D., M.P.H.,  
and Vincent M. Brandenburg, M.D.

N Engl J Med 2018;378:1704-14.

# Définition

---

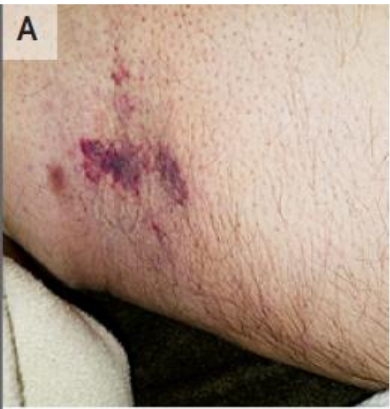
**Calcifications vasculaires entraînant une occlusion des microvaisseaux dans le tissu adipeux et le derme, qui sont responsables de douleurs intenses et d'ischémie cutanée**

- **Exceptionnel en population générale**
- **Rare en population dialysée**
- **Pronostic sombre (en dialyse, mortalité à 1 an: 45 à 80 %)**

# Clinique/épidémio

---

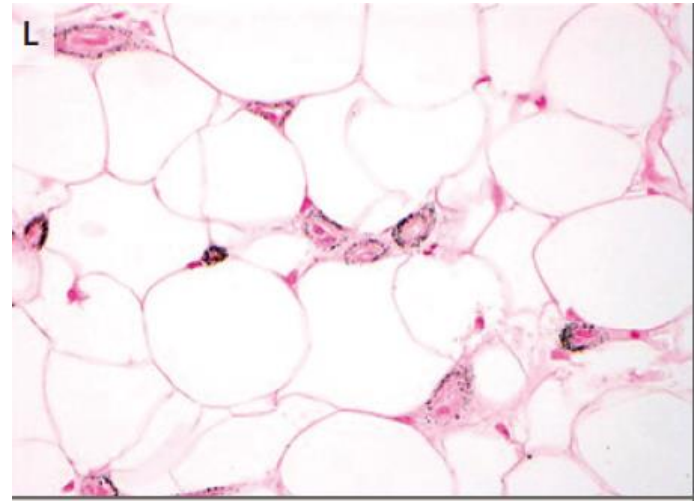
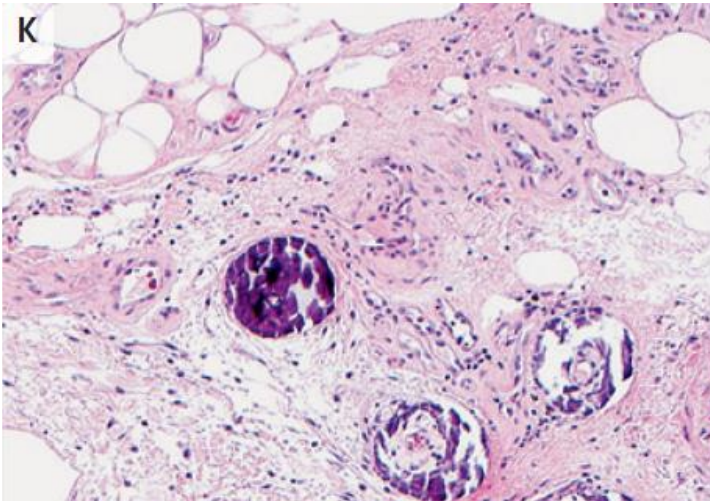
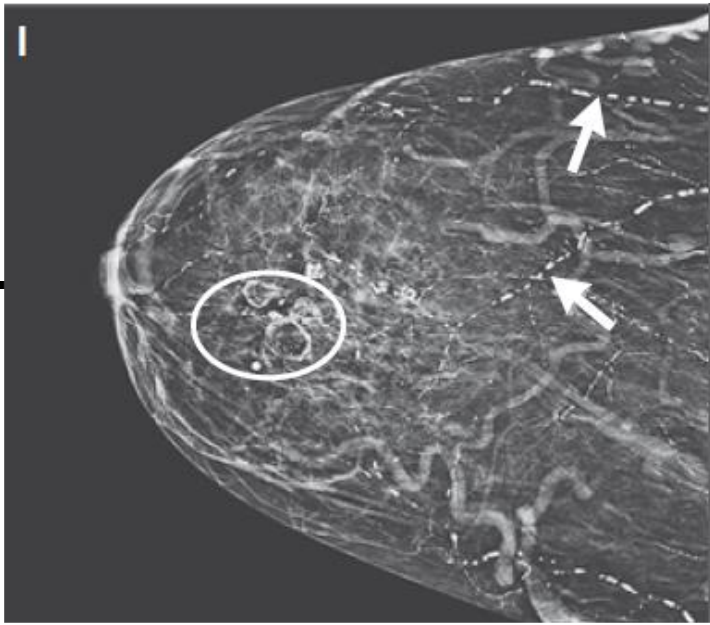
- **En dialyse, 70 à 80% des lésions sont centrales (abdomen/hanche)**
- **Par 10,000 patients dialysés: 35 cas aux USA, 4 en Allemagne et 1 au Japon**
- **Délais d'apparition par rapport à la prise en charge en dialyse: 30 mois aux USA et en Allemagne, 105 mois au Japon**
- **Incidence plus important en DP (raison = ?)**
- **50 à 70 ans**
- **50 à 70% de femmes**
- **USA: pas de différence selon couleur de la peau**





Medscape® www.medscape.com





# Facteurs de risque

---

- Femme, diabète, et obésité
- Hypercalcémie/hyperphosphatémie
- Hyperparathyroïdie surtout à l'initiation de la dialyse
- Hyper- ou hypoparathyroïdie au moment du diagnostic

# Facteurs de risque: **et les AVK !!**

---

- Registre allemand des calciphylaxies: 45% étaient sous AVK
- Registre japonais note un HR de 10 pour AVK et risque de calciphylaxie
- Le fait d'être sous AVK impacte aussi négativement la survie des patients

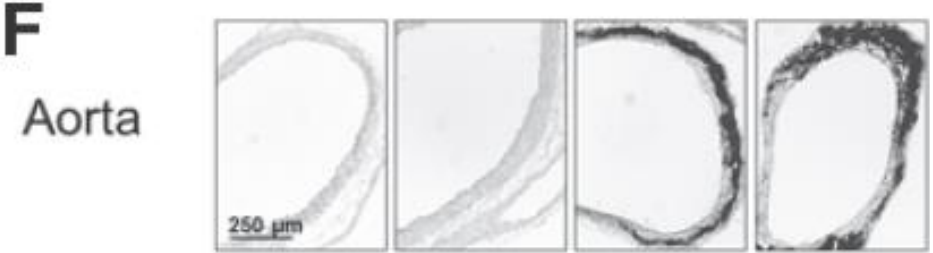
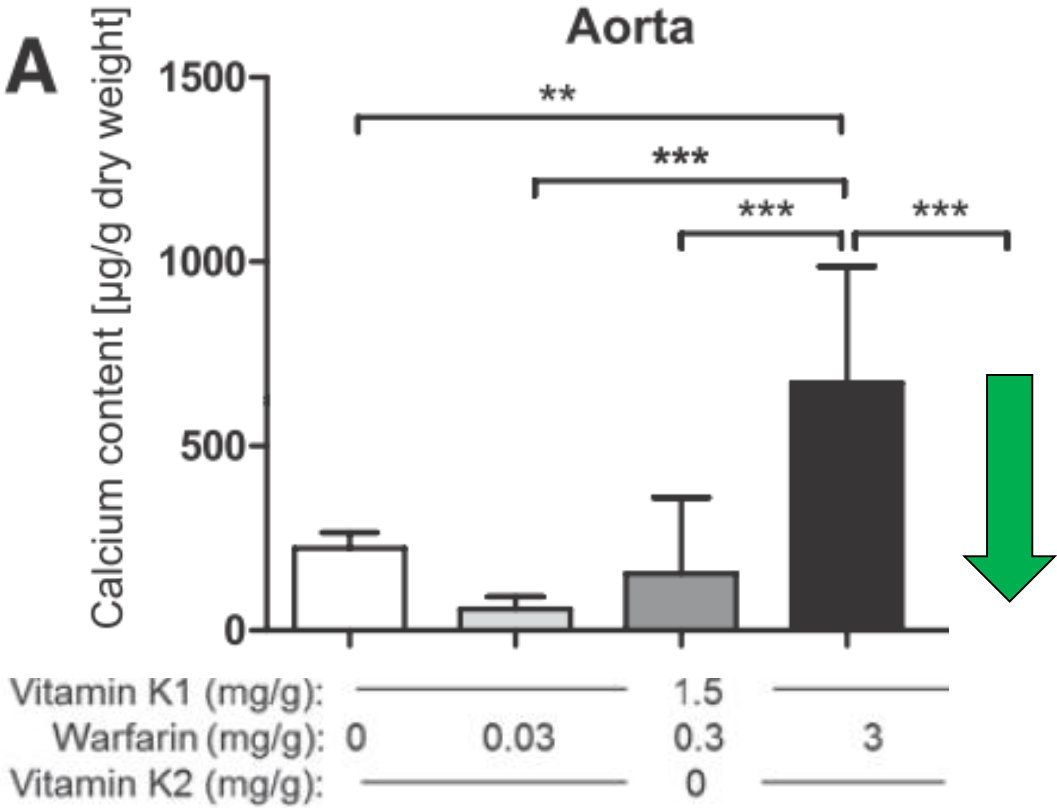


# Prise en charge

---

- Soins de plaie
- Prise en charge de la douleur
- Caisson hyperbare
- Limiter hyperCa, hyperP, hyperPTH
- Stop AVK
- Sodium thiosulfate ?

# AVK induit des CV chez la souris



Krüger T, ATVB, 2013, p2618

# The impact of warfarin on the rate of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a longitudinal study

Fabrice Mac-Way<sup>1,2</sup>, Aurélie Poulin<sup>1,2</sup>, Mihai Silviu Utescu<sup>1,2</sup>, Sacha A. De Serres<sup>1,2</sup>, Karine Marquis<sup>1</sup>, Pierre Douville<sup>3,4</sup>, Simon Desmeules<sup>1,2</sup>, Richard Larivière<sup>1,2</sup>, Marcel Lebel<sup>2</sup> and Mohsen Agharazii<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CHU de Québec Research Center, L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, Québec, QC, Canada, <sup>2</sup>Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada, <sup>3</sup>Département de biologie moléculaire, de biochimie médicale et de pathologie, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada and <sup>4</sup>Département de biologie médicale, L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, CHU de Québec, Québec, QC, Canada

Correspondence and offprint requests to: Mohsen Agharazii; E-mail: mohsen.agharazii@crhdq.ulaval.ca

Table 1. Baseline characteristics of patients in control and warfarin groups

Parameters	Control (n = 54)	Warfarin (n = 18)	P-value
Age (years)	67 ± 15	67 ± 15	0.953
Male	34 (63)	9 (50)	0.331
Weight (kg)	72.1 ± 18.0	74.6 ± 19.9	0.735
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	28.9 ± 6.2	28.4 ± 6.4	0.289
Smoking (active or past history)	20 (37)	5 (28)	0.475
Hypertension	50 (93)	16 (89)	0.636
Cardiovascular disease	30 (56)	10 (56)	1.000
Ejection fraction (%) <sup>a</sup>	61 ± 9	57 ± 13	0.179
Ejection fraction < 40%	1 (2)	1 (6)	0.435
Diabetes	27 (50)	5 (28)	0.100
Dialysis vintage HD (years)	2.1 (1–5.5)	3.6 (1.8–3.6)	0.123
Kt/V	1.68 ± 0.29	1.62 ± 0.28	0.514
Dialysis catheter n (%)	13 (24)	8 (44)	0.135
C-reactive protein (mg/L)	5 (2.5–14)	5 (2.5–10)	0.775
<b>Mineral metabolism</b>			
Calcium (mmol/L)	2.21 ± 0.17	2.18 ± 0.16	0.532
Albumin (g/L)	39.1 ± 2.8	37.5 ± 2.7	0.041
Phosphate (mmol/L)	1.44 ± 0.38	1.52 ± 0.51	0.502
PTH (ng/L)	319 ± 249	378 ± 330	0.696
Alkaline phosphatase (U/L)	100 ± 36	109 ± 57	0.917
25(OH) vit. D (nmol/L)	35 ± 14	36 ± 12	0.505
<b>Lipid profile</b>			
Total cholesterol (mmol/L)	3.64 ± 0.81	3.76 ± 0.97	0.572
HDL (mmol/L)	1.00 ± 0.28	1.08 ± 0.34	0.435
LDL (mmol/L)	1.84 ± 0.69	1.71 ± 0.79	0.548
TG (mmol/L)	1.83 ± 1.19	2.11 ± 0.96	0.131
<b>Vitamin K</b>			
PIVKA-II (ng/mL)	3 (2–4.5)	1004 (520–1099)	<0.001
PIVKA-II > 2 ng/mL n (%)	39 (72)	18 (100)	0.015

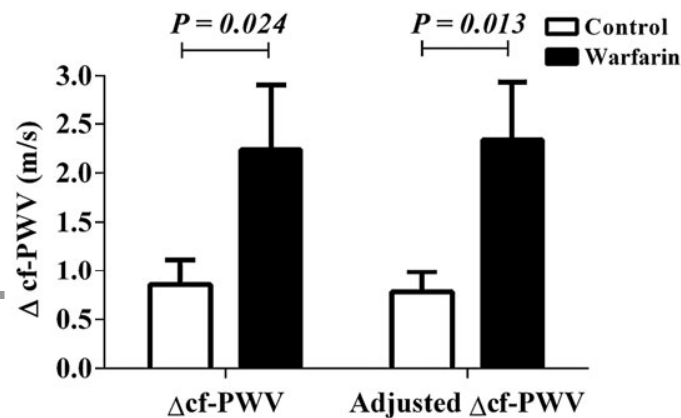


FIGURE 1: Changes in aortic stiffness. Changes in aortic stiffness as measured by changes (open triangle) in carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) are shown in the control (open square) and the warfarin groups (filled square), as raw data (left part of graph) and adjusted (right part of graph) for a duration of follow-up of 1.2 years and adjusted for changes in MBP. Values are mean ± SEM.

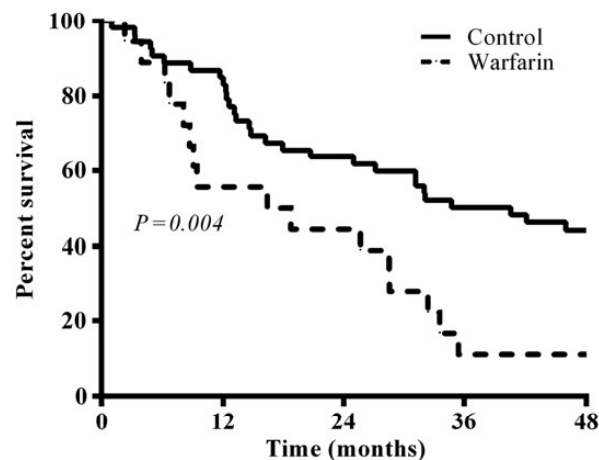
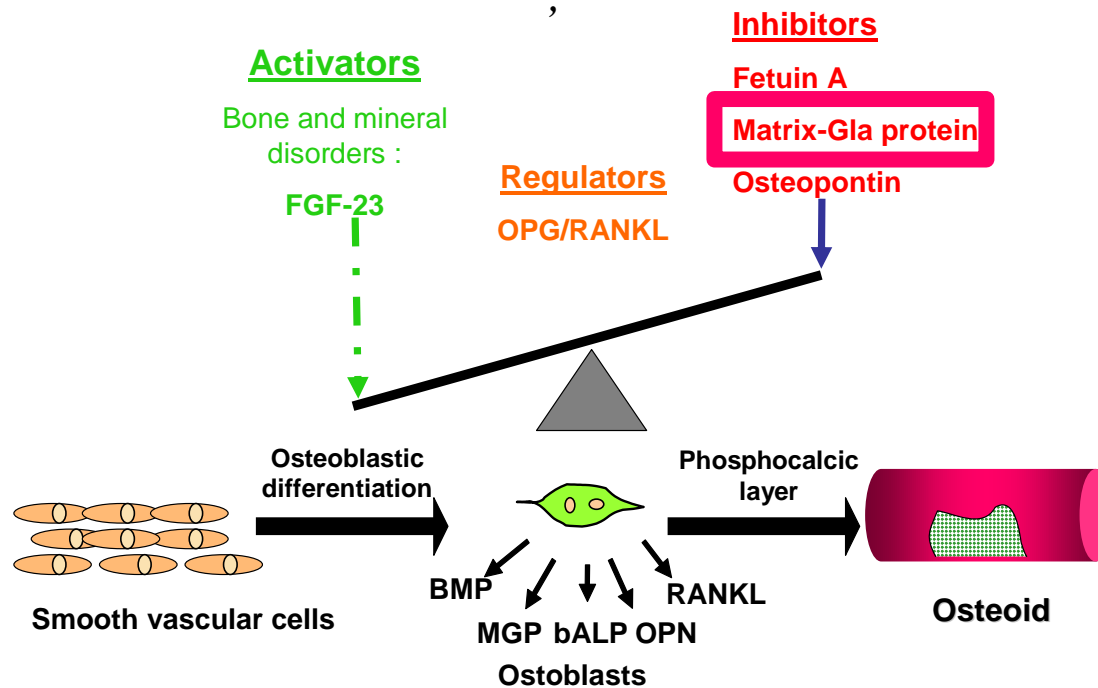


FIGURE 3: Patient survival in control and warfarin groups. The figure shows that patients with warfarin therapy had a lower survival than in control (P = 0.004).

# Types et mécanismes des CV

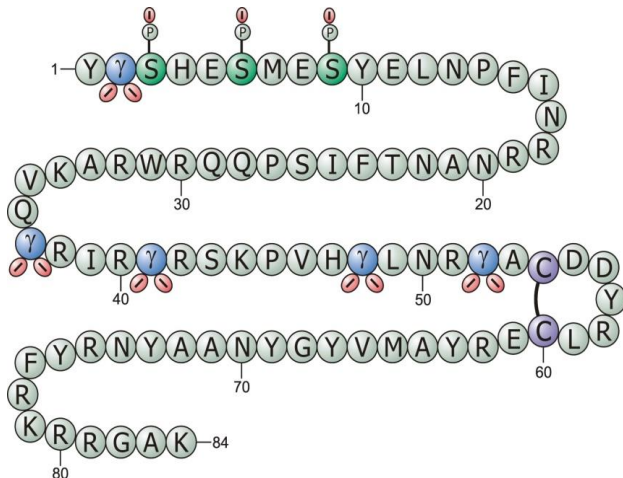
## Un processus complexe et actif

**Balance between calcification inhibitors and promoters**  
*(with the permission of Prof. Cristol, Department of Biochemistry  
 Montpellier).*

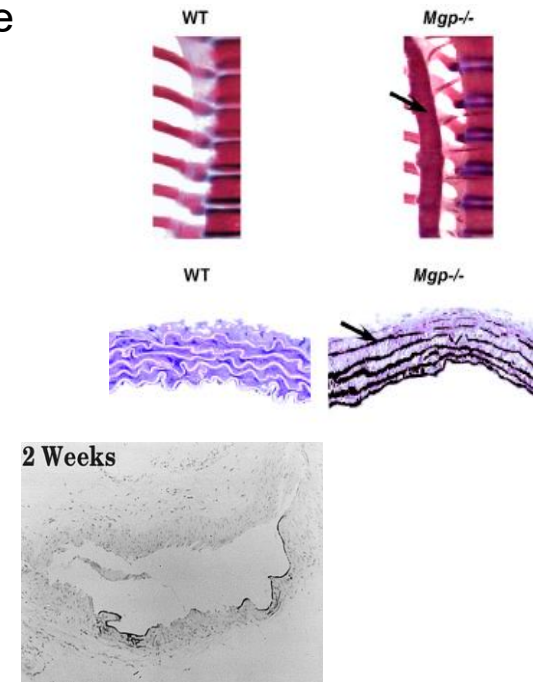


# Matrix Gla protéine (MGP)

- 11 kD, 84 aa
- Secrétée par les chondrocytes et les cellules musculaires lisses des vaisseaux (VSMC)
- Puissant inhibiteur des calcifications au niveau local
- « MGP knockout mice »
  - Calcifications sévères des vaisseaux et des cartilages
  - Mort dans les deux mois d'une rupture de l'aorte



Luo PB, Nature 1997, p78



# **MGP agit localement comme inhibiteur des CV**

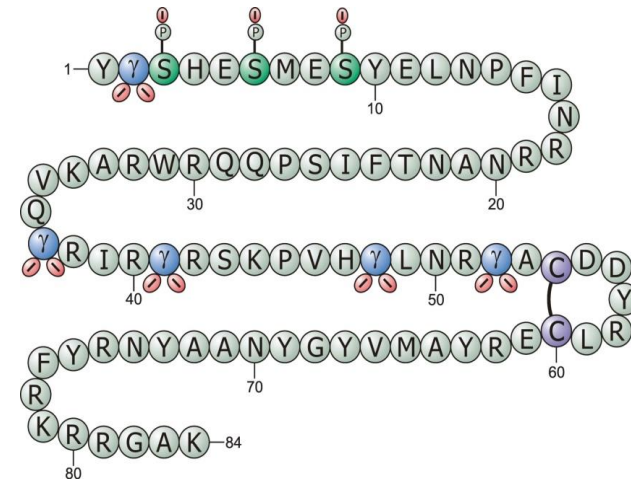
---

- **Inhibition de la précipitation du calcium**
- **Inhibition du processus de cristallisation**
- **Antagoniste de la Bone Morphogenetic protein 2 et 4**

# MGP fonctionnelle

## Deux modifications post-transcriptionnelles

- Carboxylation des résidus glutamate
- Phosphorylation des résidus sérine



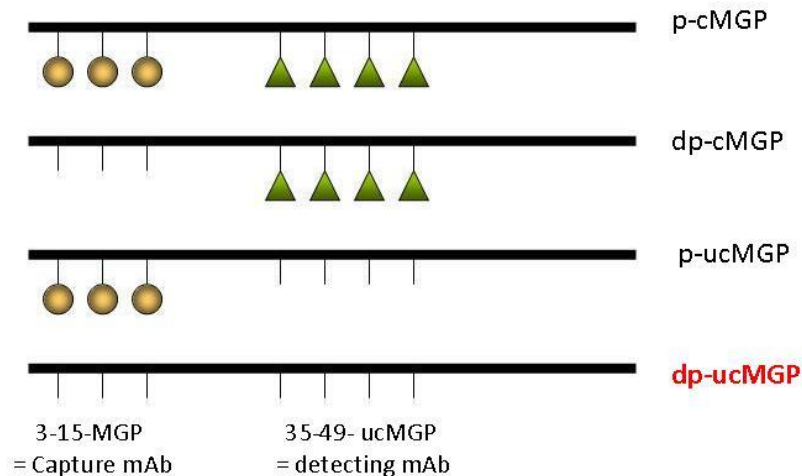
**La carboxylation est tout à fait dépendante de la vitamine K**



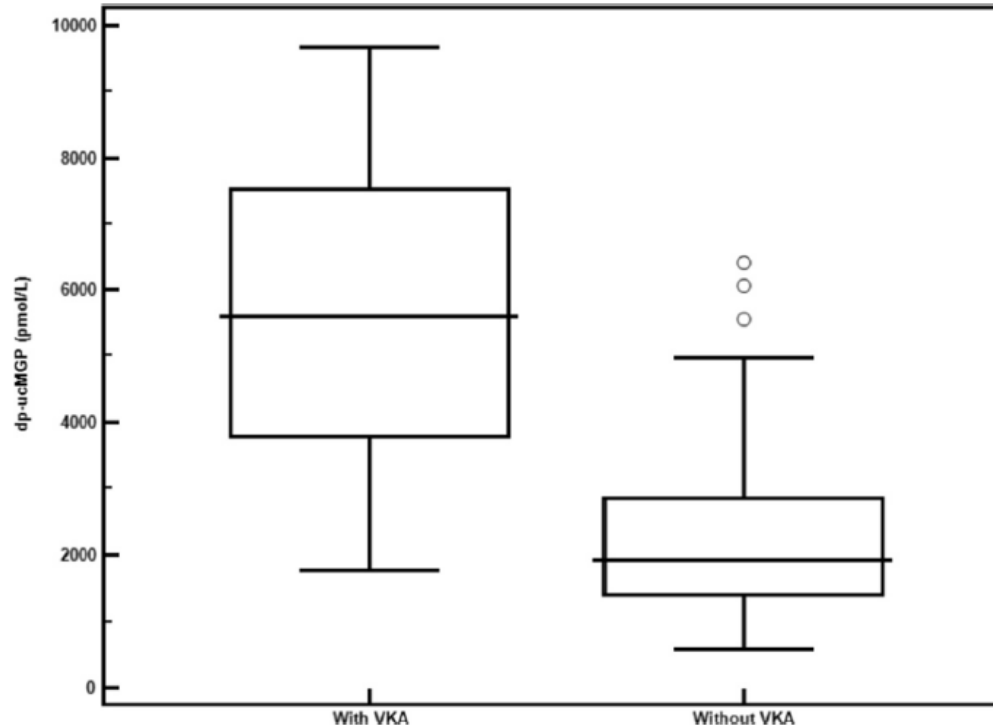
# Mesure de MGP circulant

Carboxylation et phosphorylation de la MGP ne sont pas nécessairement complètes →

- Différents “types” de MGP dans la circulation
- La forme active n’est pas encore mesurable
- Probablement différentes implications
- Immunoassay (IDS, InaKtif, Boldon, UK) pour mesurer la forme inactive

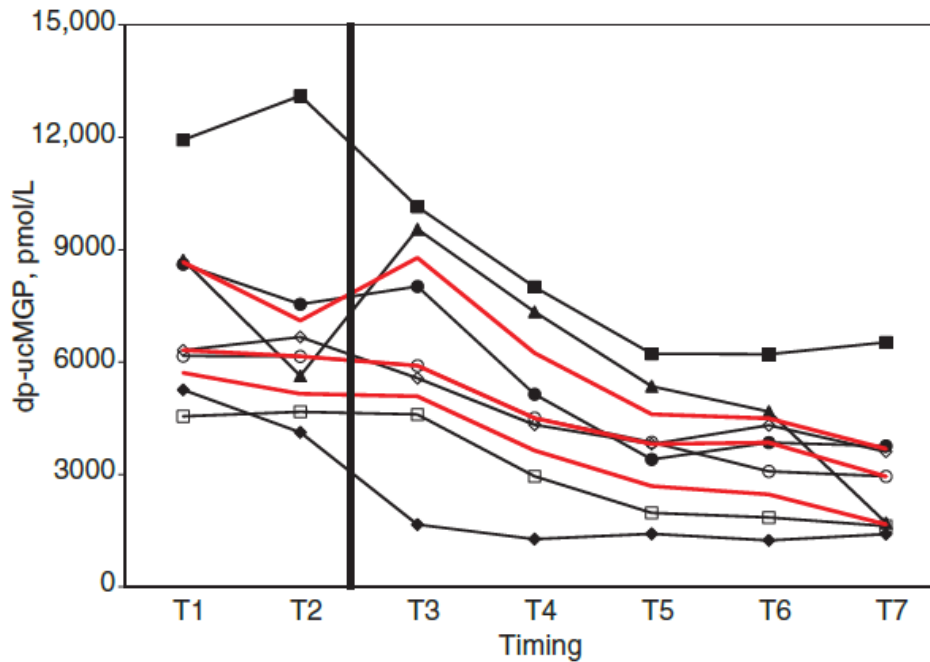


# Effet des AVK sur MGP (en dialyse)



**Figure 1** Median concentration of dp-ucMGP in patients treated with antivitamin K (VKA) (n = 23) and in patients not treated with VKA (n = 137) (5604 [3758; 7836] vs. 1939 [1419; 2841] pmol/L,  $p < 0.0001$ ).

# Effet des AVK sur MGP



**Figure 1:** Evolution of dp-ucMGP concentrations after stopping VKA in 7 HD patients.

In red, median and P25-P75 values. The thick dark line corresponds to the time when AVK therapy is stopped.

# Effet de la vitamin K sur MGP

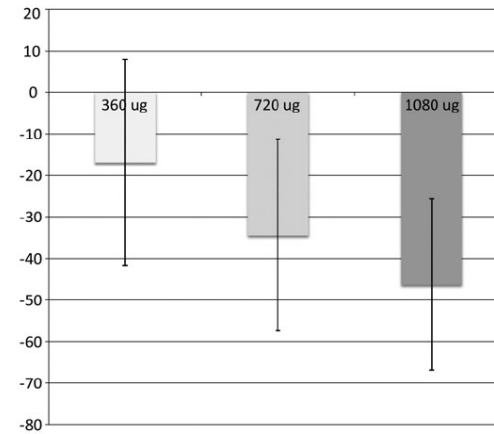
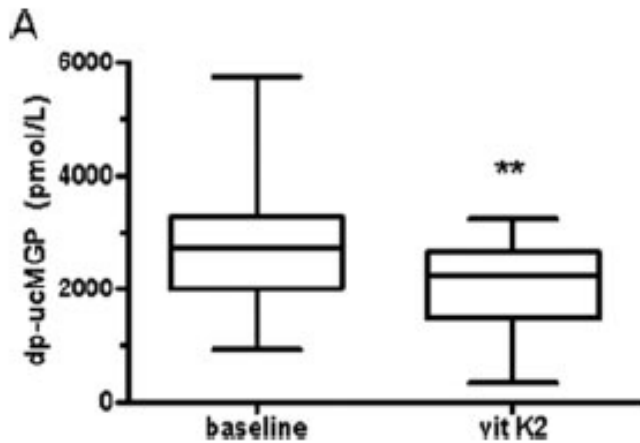


FIGURE 2: Relative decrease (%) in circulating dp-uc-MGP levels after 8 weeks of supplementation with different doses of MK-7. Data represent mean  $\pm$  standard deviation. The decrease was statistically significant in every treatment group ( $P < 0.001$ ).

Schlieper G, J Am Soc Nephrol, 2011, 22, 387-395  
Westenfeld R, Am J kidney Dis, 2012, 59, 186-195  
Caluwe R, NDT, 2014, p1385

# MGP et CV

## — The Circulating Inactive Form of Matrix Gla Protein Is a Surrogate Marker for Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: A Preliminary Report

Leon J. Schurgers,\* Daniela V. Barreto,<sup>†‡</sup> Fellype C. Barreto,<sup>†‡</sup> Sophie Liabeuf,<sup>†‡</sup> Cédric Renard,<sup>§</sup> Elke J. Magdeleyns,\* Cees Vermeer,\* Gabriel Choukroun,<sup>†||</sup> and Ziad A. Massy<sup>†‡||</sup>

*\*Cardiovascular Research Institute Maastricht and VitaK, University of Maastricht, Maastricht, the Netherlands; †Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ERI-12 (EA 4292), Amiens, France; ‡Division of Clinical Pharmacology, Clinical Research Centre, Amiens University Hospital and the Jules Verne University of Picardie, Amiens, France; and Divisions of §Radiology and ||Nephrology, Amiens University Hospital, Amiens, France*

*Clin J Am Soc Nephrol 5: 568–575, 2010.*

- **107 MRC dont 40 HD**
- **CT-Scan aortique (n=101)**

Table 3. Univariate linear regression analysis: variables associated with the aortic calcification score on CT (logarithmic normalized)

	$\beta$ (95% CI)	$r^2$	$P$
Age	0.057 (0.039 to 0.075)	0.290	<0.0001
[dp-ucMGP]	0.001 (0.000 to 0.001)	0.143	<0.0001
Previous CVD	0.570 (0.016 to 1.124)	0.040	0.044
CKD stage	0.173 (-0.019 to 0.365)	0.144	0.076

$n = 101$  patients. CI, confidence interval; CVD, cardiovascular disease.

Table 4. Multivariate linear regression analysis: variables independently associated with the aortic calcification score on CT (logarithmic normalized)

	$\beta$ (95% CI)	$P$
Age	0.050 (0.032 to 0.068)	<0.0001
[dp-ucMGP]	0.000 (0.000 to 0.001)	0.003

$n = 101$  patients. CI, confidence interval.

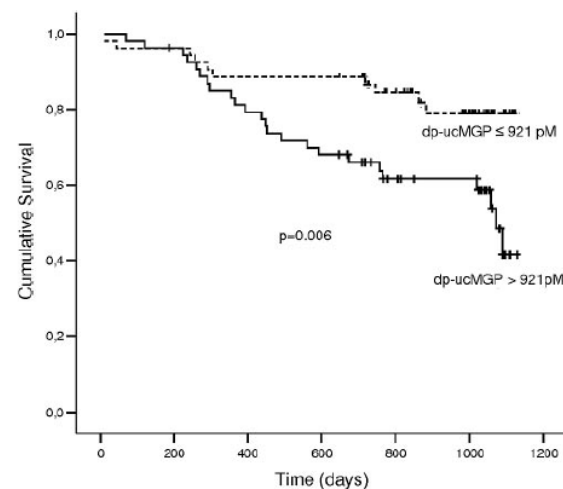


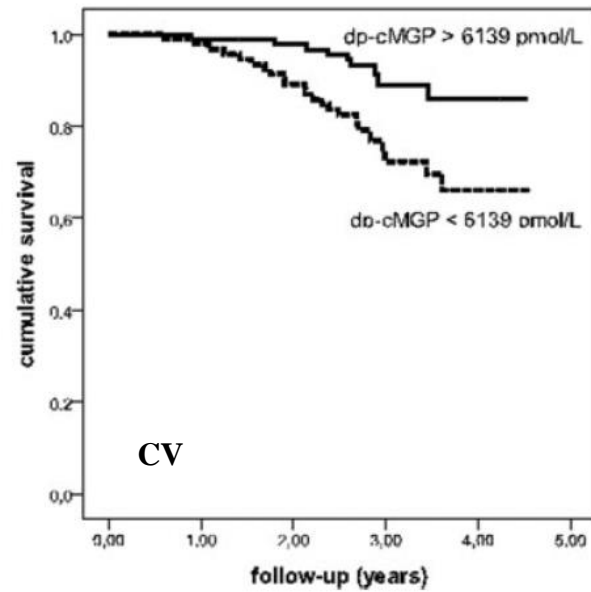
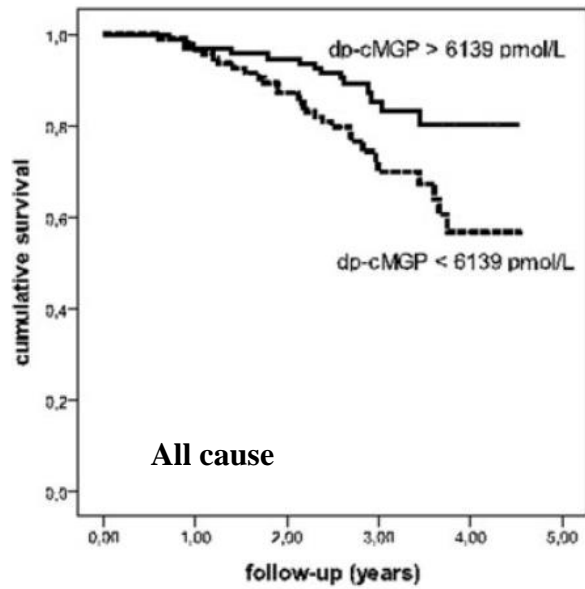
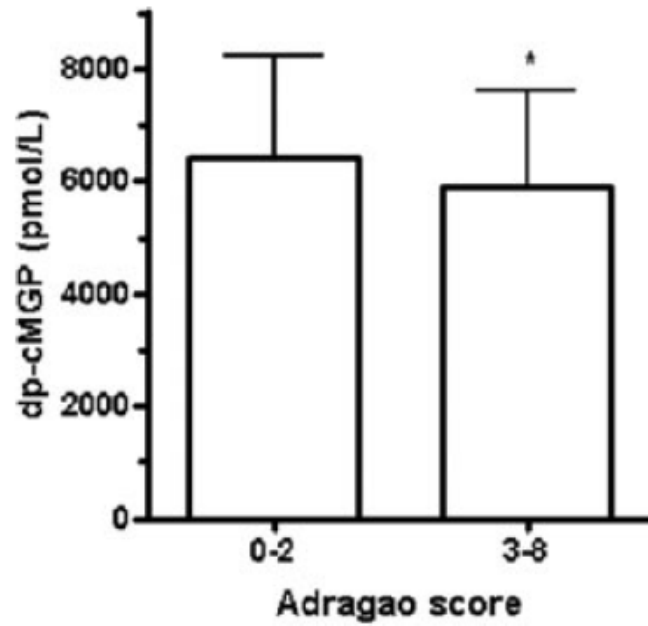
Figure 4. Kaplan-Meier estimates of overall mortality as a function of the median plasma dp-ucMGP level.

## Circulating Nonphosphorylated Carboxylated Matrix Gla Protein Predicts Survival in ESRD

Georg Schlieper,<sup>\*</sup> Ralf Westenfeld,<sup>†</sup> Thilo Krüger,<sup>\*</sup> Ellen C. Cranenburg,<sup>‡</sup>  
Elke J. Magdeleyns,<sup>‡</sup> Vincent M. Brandenburg,<sup>§</sup> Zivka Djuric,<sup>||</sup> Tatjana Damjanovic,<sup>||</sup>  
Markus Ketteler,<sup>¶</sup> Cees Vermeer,<sup>‡</sup> Nada Dimkovic,<sup>||</sup> Jürgen Floege,<sup>\*</sup> and Leon J. Schurgers<sup>‡</sup>

*J Am Soc Nephrol* 22: 387–395, 2011

- **188 HD**
- **Score d'Adragao + FAV**





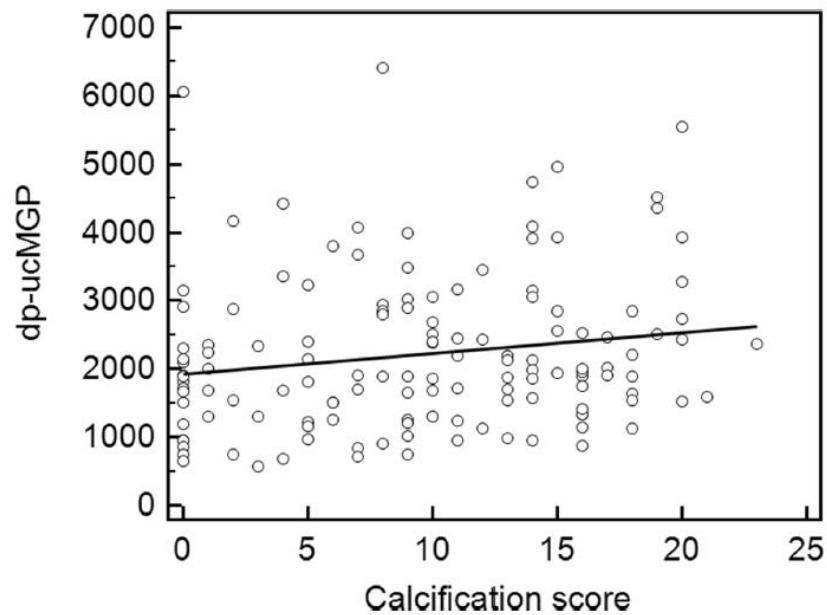
RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla protein concentration is predictive of vitamin K status and is correlated with vascular calcification in a cohort of hemodialysis patients

Pierre Delanaye<sup>1\*</sup>, Jean-Marie Krzesinski<sup>1</sup>, Xavier Warling<sup>2</sup>, Martial Moonen<sup>2</sup>, Nicole Smelten<sup>3</sup>, Laurent Médart<sup>4</sup>, Hans Pottel<sup>5</sup> and Etienne Cavalier<sup>6</sup>

- **160 HD**
- **Kauppila**



**Figure 2** Univariate regression between the calcification score and dp-ucMGP (in pmol/L) in patients not treated with VKA (n = 137) ( $r^2 = 0.02850$ ,  $p = 0.049$ ).

**Table 2** Variables associated with dp-ucMGP concentrations in the multivariate model

	r	p
Body mass index	0.17	0.0032
Albumin	-0.24	0.0368
FGF-23	0.28	0.002
CRP	0.33	0.0012
Calcification score	0.19	0.0206

Note: r is the zero order correlation coefficient for the variable in the univariate analysis. p is the p value of the variable in the multivariate analysis. CRP, C-reactive protein; FGF, Fibroblast Growth Factor.

# Poor Vitamin K Status Is Associated With Low Bone Mineral Density and Increased Fracture Risk in End-Stage Renal Disease

Pieter Evenepoel,<sup>1,2</sup> Kathleen Claes,<sup>1,2</sup> Bjorn Meijers,<sup>1,2</sup> Michaël Laurent,<sup>3</sup> Bert Bammens,<sup>1,2</sup> Maarten Naesens,<sup>1,2</sup> Ben Sprangers,<sup>1,2</sup> Hans Pottel,<sup>4</sup> Etienne Cavalier,<sup>5</sup> and Dirk Kuypers<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Nephrology, Department of Microbiology and Immunology, Katholieke Universiteit (KU) Leuven, Leuven, Belgium

<sup>2</sup>Department of Nephrology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

<sup>3</sup>Centre for Metabolic Bone Diseases, KU Leuven, Leuven, Belgium

<sup>4</sup>Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven Campus Kulak Kortrijk, Kortrijk, Belgium

<sup>5</sup>Clinical Chemistry, Université de Liège, Liège, Belgium

[J Bone Miner Res.](#) 2019 Feb;34(2):262-269.

# Attention: ne pas sur-interpréter

---

- **Etudes observationnelles**
- **Pas les mêmes populations**
- **Pas les mêmes scores de calcification**
- **Pas les mêmes statistiques**
- **Valeur ajoutée en clinique? Détection des CV?**

# Attention: ne pas sur-interpréter le rôle des biomarqueurs

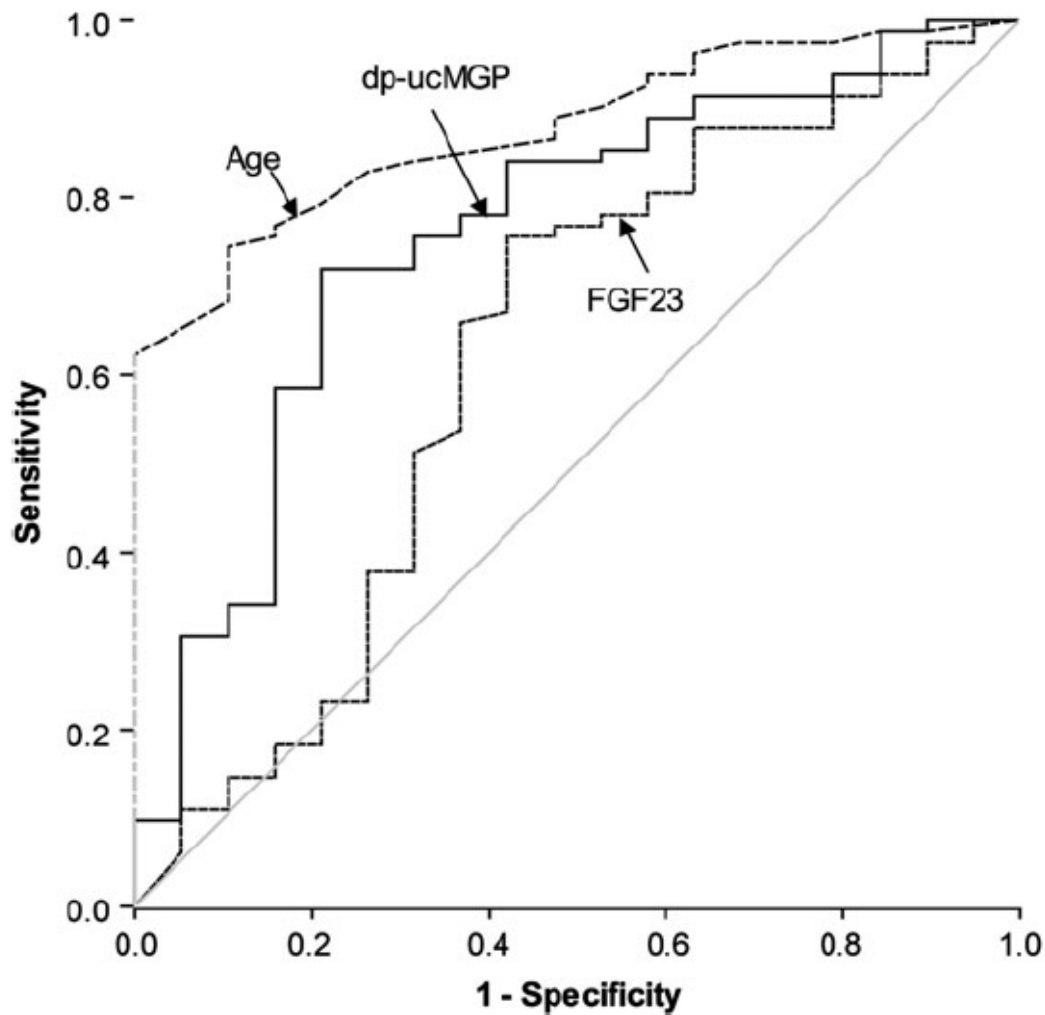
Nephrol Dial Transplant (2014) 29: 1275–1284  
doi: 10.1093/ndt/gft368  
Advance Access publication 5 September 2013



*NDT Perspectives*

Vascular calcification in chronic kidney disease: are biomarkers useful for probing the pathobiology and the health risks of this process in the clinical scenario?

Sophie Liabeuf<sup>1,2</sup>, Hirokazu Okazaki<sup>1</sup>, Lucie Desjardins<sup>1,2</sup>, Danilo Fliser<sup>3</sup>, David Goldsmith<sup>4</sup>, Adrian Covic<sup>5</sup>, Andrzej Wiecek<sup>6</sup>, Alberto Ortiz<sup>7</sup>, Alberto Martinez-Castelao<sup>8</sup>, Bengt Lindholm<sup>9</sup>, Gultekin Suleymanlar<sup>10</sup>, Francesca Mallamaci<sup>11</sup>, Carmine Zoccali<sup>11</sup>, Gerard London<sup>12</sup> and Ziad A. Massy<sup>1,13</sup>



**FIGURE 1:** ROC curves for risk factors for aortic calcification. The areas under the ROC curves are 0.87 [95% confidence interval (CI), 0.81–0.95,  $P < 0.0001$ ], 0.76 (95% CI, 0.64–0.88,  $P < 0.0001$ ) and 0.64 (95% CI, 0.52–0.75,  $P = 0.02$ ) for age, uncarboxylated, dephosphorylated Matrix Gla protein (dp-ucMGP) and fibroblast growth factor 23 (FGF23), respectively. Phosphate, OPN, fetuin-A and OPG levels were not found to be potential predictors of aortic calcification.

**Table 2. Unadjusted discrimin**

	A
Age	0
Phosphate	0
FGF23	0
OPN	0
OPG	0
dp-ucMGP	0
Fetuin A	0

FGF23, fibroblast growth factor 23.

ty	Specificity
	0.868
	0.606
	0.789

area under the curve.

# Vitamine K

---

- **HD sont en déficit**
- **Bases physiopathologiques solides sur le rôle de MGP dans les CV**
- **Donner de la vitamine K est « safe »**
- **Pas cher**
- **Donner de la vitamine fait diminuer uc-dpMGP**
- **Monitoring par uc-dpMGP possible**
- **Association entre calcifications et MGP**
- **Possible association entre MGP et mortalité**

**=> Base de travail pour RCT**

# Rôle interventionnel de la vitamine K

---

Nephrol Dial Transplant (2018) 1–11  
doi: 10.1093/ndt/gfy373



## Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients

Rogier Caluwé<sup>1</sup>, Francis Verbeke<sup>2</sup> and An S. De Vriese<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, OLVZ Aalst, Belgium, <sup>2</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University Hospital, Ghent, Belgium and <sup>3</sup>Division of Nephrology and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, AZ Sint-Jan Brugge, Brugge, and Ghent University, Ghent, Belgium

Correspondence and offprint requests to: An S. De Vriese; E-mail: an.devriese@azsintjan.be



# Rôle interventionnel de la vitamine K

Table 5. RCTs evaluating the effect of vitamin K supplementation on cardiovascular outcome

References, country	Population	Intervention	Primary endpoint	Result
Asemi <i>et al.</i> [53] Iran	66 obese diabetic patients with CHD	90 µg MK-7 (+ 5 µg vitamin D + 500 mg calcium) for 3 months	CIMT	Lower maximum left CIMT in supplementation group (P = 0.02)
Shea <i>et al.</i> [54] USA	388 healthy men and post-menopausal women age 66 years	500 µg phylloquinone for 3 years	CAC score progression inflammatory markers	No statistical significant difference in the intention-to-treat analysis. In those with adherence >85% there was less CAC score progression (P = 0.03) No effect on inflammatory markers including IL-6 and CRP
Knapen <i>et al.</i> [55] The Netherlands	244 healthy post-menopausal women age 59.5 years	180 µg MK-7 for 3 years	cfPWV inflammatory markers	MK-7 supplementation improved arterial stiffness cfPWV (P = 0.04) No effect on inflammatory markers
Shea <i>et al.</i> [56] USA	374 healthy subjects age 66 years	500 µg phylloquinone for 3 years	CAC score ucMGP	Phylloquinone supplementation reduced plasma ucMGP but a change in ucMGP was not associated with CAC
Brandenburg <i>et al.</i> [57] Germany	99 patients with a- or mildly symptomatic AVC	2 mg phylloquinone for 1 year	AVC progression	Phylloquinone supplementation attenuated AVC progression
Ikari <i>et al.</i> [58] Japan <sup>a</sup>	n = 26 age 69 years	45 mg MK-4 for 1 year	CAC and baPWV progression	CAC progression + 14% after 1 year; no change in baPWV

<sup>a</sup>Prospective, open-label, single-arm, interventional trial.

CHD, coronary heart disease; AVC, aortic valve calcification; CIMT, carotid intima media thickness; CAC, coronary artery calcification; cfPWV, carotid femoral pulse wave velocity; baPWV, brachial ankle pulse wave velocity; IL, interleukin; CRP, C-reactive protein.

**Table 8. Ongoing RCTs of vitamin K supplementation in haemodialysis patients**

ClinicalTrials.gov identifier and country	Population	Intervention	Primary endpoint
NCT02870829 <sup>a</sup> Singapore	178 prevalent HD patients	360 µg MK-7 thrice weekly for 18 months	Absolute difference in CAC
NCT02610933 <sup>b</sup> Belgium	117 prevalent HD patients with AF	2000 µg MK-7 thrice weekly for 18 months	Progression of thoracic aorta calcification and CAC, progression of arterial stiffness
NCT01742273 <sup>c</sup> Germany	348 prevalent HD patients	5 mg phylloquinone thrice weekly for 18 months	Progression of thoracic aorta calcification and CAC
NCT01528800 <sup>d</sup> Canada	80 incident HD patients	10 mg phylloquinone thrice weekly for 12 months	Progression of CAC, cardiovascular events
NCT03311321 <sup>e</sup> USA	60 prevalent HD patients	360 µg MK-7 od for 2 months	Endothelial function (flow-mediated dilation) Arterial stiffness (PWV)
NCT02976246 <sup>f</sup> Denmark	140 prevalent HD patients	360 µg MK-7 od for 24 months	Changes in arterial stiffness (PWV) Changes in bone mineral density

<sup>a</sup>Treatment to reduce vascular calcification in haemodialysis patients using vitamin K: TReVasc-HDK trial.

<sup>b</sup>The effect of replacement of vitamin K antagonists by rivaroxaban with or without vitamin K2 supplementation on vascular calcification in chronic haemodialysis patients: a randomized controlled trial.

<sup>c</sup>Vitamin K1 to slow progression of vascular calcification in haemodialysis patients: VitaVasK trial.

<sup>d</sup>Inhibit progression of coronary artery calcification with vitamin K in haemodialysis patients: iPACKHD trial.

<sup>e</sup>Vitamin K to slow progression of cardiovascular disease risk in haemodialysis patients.

<sup>f</sup>Effect of vitamin K2 (MK-7) on cardiovascular and bone disease in dialysis patients: RenaKvit trial.

HD, haemodialysis; AF, atrial fibrillation; CAC, coronary artery calcification; PWV, pulse wave velocity.

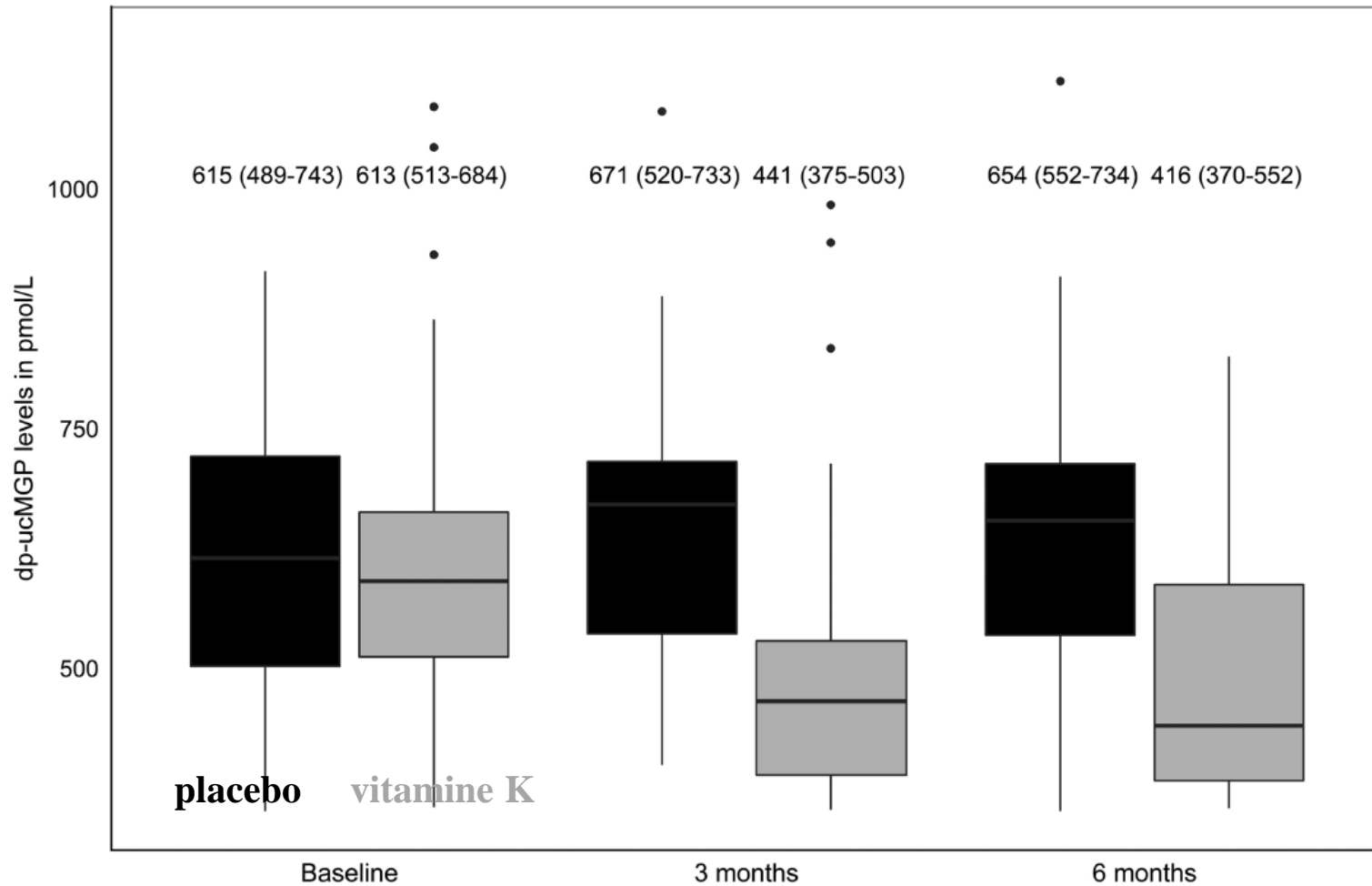
# The effect of menaquinone-7 supplementation on vascular calcification in patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

SR Zwakenberg,<sup>1</sup> PA de Jong,<sup>2</sup> JW Bartstra,<sup>2</sup> R van Asperen,<sup>1,2</sup> J Westerink,<sup>3</sup> H de Valk,<sup>4</sup> RHJA Slart,<sup>5</sup> G Luurtsema,<sup>5</sup> JM Wolterink,<sup>6</sup> GJ de Borst,<sup>7</sup> JA van Herwaarden,<sup>7</sup> MA van de Ree,<sup>8</sup> LJ Schurgers,<sup>9</sup> YT van der Schouw,<sup>1</sup> and JWJ Beulens<sup>1,10</sup>

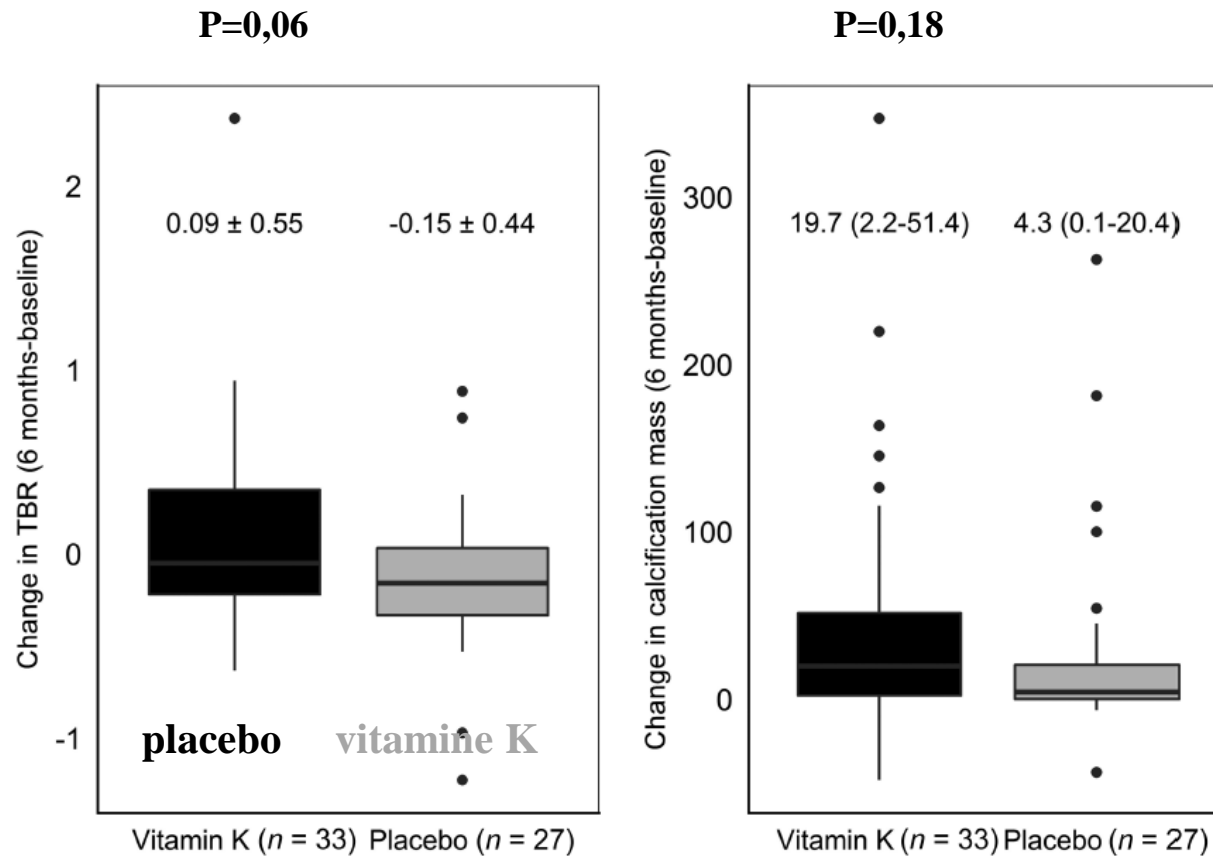
<sup>1</sup>Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; <sup>2</sup>Department of Radiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; <sup>3</sup>Department of Vascular Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; <sup>4</sup>Department of Endocrinology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; <sup>5</sup>Medical Imaging Center, Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; <sup>6</sup>Image Sciences Institute, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; <sup>7</sup>Department of Vascular Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; <sup>8</sup>Department of Internal Medicine, Diaconessenhuis, Utrecht, Netherlands; <sup>9</sup>Department of Biochemistry, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht University, Maastricht, Netherlands; and <sup>10</sup>Department of Epidemiology & Biostatistics, Amsterdam Public Health Research Institute, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, Netherlands

*Am J Clin Nutr* 2019;110:883–890.

- **RCT**
- **Diabète de type 2, +40 ans, +30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, vasculaires**
- **Menaquinone-7 360 µg/j (n=35/33) versus placebo (n=33/27) pendant 6 mois**
- **CV artères fémorales par Scan et PetScan au <sup>18</sup>F-NaF**



**FIGURE 3** dp-ucMGP concentrations in the placebo and vitamin K group at baseline, 3 mo, and 6 mo intervention, including medians and IQRs. The gray boxes represent the vitamin K group ( $n = 33$ ), and the black boxes represent the placebo group ( $n = 27$ ). dp-ucMGP, dephosphorylated–uncarboxylated matrix Gla protein.



**FIGURE 2** Absolute changes in TBR (left) and calcification mass (CT; right) in the placebo and vitamin K group between baseline and 6-mo intervention, presented as medians ± SDs and medians (IQRs), respectively. CT, computed tomography; TBR, target-to-background ratio.

**TABLE 1** Baseline characteristics of all randomly assigned participants

Characteristics	Vitamin K ( <i>n</i> = 35) <sup>1</sup>	Placebo ( <i>n</i> = 33) <sup>1</sup>
Age, y	69.1 ± 8.4	69.1 ± 8.4
Women, <i>n</i>	9 (25.7)	7 (21.2)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	31.1 ± 5.6	31.1 ± 5.0
Systolic BP, mm Hg	136.0 ± 20.5	137.8 ± 14.3
Diastolic BP, mm Hg	69.8 ± 11.4	73.5 ± 9.5
Current smoker, <i>n</i>	6 (17.1)	4 (12.1)
Higher educated, <i>n</i>	15 (42.9)	13 (39.4)
Vitamin D supplements, <i>n</i>	23 (65.7)	24 (72.7)
ABI ≤ 0.9	16 (45.7)	9 (27.3)
Laboratory measurements		
HbA1c, mmol/mol	57.1 ± 14.8	59.6 ± 17.1
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	79.2 ± 26.2	86.6 ± 26.1
Total cholesterol, mmol/L	4.5 ± 1.3	4.2 ± 1.2
HDL cholesterol, mmol/L	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3
LDL cholesterol, mmol/L	2.1 ± 0.9	2.0 ± 0.9
Triglycerides, mmol/L	2.8 (1.8–3.4)	1.9 (1.5–2.7)
dp-ucMGP, pmol/L	613 (513–684)	615 (489–743)
Energy-adjusted vitamin K intake		
Total vitamin K, microgram	167 (138–288)	141 (117–193)
Phylloquinone, mg	124.8 (100–225)	94 (73–149)
Menaquinones, mg	49 (35–57)	48 (33–52)
Calcification measurements		
TBR	2.2 ± 0.7	2.1 ± 0.6
CT calcification mass	196.0 (32.5–424.0)	44.9 (9.6–409.5)

<sup>1</sup> Values are means ± SDs, medians (IQRs), or *n* (%). ABI, ankle–brachial index; BP, blood pressure; CT, computed tomography; dp-ucMGP, dephosphorylated–uncarboxylated matrix Gla protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin; TBR, target-to-background ratio.

# **Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation**

**Results From a Prospective Interventional Proof-of-Concept Study**

*Circulation.* 2017;135:2081–2083.

- **RCT**
- **Vitamine K1 2mg/j**
- **99 patients randomisés, 72 analysés**
- **MGPuc-dp**
- **Calcifications volumétriques de la valve aortique**

---

Vincent M. Brandenburg, MD  
Sebastian Reinartz, MD  
Nadine Kaesler, PhD  
Thilo Krüger, MD  
Tim Dirrichs, MD  
Rafael Kramann, MD, PhD  
Frederique Peeters, MD  
Jürgen Floege, MD  
Andras Keszei, PhD  
Nikolaus Marx, MD  
Leon J. Schurgers, PhD\*  
Ralf Koos, MD\*

**Table. Longitudinal Development of Valvular Calcification and Echocardiographic Parameters and Matrix Gla-Protein Levels, by Intervention Group**

	Vitamin K Group (n=38)					Placebo Group (n=34)				
	t0		t12		P Value	t0		t12		P Value
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD	
Age, y	69.3	10.1						68.9	7.9	
Calcification volume, mL	793	742	871	791	0.006*	836	856	1017	939	<0.001†
Mean valvular gradient, mmHg	17	6	17	7	0.63*	18	8	21	11	0.03†
Peak flow velocity, m/s	2.70	0.44	2.63	0.56	0.42*	2.82	0.62	2.95	0.70	0.24†
dp-ucMGP, pmol/L	432	149	243	165	<0.001*	483	215	515	276	0.10†
Delta calcification volume, mL			78	165				181	234	0.04‡
Delta calcification volume index, mL/m <sup>2</sup> BSA			41	84				91	113	0.04‡
Δdp-ucMGP, pmol/L			-199	233				37	112	<0.001‡
Delta peak flow velocity, m/s			-0.05	-0.38				0.09	0.40	0.16‡

BSA indicates body surface area; and dp-ucMGP, dephosphorylated undercarboxylated matrix Gla-protein.

\*Nominal *P* values from paired comparison between baseline (t0) and 12 months (t12) in the vitamin K group.


†Nominal *P* values from paired comparison between t0 and t12 in the placebo group.

‡Nominal *P* values from unadjusted, unpaired comparison of delta values between treatment groups.





## The effect of vitamin K2 supplementation on vascular calcification in haemodialysis patients: a 1-year follow-up randomized trial

Theodora Oikonomaki<sup>1</sup> · Marios Papatirou<sup>2</sup>  · Theodoros Ntrinas<sup>2</sup> · Christina Kalogeropoulou<sup>3</sup> · Petros Zabakis<sup>3</sup> · Dimitra Kalavrizioti<sup>2</sup> · Ioannis Papadakis<sup>1</sup> · Dimitrios S. Goumenos<sup>2</sup> · Evangelos Papachristou<sup>2</sup>

Received: 27 April 2019 / Accepted: 30 August 2019  
© Springer Nature B.V. 2019

- **Randomisée, prospective, ouverte**
- **Vitamine K2 200 µg/j pendant 1 an en hémodialyse**
- **102 patients randomisés, 22 (vitK) et 30 (contrôle) patients analysés**
- **MGPuc**
- **Calcifications aortiques Agatston**

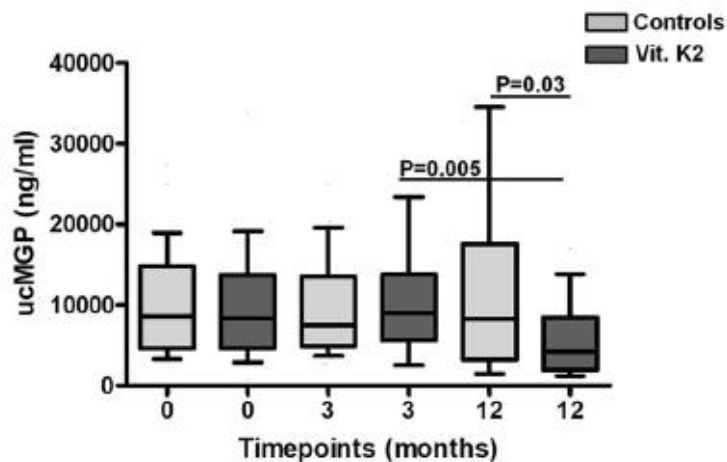


Fig. 2 ucMGP measurements at baseline, at 3 months and after 1 year of treatment with vitamin K2 and without treatment (control group). *ucMGP* uncarboxylated matrix Gla protein

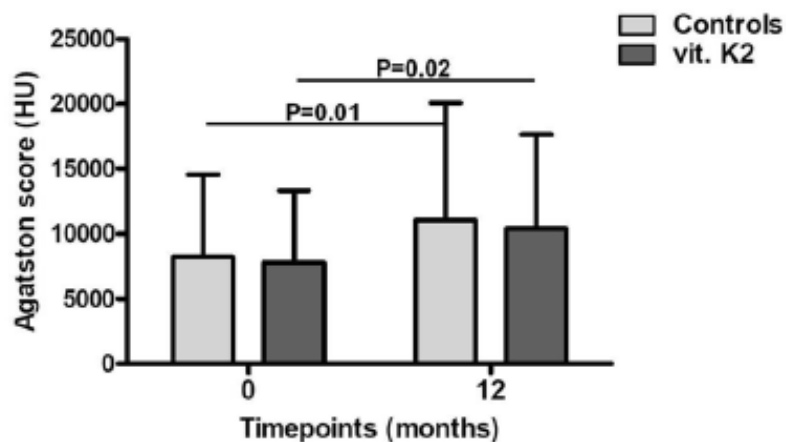


Fig. 3 Aortic calcification measurements at baseline and after 1 year of treatment with vitamin K2 and without treatment (control group). (Data are presented as mean and standard deviation)

# Conclusions

---

- AVK sont un facteur de risque pour la calciphylaxie et les calcifications vasculaires
- Rôle physiopathologique de la protéine MGP
- Argument à considérer pour ne pas initier un traitement par AVK chez le patient dialysé ?
- Stopper les AVKs chez un patient dialysé souffrant de calciphylaxie peut se justifier (niveau d'évidence reste bas)

---

---

**I AM A  
CARDIOLOGIST  
TO SAVE TIME,  
LET'S JUST ASSUME  
THAT I AM  
NEVER WRONG**

# Conclusions

---

- AVK sont un facteur de risque pour la calciphylaxie et les calcifications vasculaires
- Rôle physiopathologique de la protéine MGP
- Argument à considérer pour ne pas initier un traitement par AVK chez le patient dialysé ?
- Stopper les AVKs chez un patient dialysé souffrant de calciphylaxie peut se justifier (niveau d'évidence reste bas)
- Donner de la vitamine K chez le patient dialysé en déficit?
- Donner de la vitamine K chez le patient dialysé en déficit et calcifications (a fortiori calciphylaxie)?

5 - 9 OCTOBRE 2020

SESSIONS DPC : 5 - 6 OCTOBRE 2020

5<sup>ÈME</sup> CONGRÈS  
DE LA SOCIÉTÉ  
FRANCOPHONE  
DE NÉPHROLOGIE,  
DIALYSE ET  
TRANSPLANTATION

PALAIS  
DES  
CONGRÈS  
**LIÈGE**

SAVE  
THE  
DATE



WWW.CONGRES.SFNDT.ORG

---

**Merci de votre attention**

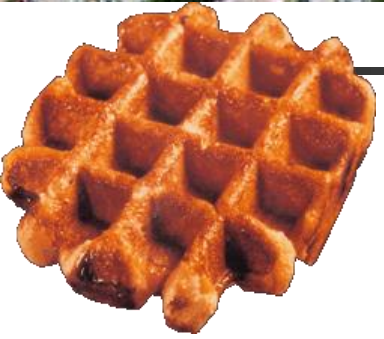
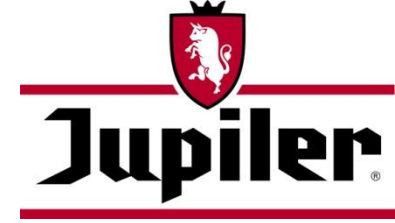
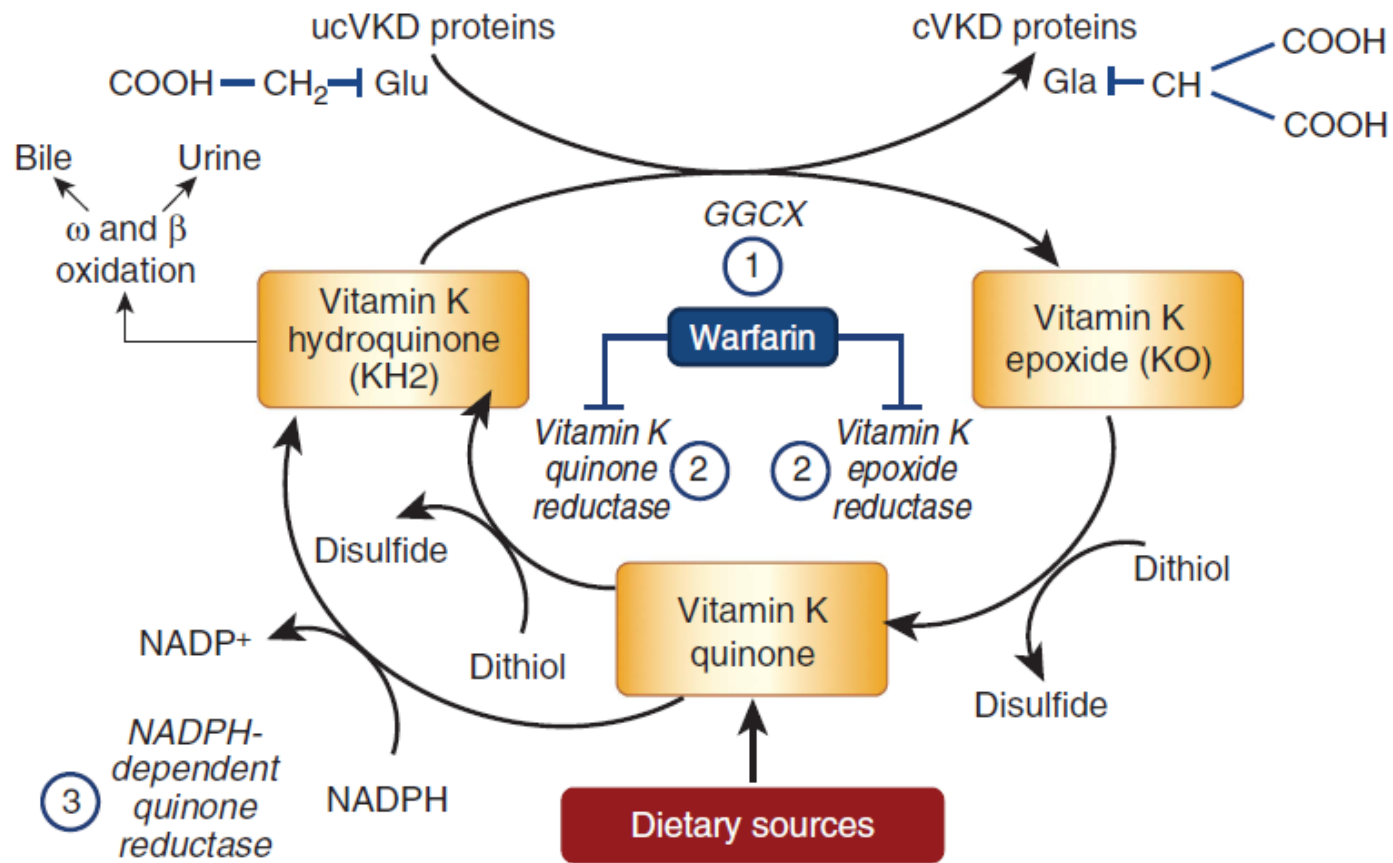


Tableau 7 : mesures d'urgence/antagonisation avec les AVK

INR mesuré	INR cible 2,5 (fenêtre 2 - 3)	INR cible $\geq 3$ (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de saut de prise</li> <li>• Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saut d'une prise</li> <li>• Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de saut de prise</li> <li>• Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt du traitement par AVK</li> <li>• 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saut d'une prise</li> <li>• Un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt du traitement par AVK</li> <li>• 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte)</li> <li>• Avis spécialisé recommandé en l'absence de cause évidente à ce surdosage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé(e), notamment chez les porteurs de prothèses valvulaires</li> </ul>

En cas d'hémorragie grave, quelle que soit la valeur de l'INR, du CCP (concentré de complexe prothrombinique) est administré en urgence, en association à de la vitamine K (par voie orale ou intraveineuse).





**Figure 1 | Vitamin K cycle.** Conversion of glutamate (Glu) to  $\gamma$ -carboxyglutamate (Gla) residues by  $\gamma$ -glutamyl carboxylase (GGCX) (1) is essential for the activation of vitamin K-dependent (VKD) proteins.  $\gamma$ -Carboxylation transforms undercarboxylated (ucVKD) into carboxylated (cVKD) proteins. Vitamin K hydroquinone (KH<sub>2</sub>) is oxidized to vitamin K epoxide (KO). KO is converted to vitamin K quinone by vitamin K epoxide reductase (2). A similar reductase enzymatic reaction (2) converts vitamin K quinone back into KH<sub>2</sub>. Another reductase, NAD(P)H-dependent vitamin K reductase (3), or DT-diaphorase, can also catalyze the same conversion into KH<sub>2</sub>. Warfarin inhibits the reductase activity (2) that is dithiol dependent but not the NADPH-dependent reductase (3), whose substrate can be dietary vitamin K.

### 1.1.2.1. Inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa)

Le dabigatran etexilate est commercialisé sous le nom de Pradaxa® depuis fin 2008. Il s'administre par voie orale.

### 1.1.2.2. Inhibiteurs directs du facteur Xa (anti Xa)

Le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) sont des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa s'administrant par voie orale. Le rivaroxaban est commercialisé depuis 2009, l'apixaban depuis 2012.

Les indications des différents anticoagulants et leurs dosages sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : indications des AOD en fonction de l'anticoagulant et de son dosage

DCI	Nom commercial		Indication
dabigatran	Pradaxa®	75 mg 110 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
rivaroxaban	Xarelto®	10 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg	
dabigatran	Pradaxa®	110 mg 150 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg 5 mg	
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte
rivaroxaban	Xarelto®	2,5 mg	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine : prévention des événements athérotrombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques
	<i>Dosage non disponible à ce jour en France</i>		

## 1.2.2. Fondaparinux

Le fondaparinux (Arixtra®) est un inhibiteur sélectif du facteur Xa, commercialisé depuis 2002, qui s'administre sous forme injectable par voie sous-cutanée. Le fondaparinux est un petit polysaccharide (pentasaccharide) synthétique dérivé de la portion de l'héparine se liant à l'antithrombine.

Ses indications, en traitement préventif ou curatif, varient en fonction du dosage (cf. tableau en annexe).

Il est indiqué dans :

- ◆ la prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETE<sub>V</sub>) en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte (fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou) ;
- ◆ la prévention des ETE<sub>V</sub> en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thrombo-emboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer ;
- ◆ la prévention des ETE<sub>V</sub> chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thrombo-emboliques veineux, aités pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque/trouble respiratoire aigu/maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës) ;
- ◆ le traitement de l'angor instable ou de l'IDM sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) chez les adultes pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée) en urgence (< 120 mn) n'est pas indiquée ;
- ◆ le traitement de l'IDM avec sus décalage du segment ST (STEMI) chez les adultes soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion ;
- ◆ le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire ;
- ◆ le traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée.

#### *1.2.3.4. Danaparoïde*

Commercialisé sous le nom d'Orgaran® depuis plus de 15 ans, le danaparoïde s'administre par voie sous-cutanée.

Il est indiqué dans le traitement prophylactique :

- ◆ de la maladie thrombo-embolique en chirurgie oncologique et orthopédique ;
- ◆ des manifestations thrombo-emboliques chez les patients atteints de TIH de type II aiguë sans complications thrombo-emboliques ; ou chez les patients ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique par voie parentérale.

Il est également indiqué dans le traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez les patients :

- ◆ atteints de TIH de type II aiguë ;
- ◆ ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale.

Tableau 8 : principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD

	Dabigatran Anti-IIa direct	Rivaroxaban Anti-Xa direct	Apixaban Anti-Xa direct
Prodrogue	Oui Dabigatran etexilate	Non	Non
Absorption	Faible	Importante	Modérée
Biodisponibilité	6,5 %	Alimentation/dose dépendante < 15 mg : 80-100 % ≥ 15 mg : 66 % à jeun 100 % avec nourriture	50 %
Influence de la nourriture	Pas d'effet sur biodisponibilité Tmax retardé de 2 heures Prise possible au cours ou en dehors des repas	≥ 15 mg : Biodisponibilité + 39 % Prise au cours des repas uniquement < 15 mg : Prise possible au cours ou en dehors des repas	Pas d'effet sur biodisponibilité Prise possible au cours ou en dehors des repas
Influence de l'intégrité de la gélule ou du comprimé	Si ouverture de la gélule : biodisponibilité + 75 % Ne pas ouvrir/croquer les gélules	Pas d'influence Peut être écrasé/mélangé à repas liquide (compote, eau) et administré par sonde gastrique	
Variabilité intraindividuelle			20 %
interindividuelle		30-40 % 70 % après une prise post-opératoire	30 %
<b>Distribution</b>			
Volume Distribution	60-70 litres	50 litres	21 litres
Liaison protéines plasmatiques	34-35 %	92-95 %	87 %
<b>Métabolisme</b>	Très faible	Important	Important
Métabolites	Actifs	Inactifs	Inactifs
Principales voies	Conjugaison Substrat de la P-gp	CYP3A4 Substrat de la P-gp	CYP3A4/5 Substrat de la P-gp
Principales interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Inhibiteurs/inducteurs/ substrats P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp
<b>Élimination</b>	85 % rénale directe (sous forme inchangée)	2/3 après métabolisation 1/3 rénale directe	Surtout fécale Après métabolisation
Élimination rénale	+++ 85 % de la dose absorbée, soit 4 % de la dose administrée	++ 33 % sous forme inchangée 33 % sous forme de métabolites	+ 14 % de la dose administrée, soit 27 % de la dose absorbée
Élimination fécale	- 6 % de la dose absorbée	+ 33 % sous forme de métabolites	++ 25 % de la dose administrée sous forme de métabolites, soit 50 % de la dose absorbée

Principaux paramètres PK $t_{1/2\text{vie}}$	12-14h Prolongée si insuffisance rénale	5-9h chez sujets jeunes 11-13h chez sujets âgés	12h
Tmax	0,5-2h après la prise 6h après une prise post-opératoire	2-4h après la prise	3-4h après la prise
Tmin	12-24h après la prise	16-24h après la prise	12-24h après la prise
Principaux facteurs d'augmentation de l'ASC*	Insuffisance rénale Age Petit poids Femmes	Insuffisance rénale Age Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale Age Petit poids
Hémodialyse	<b>Possible</b> Diminution de l'ASC de 50-60 %	<b>Non dialysable</b>	<b>Peu efficace</b> Diminution de l'ASC de 50-60 %

\* Voir la présentation des paramètres d'exposition dans les populations particulières dans le tableau suivant

**Avertissement : les caractéristiques pharmacocinétiques présentées ci-dessus, le sont à titre informatif et n'autorisent pas une hiérarchisation ou un classement préférentiel général de ces médicaments.**

	Dabigatran		Rivaroxaban	Apixaban
<b>Insuffisance rénale</b>				
ClCr normale (ClCr ≥ 80 mL/min)		$t_{1/2\text{vie}}$ 13,4h (11,0-21,6)		
Légère (50 ≤ ClCr < 80 mL/min)		$t_{1/2\text{vie}}$ 15,3h (11,7-34,1)	ASC + 40 %	ASC + 16 %
Modérée (30 ≤ ClCr < 50 mL/min)	ASC + 80-130 %	$t_{1/2\text{vie}}$ 18,4h (13,3-23,0)	ASC + 50 %	ASC + 29 %
Sévère (15 ≤ ClCr < 30 mL/min)	<b>ASC + 500 %</b>	$t_{1/2\text{vie}}$ 27,2h (21,6-35,0)	ASC + 60 %	ASC + 44 %
<b>Sujets âgés (≥ 75-80 ans)</b>				
ASC	ASC + 40-60 %		ASC + 50 %	ASC + 32 %
Cmax	C max + 25 %			Pas d'augmentation Cmax
Cmin	C min + 31 %			
<b>Insuffisance hépatique</b>				
Légère (stade A de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé		ASC + 20 %	Prudence
Modérée (stade B de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé		ASC + 130 %	Prudence
Sévère (stade C du Child et Pugh)	<b>Contre-indiqué</b>		<b>Contre-indiqué si coagulopathie associée, y compris Child B et C</b>	<b>Non recommandé sauf si coagulopathie : contre-indiqué</b>
<b>Poids extrêmes</b>			Incidence mineure	
> 100-120 kg	Cmin - 20 %			ASC - 30 %
< 50 kg	Augmentation ASC			ASC + 30 %
<b>Femmes</b>	Augmentation		Augmentation mineure	Augmentation mineure
ASC	ASC + 40-50 %			ASC + 18 %
Cmin	Cmin + 30-50 %			

Populations particulières		Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban	
		ETEÜ	FA	ETEÜ	FA	TUP/EP	ETEÜ	FA
Insuffisance rénale ClCr (Cockcroft) en mL/min	ClCr < 15	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé
	15 < ClCr < 30	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Prudence	Prudence ⤵ posologie	Prudence ⤵ posologie > J21 si besoin	Prudence	Prudence ⤵ posologie
	30 < ClCr < 50	Prudence ⤵ posologie	Prudence ⤵ posologie si besoin		Prudence ⤵ posologie	Prudence ⤵ posologie > J21 si besoin		
	Cr <sub>sérique</sub> ≥ 133 µM/L + ≥ 80 ans ou ≤ 60 kg							Prudence ⤵ posologie



## 4.4. Fondaparinux

L'utilisation du fondaparinux ne nécessite aucun contrôle de routine en termes de surveillance biologique.

Néanmoins, comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement, et la fonction rénale du patient doit être surveillée.

En cas de surdosage, il n'existe pas d'antidote.

À noter l'importance de respecter les contre-indications et précautions d'emploi du fondaparinux, notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 20 et 50 mL/min) chez qui la forme à 2,5 mg (à visée prophylactique) ne doit pas être utilisée. Par conséquent, d'autres alternatives thérapeutiques doivent être considérées chez ces patients.

# Fondaparinux as an alternative to vitamin K antagonists in haemodialysis patients

Marijn M. Speeckaert<sup>1</sup>,  
Katrien M.J. Devreese<sup>2</sup>,  
Raymond C. Vanholder<sup>1</sup>  
and Annemieke Dhondt<sup>1</sup>

Correspondence and offprint requests to: Marijn Speeckaert; E-mail: marijn.speeckaert@ugent.be

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Ghent University Hospital, Gent, Belgium and

<sup>2</sup>Department of Clinical Chemistry, Microbiology and Immunology, Ghent University Hospital, Gent, Belgium

Keywords: anticoagulation, factor Xa inhibitor, haemodialysis

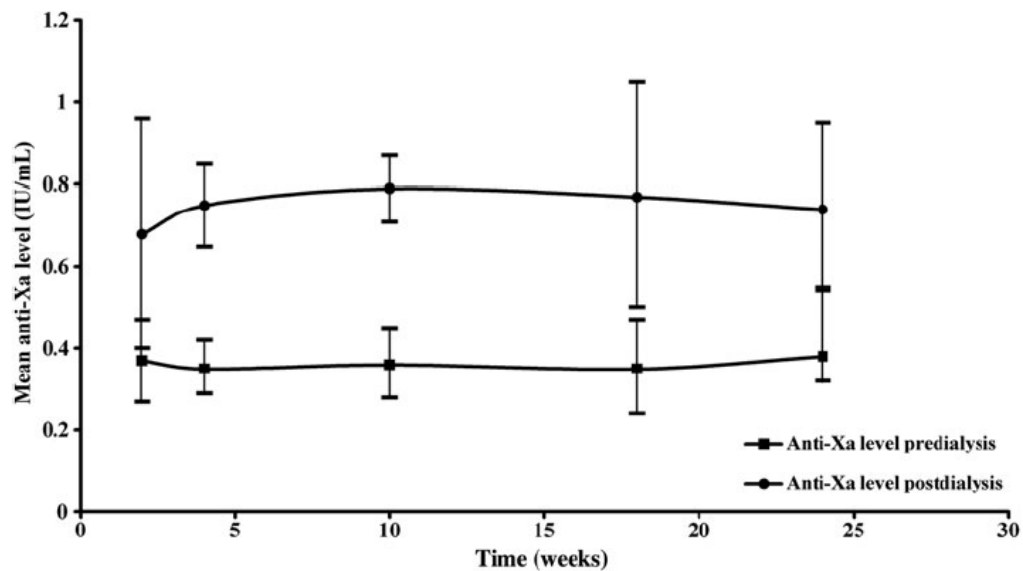
**Table 1. Overview of patient and dialysis characteristics**

	Present study	Kalicki <i>et al.</i> [28]	Sombolos <i>et al.</i> [29]		Ho <i>et al.</i> [30]
Number of patients	6	12	8	8	3
Age (y)	80 (70–83)	58 ± 19	62.6 ± 14.8	62.1 ± 16.1	76 (63–78)
Sex (M/F)	4M/2F	8M/4F	4M/4F	6M/2F	1M/2F
Body weight (kg) <sup>a</sup>	73.8 (68.9–76.0)	71.2 ± 11.7	73.9 ± 19.2	71.5 ± 7.0	65 (53–75.5)
HD session (min)	240	204 ± 20	240	240	240 (218–240)
Dialyser type	Fx8 (low-flux)	3 × HF60S, 7 × HF80S, 2 × HdF100S (high-flux)	FDX-18GW (high-flux)	ULF 18 (low-flux)	2 × Xenium 190, 1 × Optiflux 200 (high-flux)
Blood flow rate (mL/min)	350 (300–350)	388 ± 33	300	300	350 (343–358)
Dialysate flow rate (mL/min)	Autoflow factor <sup>b</sup> of 1.5	500	600	600	500 (500–688)
$Kt/V_{\text{urea}}$	1.49 (1.32–1.71)	1.23 ± 0.24	–	–	–
Administration of fondaparinux	Intravenous	Intravenous	Intravenous	Intravenous	Subcutaneous
Predialysis anti-Xa (IU/mL)	0.36 (0.30–0.42)	0.32 ± 0.09	0.04 ± 0.03	0.025 ± 0.025	0.17 (0.13–0.22)
Postdialysis anti-Xa (IU/mL)	0.75 (0.65–0.80)	0.89 ± 0.24	0.16 ± 0.04	0.46 ± 0.12	0.50 (0.48–0.57)

Values are expressed as median (IQR) or as mean ± SD

<sup>a</sup>Post-dialysis body weight for all studies except for Ho *et al.* who did not mention the time of measurement.

<sup>b</sup>The autoflow function automatically regulates the dialysate flow rate, depending on the blood flow rate.




**FIGURE 1:** Illustration of the course of the mean predialysis and postdialysis anti-Xa levels over time. The dots within the brackets represent the mean of all anti-Xa levels measured during the following intervals: Week 0–2, Week 2–4, Week 4–10, Week 10–18 and Week 18–24, whereas the perpendicular lines within the brackets refer to the corresponding 95% confidence intervals during the first 6 months after the introduction of fondaparinux.

- 
- ❑ **Evenepoel P Kidney int, 2019 JBMR 2018**
  - ❑ **Di Lullo, Bellasi A, Int J Cardiol 2019**
  - ❑ **Fain ME Am J hypert 2018**
  - ❑ **Barret H, Nutrients, 2018**
  - ❑ **Christiadi D, CKJ 2018**
  - ❑ **Tesfamariam J Clin Vas (calcification littérature)**

# Indications d'anticoagulation

---



# Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance

Avril 2014

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Indications
Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom® 4 mg, comprimé quadriséable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.</li> <li>• Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.</li> <li>• Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.</li> </ul>
		Minisintrom® 1 mg, comprimé sécable	
	Warfarine	Coumadine® 2 mg, comprimé sécable	
		Coumadine® 5 mg, comprimé sécable	
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Previscan® 20 mg, comprimé sécable	



### *4.1.3. Evaluation de la fonction rénale et de la fonction hépatique*

Les AUK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère et déconseillés en cas d'insuffisance rénale sévère.

La dose initiale est habituellement plus faible et la surveillance de l'INR plus rapprochée chez les sujets âgés, les patients de petit poids (< 50 kg), les insuffisants hépatiques et les insuffisants rénaux.

Aussi, il est important de documenter les fonctions rénale et hépatique du patient à l'initiation et au cours du traitement.

Tableau 5: principales caractéristiques pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) des AVK disponibles en France

	Fluindione	Warfarine	Acénocoumarol	
Paramètres PK	Absorption Biodisponibilité Tmax	Rapide	Rapide	Rapide Importante (60 %) 2-3h
	Variabilité Intra/interindividuelle	Importante	Importante	Importante
	Distribution Volume distribution (Vd)			Vd = 0,16 à 0,22 l/kg
	Liaison protéines plasmatiques	Forte (97 %)	Forte (97 %)	
	Passage placenta/lait maternel	Oui	Oui	Oui
	Métabolisme	Forme libre uniquement	Forme libre uniquement	
	Principales voies	Induction enzymatique	Induction enzymatique	CYP450 2C9 CYP1A2 CYP2C19
	Métabolites	Inactifs	Inactifs	Inactifs
	Interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Nombreuses	Nombreuses	Nombreuses
	Élimination	Rénale Directe ou après métabolisation	Rénale Directe ou après métabolisation	60 % rénale – 29 % fécale Surtout après métabolisation
	t <sub>1/2 vie</sub>	31h	35-45h	8-11h
	Principaux facteurs d'augmentation de l'exposition	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale
	Paramètres PD	Activité anticoagulante	Indirecte Action sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S)	
Délai d'action		36-72h		
Durée d'action		3-4 jours	4 jours	2-4 jours
Surveillance biologique		INR		
Principaux facteurs perturbant l'équilibre de l'INR		Sujet âgé Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Poids < 50 kg Événement pathologique intercurrent, épisode infectieux aigu Hypoprotidémie Polypathologie Alimentation riche en vitamine K Médicaments/Plantes agissant sur le métabolisme hépatique		

# Adaptation des doses en MRC et en dialyse (Icar/Site GPR)

---

- ❑ L'excrétion urinaire de la warfarine et acenocoumarol étant significative, il existe un risque d'accumulation de la molécule et/ou de ses métabolites chez le patient insuffisant rénal. Il est par conséquent théoriquement nécessaire d'adapter la posologie de la warfarine chez ces patients.  
Cependant, en l'absence de données précises sur la pharmacocinétique et l'adaptation de la posologie de la warfarine chez le patient insuffisant rénal, il est impossible de formuler des recommandations précises.
- ❑ En pratique, si cette prescription est indispensable, l'adaptation de la posologie sera réalisée individuellement en fonction de la tolérance et de l'efficacité cliniques.



Nouvelle Recherche



Dernière Recherche



Liste



Version imprimable

1 fiche trouvée

Comment acheter une licence d'un an



© copyright 2009

L'usage de ces informations reste sous l'entière et exclusive responsabilité de l'utilisateur

Introduction

Présentation

Calculateur ▼

Références

Qui sommes nous?

Contact

Licence et conditions d'utilisation

Aide

ATC : B01AA03

## Warfarine Na

(Dernière mise à jour : 2017-10-16)

CARDIOLOGIE

Anticoagulants

Antagonistes de la vitamine K

### DOSE de CHARGE

Information exclusivement destinée au traitement des adultes

#### Mode

Oral

5 - 15 mg

#### Monitoring thérapeutique sanguin

INR: 2-4,5

### DOSE D'ENTRETIEN NORMALE

(PAS D'INSUFFISANCE HEPATORENALE)

1 - 10mg, 1x/24h

### DOSE D'ENTRETIEN - INSUFFISANCE RENALE

Stade 1 - DFG  $\geq$  90 ml/min

1 - 10mg, 1x/24h

Stade 2 - DFG = 60-89 ml/min

1 - 10mg, 1x/24h

Stade 3 - DFG = 30-59 ml/min

1 - 10mg, 1x/24h

Stade 4 - DFG = 15-29 ml/min

1 - 10mg, 1x/24h

Stade 5 - DFG &lt; 15 ml/min

1 - 10mg, 1x/24h

### DOSE D'ENTRETIEN - INSUFFISANCE HEPATIQUE

Score de Child Pugh B/C

C.I.

Syndrome hépato-rénal

C.I.

### ADAPTATION AUX TECHNIQUES DE DIALYSE

Hémodialyse

1 - 10mg, 1x/24h

Hémodiafiltration

1 - 10mg, 1x/24h

Supplément en hémodialyse

-

Dialyse péritonéale

1 - 10mg, 1x/24h

Techniques d'hémodialyse continue (CRRT)

(!!!) 1 - 10mg, 1x/24h

(!!!) = Recommandation basée exclusivement sur des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et/ou sur l'expérience des auteurs !

# NACO

## 4.2.2.2. Evaluation de la fonction rénale

La fonction rénale doit être systématiquement évaluée, par le calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) selon la méthode de Cockcroft-Gault, avant la mise en route du traitement afin :

- ◆ d'exclure la mise sous traitement par le dabigatran en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ;
- ◆ d'éviter la mise sous traitement par le rivaroxaban ou l'apixaban en cas d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

Elle doit être réévaluée en fonction du statut rénal du patient, en cas de détérioration avérée ou suspectée (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments), et d'une manière générale tous les 3 ou 4 mois après la mise en place du traitement chez les plus de 75 ans, afin d'adapter si nécessaire la posologie de l'AOD.

À noter que la méthode d'évaluation de la fonction rénale (ClCr en mL/min) qui a été utilisée lors du développement clinique des AOD est celle de Cockcroft-Gault, d'où la recommandation de se baser sur cette méthode.

La formule Cockcroft-Gault est la suivante :

- ◆ Si la créatininémie est exprimée en  $\mu\text{mol/L}$  :

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})}{\text{créatininémie } [\mu\text{mol/L}]}$$

- ◆ Si la créatininémie est exprimée en mg/dL :

$$\frac{(140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})}{72 \times \text{créatininémie [mg/dL]}}$$

# Guidelines: Anticoagulation et fibrillation auriculaire

JAMA Clinical Guidelines Synopsis

## Management of Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation

Joshua D. Moss, MD; Adam S. Cifu, MD

**GUIDELINE TITLE** 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Section on Prevention of Thromboembolism)

**DEVELOPERS** American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons

**RELEASE DATES** March 28, 2014 (online); December 2, 2014 (print)

**PRIOR VERSION** August 15, 2006 (with focused updates January 4, 2011, and March 15, 2011)

**FUNDING SOURCES** ACC, AHA

**TARGET POPULATION** All patients with atrial fibrillation (AF). This summary focuses on patients with nonvalvular AF.

### MAJOR RECOMMENDATIONS

- For nonvalvular AF that is paroxysmal, persistent, or permanent, oral anticoagulation is recommended for patients with prior stroke, transient ischemic attack, or a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 2 or greater (class I recommendation) using warfarin (level of evidence A) or a direct thrombin or factor Xa inhibitor (level of evidence B). Antithrombotic therapy should be managed the same way for atrial flutter (class I recommendation, level of evidence C). For patients with nonvalvular AF and a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 0, it is reasonable to omit antithrombotic therapy (class IIa recommendation, level of evidence B). For a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 1, treatment with an oral anticoagulant or aspirin may be considered.
- In the setting of chronic kidney disease (CKD), warfarin should be used in the setting of a creatinine clearance less than 15 mL/min or hemodialysis (class IIa recommendation, level of evidence B); reduced doses of dabigatran, rivaroxaban, or apixaban may be considered for moderate to severe CKD (class IIb recommendation, level of evidence C). Dabigatran and rivaroxaban should not be used in patients with end-stage CKD (class III recommendation, no benefit).

- 
- ❑ **FA non-valvulaire: paroxystique, persistante ou permanente:  
Anticoagulation si - antécédent d'AVC**
    - AIT
    - Score  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_\text{C} \geq 2$
  
  - ❑ **Warfarine (Recommandation IA) ou nouveaux anticoagulants oraux (NOAC) (Recommandation IB)**
  - ❑ **Flutter: idem (IC)**
  - ❑ **Si Score  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_\text{C} = 0$ : Pas de traitement (IIB)**
  - ❑ **Si Score  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_\text{C} = 1$ : Voir aspirine ou anticoagulation**

# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>

---

<b>C</b>	Dysfonction VG ou IC	Score 1
<b>H</b>	HTA	Score 1
<b>A2</b>	Age ≥ à 75 ans	Score 2
<b>D</b>	Diabète	Score 1
<b>S2</b>	AVC/AIT/embolie	Score 2
<b>V</b>	Maladie vasculaire	Score 1
<b>A</b>	Age 65 - 74 ans	Score 1
<b>Sc</b>	Sexe féminin	Score 1



- 
- ❑ **Warfarine si clairance de créatinine < 15 mL/min ou HD (IIaB)**
  - ❑ **Dabigatran et rivaroxaban contre-indiqués**

# Guidelines: Embolie pulmonaire

---



European Heart Journal (2014) **35**, 3033–3080  
doi:10.1093/eurheartj/ehu283

**ESC GUIDELINES**

---

## **2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism**

**The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)**

**Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)**

## Recommendations for acute phase treatment

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>PE without shock or hypotension (intermediate-or low-risk)<sup>d</sup></b>			
<b>Anticoagulation: combination of parenteral treatment with VKA</b>			
Initiation of parenteral anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE while diagnostic work-up is in progress.	I	C	352
LMWH or fondaparinux is the recommended form of acute phase parenteral anticoagulation for most patients.	I	A	273, 274, 281, 353
In parallel to parenteral anticoagulation, treatment with a VKA is recommended, targeting an INR of 2.5 (range 2.0–3.0).	I	B	352, 354
<b>Anticoagulation: new oral anticoagulants</b>			
As an alternative to the combination of parenteral anticoagulation with a VKA, anticoagulation with rivaroxaban (15 mg twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily) is recommended.	I	B	296

As an alternative to the combination of parenteral anticoagulation with a VKA, anticoagulation with apixaban (10 mg twice daily for 7 days, followed by 5 mg twice daily) is recommended.	I	B	297
As an alternative to VKA treatment, administration of dabigatran (150 mg twice daily, or 110 mg twice daily for patients $\geq 80$ years of age or those under concomitant verapamil treatment) is recommended following acute-phase parenteral anticoagulation.	I	B <sup>e</sup>	293, 294
As an alternative to VKA treatment, administration of edoxaban* is recommended following acute-phase parenteral anticoagulation.	I	B	298
New oral anticoagulants (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban) are not recommended in patients with severe renal impairment. <sup>f</sup>	III	A	293, 295–298

Clairance de créatinine < 30 mL/min

# Guidelines: Valves

Journal of the American College of Cardiology  
© 2014 by the American Heart Association, Inc., and the American College of Cardiology Foundation  
Published by Elsevier Inc.

Vol. 63, No. 22, 2014  
ISSN 0735-1097/\$36.00  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.537>

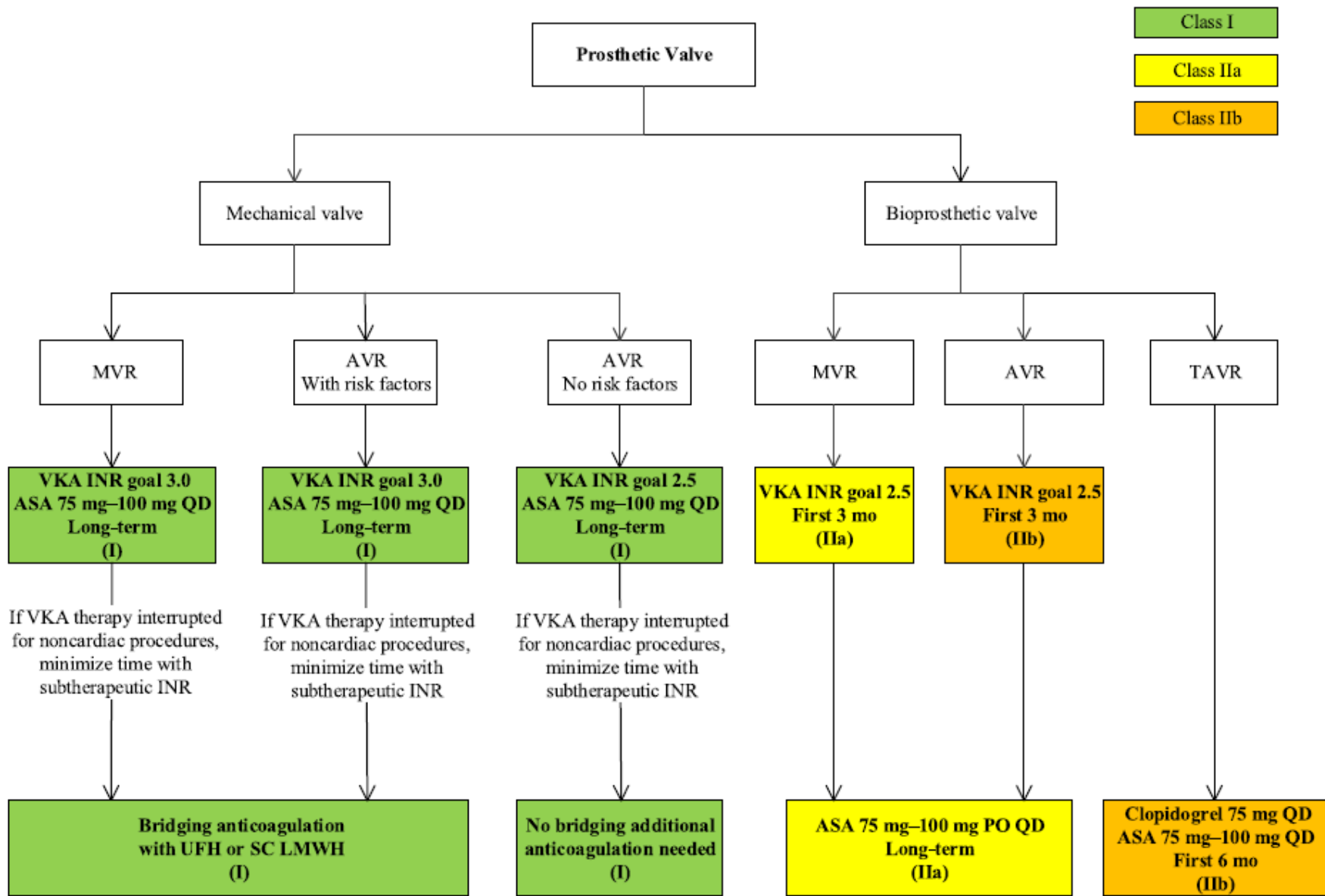
## PRACTICE GUIDELINE

### **2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary**



A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association  
Task Force on Practice Guidelines

*Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery,  
American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions,  
Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons*



**Figure 6. Anticoagulation for Prosthetic Valves**

Risk factors include AF, previous thromboembolism, LV dysfunction, hypercoagulable condition, and older-generation mechanical AVR.

AF indicates atrial fibrillation; ASA, aspirin; AVR, aortic valve replacement; INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; MVR, mitral valve replacement; PO, by mouth; QD, every day; SC, subcutaneous; TAVR, transcatheter aortic valve replacement; UFH, unfractionated heparin; and VKA, vitamin K antagonist.

# **AVK: risque/bénéfice en dialyse**

---

# Risque = saignement

## Population générale

---

Malgré les recommandations existantes, les AVK tiennent toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse (accidents hémorragiques et récurrences thrombotiques).

L'enquête ENEIS 1 et 2<sup>(4)</sup> a mis en évidence que les anticoagulants, dont les AVK, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés au médicament).

L'étude EMIR<sup>(5)</sup> en 2007 avait montré que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %).

On estime à environ 5 000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an.

## HAS-BLED : facteurs de risque cliniques de saignement selon le HAS-BLED.

**Dialyse**  
**Grefe**  
**Créatinine > 200 µmol/L**

Caractéristiques cliniques	Points
HTA	1
Dysfonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Saignement	1
INR labile	1
Age > à 65 ans	1
Alcool ou médicaments	1 ou 2
	Maximum 9 points

Le score HAS-BLED doit être utilisé pour l'évaluation du risque hémorragique. Un score > 3 indique un « haut risque » nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement anti-thrombotique (anti-coagulants oraux ou aspirine).



# Warfarin Anticoagulation in Hemodialysis Patients: A Systematic Review of Bleeding Rates

Meghan J. Elliott, BSc,<sup>1</sup> Deborah Zimmerman, MD, MSc,<sup>2</sup> and Rachel M. Holden, MD<sup>1</sup>

---

*Am J Kidney Dis* 50:433-440. © 2007

- ❑ **Anticoagulation full dose**
  - 4 études, observationnelles, FAV ou prothèse sauf 1 étude**
  - Deux fois plus de risque de saignement majeur**
  - Saignement si INR trop haut**
- ❑ **Anticoagulation low dose (INR: 1,5-2)**
  - 2 études (une de cohorte et une RCT), une pour KT l'autre pour prothèse**
  - Augmentation significative du risque de saignement (surtout si aspirine)**
  - Pas efficace sur la perméabilité**
- ❑ **Minidose (1 mg/j) (deux RCT), KT**
  - Pas de saignement en plus**
  - Pas d'efficacité**

# Major Bleeding in Hemodialysis Patients

Rachel M. Holden,\* Gavin J. Harman,\* Miao Wang,<sup>†</sup> David Holland,\* and Andrew G. Day<sup>†</sup>

\*Division of Nephrology, Queen's University, and <sup>†</sup>Clinical Research Centre, Kingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canada

*Clin J Am Soc Nephrol* 3: 105–110, 2008.

Table 1. Patient characteristics<sup>a</sup> **N=255, suivi de 3,6 ans**

Characteristic	Value
Age	
mean ± SD	62.1 ± 16.4
range	16.0 to 92.0
CCI	
mean ± SD	5.0 ± 2.5
range	2.0 to 16.0
Gender ( <i>n</i> [%])	
female	99 (39.0)
male	156 (61.0)

Table 2. Incidence rate analysis by treatment combination<sup>a</sup>

Treatment Combination	Contributed Patients <sup>b</sup>	Person-Years	Major Bleeds	IR (Exact 95% CI) /year	Rate Ratio (Approximate 95% CI <sup>c</sup> )	<i>P</i>
None	178	518.9	4	0.8% (0.2 to 2.0%)	Referent	Referent
Warfarin only	89	159.1	5	3.1% (1.0 to 7.3%)	4.1 (1.1 to 15.2)	0.076
Aspirin only	107	271.7	12	4.4% (2.3 to 7.7%)	5.7 (1.8 to 17.8)	0.002
Aspirin + warfarin	50	79.0	5	6.3% (2.1 to 14.8%)	8.2 (2.2 to 30.6)	0.006
Total	255	1027.9	26	2.5% (1.7 to 3.7%)		

# Balance risque/bénéfice

---

- ❑ **Visiblement, le patient dialysé est à risque de saignement car dysfonction plaquettaire, anomalie de la muqueuse intestinale et HBPM ou héparine pendant HD**
- ❑ **Risque de saignement semble augmenter si AVK et aspirine**
- ❑ **Les bénéfices si remplacement valvulaire restent peu discutables (de même si thrombus intra-auriculaire, embolie pulmonaire, etc)**
- ❑ **Plus discutable si FA et prévention AVC?**
- ❑ **Dialyse risque AVC est 4 à 10x plus élevé qu'en population générale**
- ❑ **Définition de l'AVC?**

Original Articles

**Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis**

Deborah Zimmerman<sup>1</sup>, Manish M. Sood<sup>2</sup>, Claudio Rigatto<sup>2</sup>, Rachel M. Holden<sup>3</sup>, Swapnil Hiremath<sup>1</sup> and Catherine M. Clase<sup>4</sup>

- ❑ FA très fréquente en HD: 11,6% (4,5 à 27%) v 2-6% en population générale (+60 ans) et 0,2% entre 30 et 62 ans
- ❑ Incidence de 2,7/100 patients-année (0,97 à 5,9)
- ❑ USRDS: 4,5% FA avant de commencer la dialyse
- ❑ Mortalité du dialysé avec FA plus haute que mortalité du dialysé sans FA (1,7 vs 1,1 patients-année)
- ❑ Les facteurs de risque thrombogène sont plus élevés qu'en population générale et le risque d'AVC est plus élevé qu'en population générale

**Table 1. Available literature investigating stroke risk in ESRD patients with atrial fibrillation.**

Study	No. of patients	Study type
Increased risk of strokes in atrial fibrillation + ESRD		
Wizemann <i>et al.</i> [17]	2188	Retrospective
To <i>et al.</i> [23]	40	Retrospective
No increase in risk of strokes in atrial fibrillation + ESRD		
Wiesholzer <i>et al.</i> [22]	430	Retrospective
Genovesi <i>et al.</i> [21]	467	Retrospective

*Krüger, NDT, 2013, p534*

## **Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis**

Deborah Zimmerman<sup>1</sup>, Manish M. Sood<sup>2</sup>, Claudio Rigatto<sup>2</sup>, Rachel M. Holden<sup>3</sup>, Swapnil Hiremath<sup>1</sup> and Catherine M. Clase<sup>4</sup>

- ❑ **FA très fréquente en HD: 11,6% (4,5 à 27%) v 2-4% en population générale (+60 ans) et 0,2% entre 30 et 62 ans**
- ❑ **Incidence de 2,7/100 patients-année (0,97 à 5,9)**
- ❑ **Chiffres de prévalence à prendre « avec des pincettes »**

**Table 5. The available literature investigating the outcomes after warfarin treatment due to atrial fibrillation in CKD patients.**

Study	No. of patients with AF	Study type
Pro warfarin:		
Abbott <i>et al.</i> [48]	123	Retrospective
Knoll <i>et al.</i> [24]	52	Prospective
Lai <i>et al.</i> [49]	232	Retrospective
Contra warfarin:		
Vazquez <i>et al.</i> [25]	59	Prospective
Chan <i>et al.</i> [31]	1671	Retrospective
Winkelmayer <i>et al.</i> [32]	249	Retrospective
Phelan <i>et al.</i> [50]	141	Retrospective
Pro warfarin: warfarin was superior to the control group.		

- ❑ Patients supérieurs
- ❑ Scores (C
- ❑ Peu d'étu mais bénéf
- ❑ Biais de p
- ❑ Pratique
- ❑ Patient re dialyse)

ré la  
s AVC  
ationnelles)  
ion AVC  
ées hors

---

# Effectiveness and Safety of Warfarin Initiation in Older Hemodialysis Patients with Incident Atrial Fibrillation

Wolfgang C. Winkelmayr,<sup>\*†</sup> Jun Liu,<sup>\*</sup> Soko Setoguchi,<sup>\*‡</sup> and Niteesh K. Choudhry<sup>\*</sup>

*Clin J Am Soc Nephrol* 6: 2662–2668, 2011

---

- ❑ **Données Medicare, +66 ans, dialysé**
- ❑ **FA de novo en dialyse (hospi), pas de warfarine avant et survie +30 jours n=2313**
- ❑ **Warfarine chez 249 (= prescription toujours après 30 jours) et pas de traitement chez 2064**
- ❑ **237 traités « matchés » avec 948 non traités**
- ❑ **Pas de différences sur AVC ischémique (codes)**
- ❑ **Deux fois (RR: 2,38) plus d'AVC hémorragique dans le groupe traité (2,6 versus 1,1%)**
- ❑ **Pas plus d'hémorragie intestinale (IPP prescrit: 50 à 70%)**

# Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease

Jonas Bjerring Olesen, M.D., Gregory Y.H. Lip, M.D.,  
 Anne-Lise Kamper, M.D., D.M.Sc., Kristine Hommel, M.D.,  
 Lars Køber, M.D., D.M.Sc., Deirdre A. Lane, Ph.D.,  
 Jesper Lindhardsen, M.D., Gunnar Hilmar Gislason, M.D., Ph.D.,  
 and Christian Torp-Pedersen, M.D., D.M.Sc.

**N Engl J Med 2012;367:625-35.**

**Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.\***

Characteristic	No Renal Disease (N = 127,884)	Non-End-Stage Chronic Kidney Disease (N = 3587)	Disease Requiring Renal-Replacement Therapy (N = 901)	P Value
Age — yr	73.2±12.9	76.5±11.0	66.8±11.7	<0.001
Antithrombotic medication — no. (%)				
Warfarin only	36,638 (28.6)	609 (17.0)	178 (19.8)	<0.001
Aspirin only	23,952 (18.7)	879 (24.5)	153 (17.0)	<0.001
Warfarin and aspirin	10,745 (8.4)	290 (8.1)	45 (5.0)	<0.001

**Table 2. Event Rates, According to Status with Respect to Renal Disease.\***

Event	No. of Person-yr	No. of Events	Event Rate per 100 Person-yr (95% CI)
<b>Stroke or thromboembolism</b>			
No renal disease	461,734	16,648	3.61 (3.55–3.66)
Non-end-stage CKD	13,078	842	6.44 (6.02–6.89)
Disease requiring renal-replacement therapy	2,922	164	5.61 (4.82–6.54)
<b>Bleeding</b>			
No renal disease	457,605	16,195	3.54 (3.48–3.59)
Non-end-stage CKD	12,515	1,097	8.77 (8.26–9.30)
Disease requiring renal-replacement therapy	2,734	243	8.89 (7.84–10.08)

**12 ans**

**Maladie rénale :**

**Risque plus élevé d'AVC**

**Risque plus élevé de saignement**

**AVK diminue le nombre d'AVC mais augmente saignement**

**Aspirine ne diminue pas le risque d'AVC mais augmente risque de saignement**

**Risque de saignement élevé si aspirine+AVK**



# Warfarin Use and the Risk for Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Dialysis

Mitesh Shah, MBBS MSc; Meytal Avgil Tsadok, PhD; Cynthia A. Jackevicius, PharmD, MSc; Vidal Essebag, MD, PhD; Mark J. Eisenberg, MD, MPH; Elham Rahme, PhD; Karin H. Humphries, DSc; Jack V. Tu, MD, PhD; Hassan Behlouli, PhD; Helen Guo, MSc; Louise Pilote, MD, PhD

*(Circulation. 2014;129:1196-1203.)*

- ❑ **Observationnel, rétrospectif, Québec-Ontario, codes, +65 ans**
- ❑ **FA de novo (hospi) et survie de 30 jours, 1626 dialysés (et 204,210 non dialysés)**
- ❑ **46% de dialysés sont traités par AVK dans les 30 jours**
- ❑ **Pas d'effet sur prévention AVC ischémique (hospi)**
- ❑ **Augmentation de 44% des saignements (hospi)**

### Outcomes After Warfarin Initiation in a Cohort of Hemodialysis Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation

*Jenny I. Shen, MD, MSc,<sup>1,2</sup> Maria E. Montez-Rath, PhD,<sup>1</sup>  
Colin R. Lenihan, MB, BCh, BAO, PhD,<sup>1</sup> Mintu P. Turakhia, MD, MAS,<sup>3,4</sup>  
Tara I. Chang, MD, MSc,<sup>5</sup> and Wolfgang C. Winkelmayer, MD, ScD<sup>1,3</sup>*

---

Am J Kidney Dis, 2015 Oct;66(4):677-88

- ❑ **Observationnel, rétrospectif, USRDS et Medicare, codes**
- ❑ **Age moyen 62 ans**
- ❑ **FA de novo et survie de 30 jours, n=10,446 sans AVK et 1838 avec AVK (15% sont traités)**
- ❑ **Suivi median d'un an**
- ❑ **AVC, AVC hémorragique, hémorragie majeure, mortalité: NS**
- ❑ **ITT: minime diminution risque AVC (IC 0,47-0,99)**
- ❑ **« As-treated »: diminution de la mortalité HR: 0,84 (0,73-0,97)**
- ❑ **70% arrêtent le traitement la première année**

## Effect of oral anticoagulant therapy on mortality in end-stage renal disease patients with atrial fibrillation: a prospective study

Simonetta Genovesi<sup>1,3</sup> · Paola Reborà<sup>2</sup> · Maurizio Gallieni<sup>4</sup> · Andrea Stella<sup>1,3</sup> · Fabio Badiali<sup>5</sup> · Ferruccio Conte<sup>6</sup> · Sonia Pasquali<sup>7</sup> · Silvio Bertoli<sup>8</sup> · Patrizia Onder<sup>9</sup> · Giuseppe Bonforte<sup>10</sup> · Claudio Pozzi<sup>11</sup> · Emanuela Rossi<sup>2</sup> · Maria Grazia Valsecchi<sup>2</sup> · Antonio Santoro<sup>12</sup>

- ❑ 290 patients avec FA en Italie (10 centres), âge moyen de 74 ans
- ❑ Observationnel mais prospectif
- ❑ 134 sous AVK
- ❑ Suivi de 4 ans
- ❑ ITT: pas de différence en prévention ni en saignement ni en mortalité
- ❑ « as treated »: AVK: effet positif sur mortalité mais pas sur événements thromboemboliques (trend), ni sur saignements
- ❑ Europe, INR surveillés

**Table 2** Results from intention-to-treat (ITT) and as-treated (AS) Cox regression model on warfarin administration (yes vs. no) effect

Outcome	Analysis	No. events	HR	95% CI	p value
Mortality	ITT	170	0.91	0.56; 1.48	0.7
	AT	115	0.53	0.28; 0.90	0.04
Cardiovascular mortality	ITT	43	1.15	0.47; 2.80	0.8
	AT	31	0.49	0.14; 1.66	0.3
Thromboembolic event	ITT	25	0.44	0.16; 1.20	0.1
	AT	24	0.36	0.13; 1.05	0.06
Bleeding event	ITT	55	1.16	0.48; 2.82	0.7
	AT	49	1.79	0.72; 4.39	0.2

Only first event was evaluate

OPEN

# Warfarin Use and Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Hemodialysis

*A Meta-Analysis*

*Meng Lee, MD, Jeffrey L. Saver, MD, Keun-Sik Hong, MD, PhD, Yi-Ling Wu, MS,  
Wen-Hong Huang, MD, Neal M. Rao, MD, and Bruce Ovbiagele, MD, MS*

*Medicine* • Volume 95, Number 6, February 2016

**8 études**

**9539 patients**

**706 AVC**

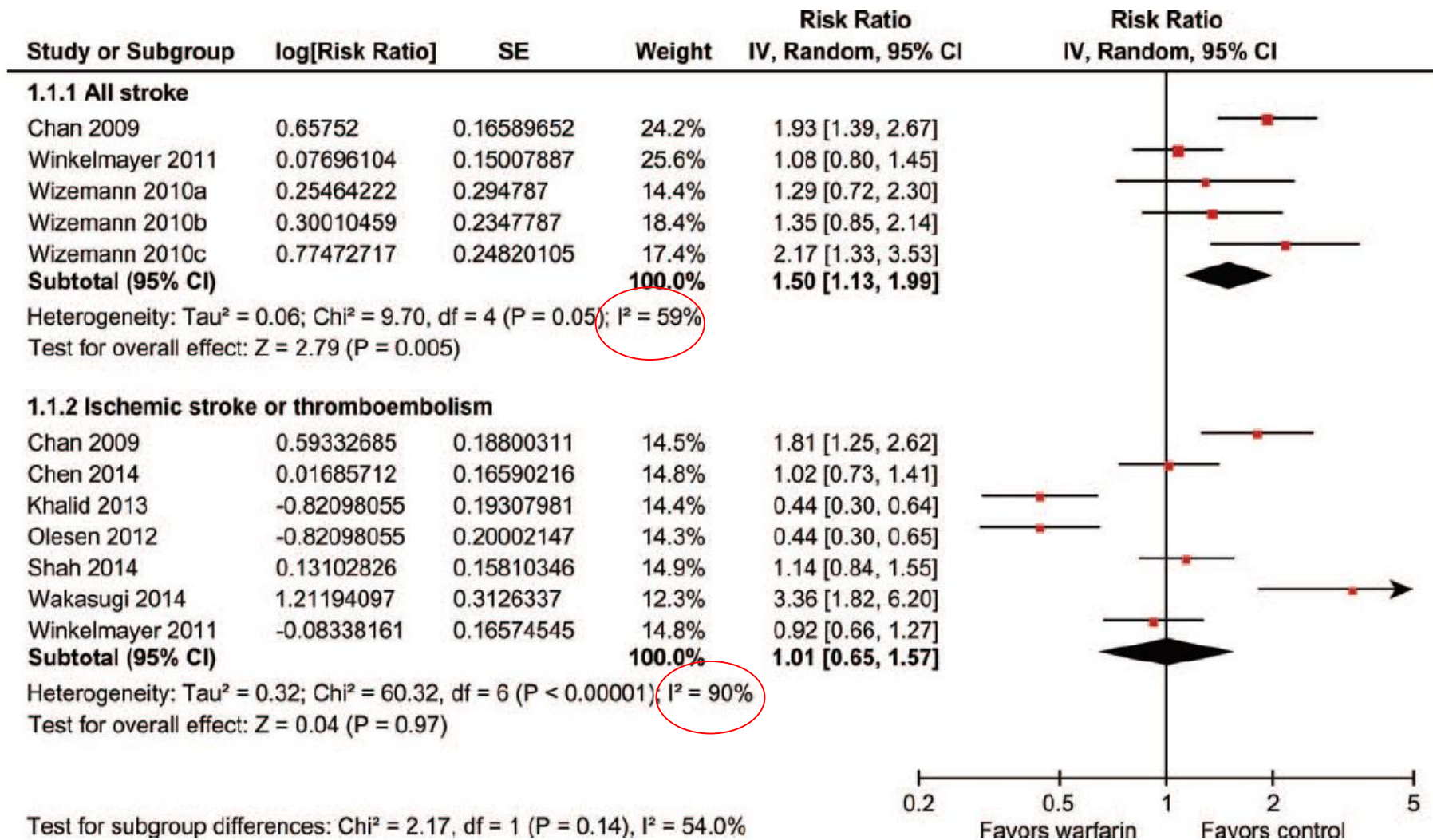


FIGURE 2. Risk ratio for association of warfarin use and risk of stroke and ischemic stroke in atrial fibrillation patients undergoing hemodialysis. (A)  $\leq 65$  years, (B) 66 to 75 years, (C)  $> 75$  years.

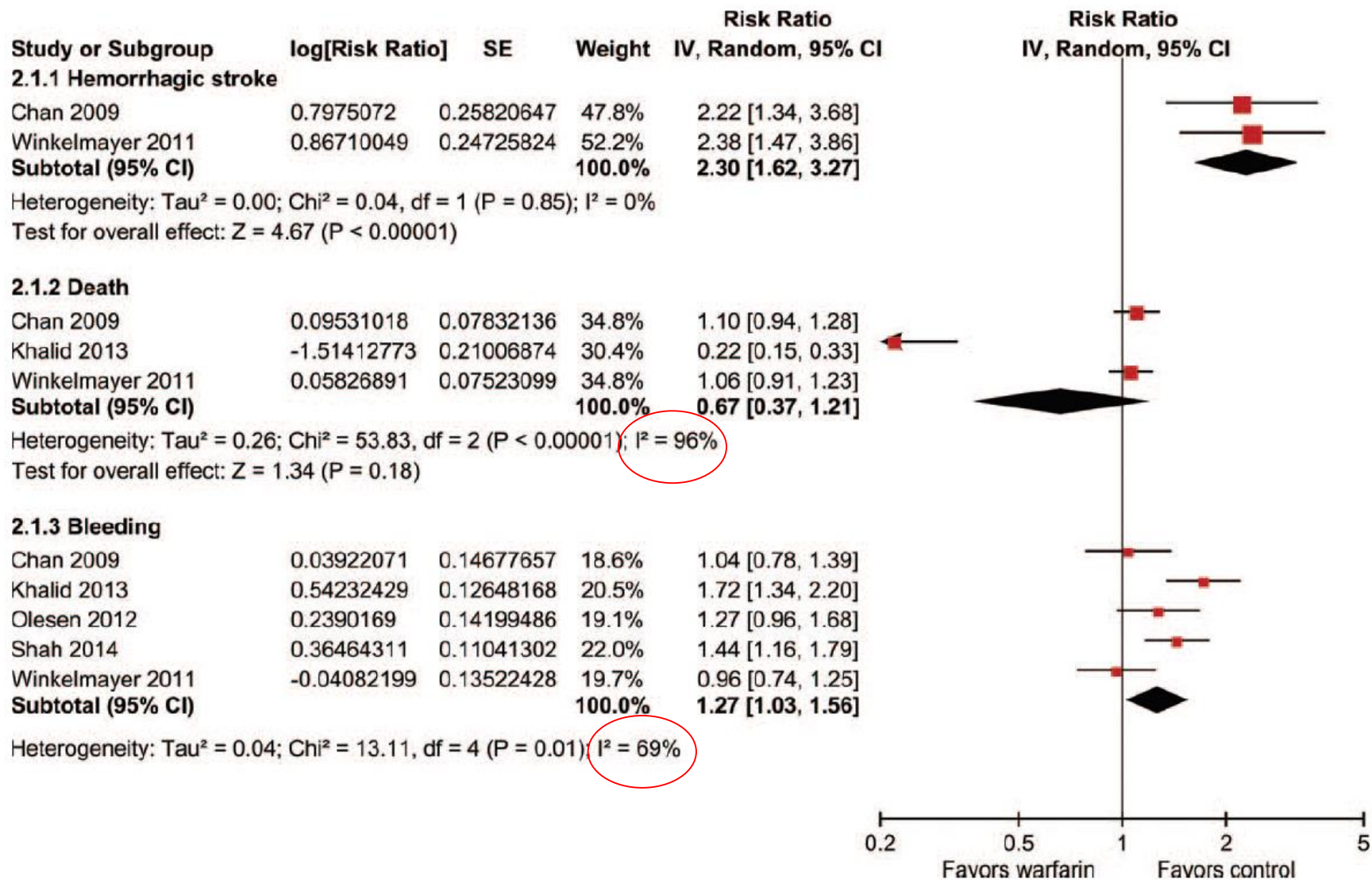


FIGURE 3. Risk ratio for association of warfarin use and risk of hemorrhagic stroke, death, and bleeding in atrial fibrillation patients undergoing hemodialysis.

## □ Au moins 9 méta-analyses sur le sujet!!!



Canadian Journal of Cardiology 33 (2017) 737–746

### Systematic Review/Meta-analysis

## Warfarin and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis

Ziv Harel, MD, MSc,<sup>a,b</sup> Glenn M. Chertow, MD, MS,<sup>c</sup> Prakesh S. Shah, MD, MSc,<sup>d</sup> Shai Harel, MD, MS,<sup>a</sup> Paul Dorian, MD,<sup>e</sup> Andrew T. Yan, MD,<sup>e</sup> Gustavo Saposnik, MD, PhD,<sup>f</sup> Manish M. Sood, MD, MSc,<sup>g</sup> Amber O. Molnar, MD, MSc,<sup>h</sup> Jeffrey Perl, MS, SM,<sup>a,b</sup> Rachel M. Wald, MD, MPH,<sup>i</sup> Sam Silver, MD, MSc,<sup>a</sup> and Ron Wald, MDCM, MPH<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Division of Nephrology, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>b</sup>Li Ka Shing Knowledge Institute of St Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada

<sup>c</sup>Division of Nephrology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California, USA

<sup>d</sup>Department of Pediatrics, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>e</sup>Division of Cardiology, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>f</sup>Division of Neurology, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>g</sup>Division of Nephrology, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

<sup>h</sup>Division of Nephrology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

<sup>i</sup>Division of Cardiology, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada



Tan et al. *BMC Nephrology* (2016) 17:157  
DOI 10.1186/s12882-016-0368-6

BMC Nephrology

### RESEARCH ARTICLE

Open Access



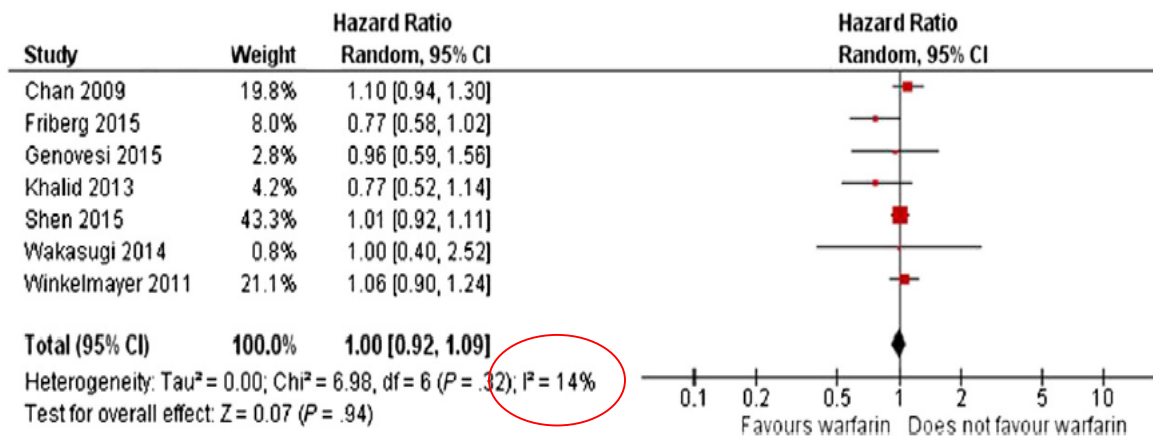
## Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis

Jingwen Tan<sup>1,2</sup>, Shuiqing Liu<sup>1</sup>, Jodi B. Segal<sup>1,2,3,4</sup>, G. Caleb Alexander<sup>1,2,3</sup> and Mara McAdams-DeMarco<sup>1,2,3,5\*</sup>

# Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis

Hans Van Der Meersch, MD,<sup>a</sup> Dirk De Bacquer, PhD,<sup>b</sup> and An S. De Vriese, MD, PhD<sup>a</sup> *Brugge and Ghent University, Belgium*

Figure 5



Warfarin use and mortality risk in hemodialysis patients with AF.

12 études

17380 patients

AVK prescrit: 23% (11 à 54%)

(Am Heart J 2017;184:37-46.)



# RCT

---

## Sailing between Scylla and Charybdis: oral long-term anticoagulation in dialysis patients

Thilo Krüger<sup>1</sup>,  
Vincent Brandenburg<sup>2</sup>,  
Georg Schlieper<sup>1</sup>,  
Nikolaus Marx<sup>2</sup>  
and Jürgen Floege<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Nephrology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany and

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Angiology and Pneumology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany

Correspondence and offprint requests to: Thilo Krüger;  
E-mail: tkrueger@ukaachen.de



## Anticoagulation for atrial fibrillation in patients on dialysis: are the benefits worth the risks?

*Jenny I. Shen<sup>a</sup>, Mintu P. Turakhia<sup>b,c</sup>, and Wolfgang C. Winkelmayer<sup>a</sup>*

NEPHROLOGY



*Nephrology* 18 (2013) 331–339

Review Article

## Atrial fibrillation and warfarin use in haemodialysis patients: An individualized holistic approach is important in stroke prevention

ZAW THET<sup>1</sup> and ESWARI VILAYUR<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, John Hunter Hospital, and <sup>2</sup>University of Newcastle, Newcastle, New South Wales, Australia

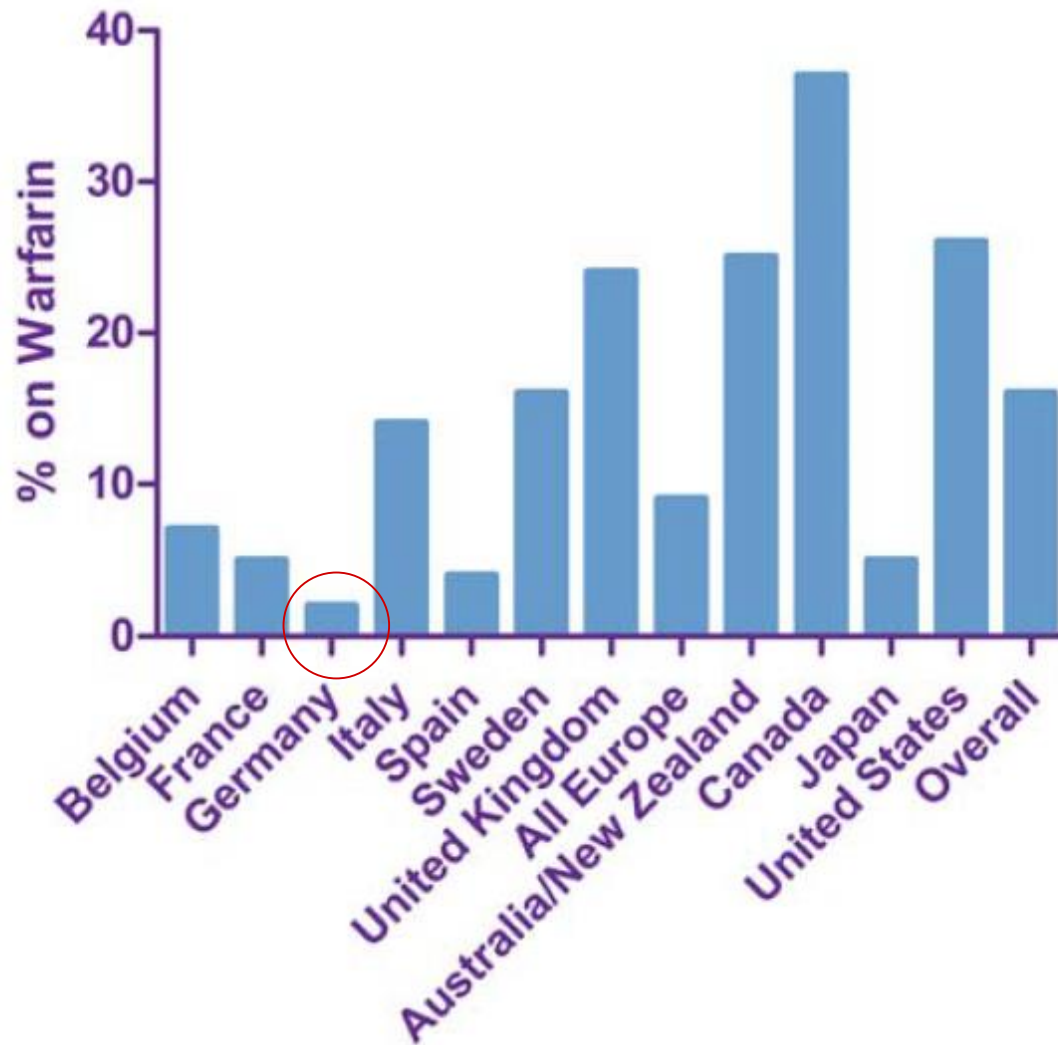


Fig. 1. International practice pattern variation in warfarin use in the DOPPS, in patients with atrial fibrillation.

# Liberté!!!

---

Sécurité:

**Monitoring**

**Adaptation de la dose au départ**

**Adaptation de la dose d'héparine/HBPM « circuit »**



L'adversaire d'une vraie liberté est un désir  
excessif de sécurité.

(Jean de La Fontaine)

# Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

Charles A. Herzog<sup>1,2</sup>, Richard W. Asinger<sup>1,2</sup>, Alan K. Berger<sup>2</sup>, David M. Charytan<sup>3</sup>, Javier Díez<sup>4</sup>, Robert G. Hart<sup>5</sup>, Kai-Uwe Eckardt<sup>6</sup>, Bertram L. Kasiske<sup>1,2</sup>, Peter A. McCullough<sup>7</sup>, Rod S. Passman<sup>8</sup>, Stephanie S. DeLoach<sup>9</sup>, Patrick H. Pun<sup>10</sup> and Eberhard Ritz<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Hennepin County Medical Center, Minneapolis, Minnesota, USA; <sup>2</sup>University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA; <sup>3</sup>Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA; <sup>4</sup>University of Navarra, Pamplona, Spain; <sup>5</sup>Population Health Research Institute/McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; <sup>6</sup>University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany; <sup>7</sup>St John Providence Health System, Novi, Michigan, USA; <sup>8</sup>Northwestern University, Chicago, Illinois, USA; <sup>9</sup>Jefferson Medical College, Philadelphia, Pennsylvania, USA; <sup>10</sup>Duke University, Durham, North Carolina, USA and <sup>11</sup>University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

Therefore, until new data become available, and in contrast to the previous KDOQI recommendation 9.1,<sup>91</sup> routine anticoagulation of CKD 5D patients with atrial fibrillation for primary prevention of stroke is not indicated, whereas previous KDOQI recommendations for secondary prevention and careful monitoring<sup>154</sup> of all dialysis patients receiving anticoagulation remain valid.

**I AM A  
CARDIOLOGIST  
TO SAVE TIME,  
LET'S JUST ASSUME  
THAT I AM  
NEVER WRONG**

## Sailing between Scylla and Charybdis: oral long-term anticoagulation in dialysis patients

Thilo Krüger<sup>1</sup>,  
Vincent Brandenburg<sup>2</sup>,  
Georg Schlieper<sup>1</sup>,  
Nikolaus Marx<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Nephrology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany and

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Angiology and Pneumology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany

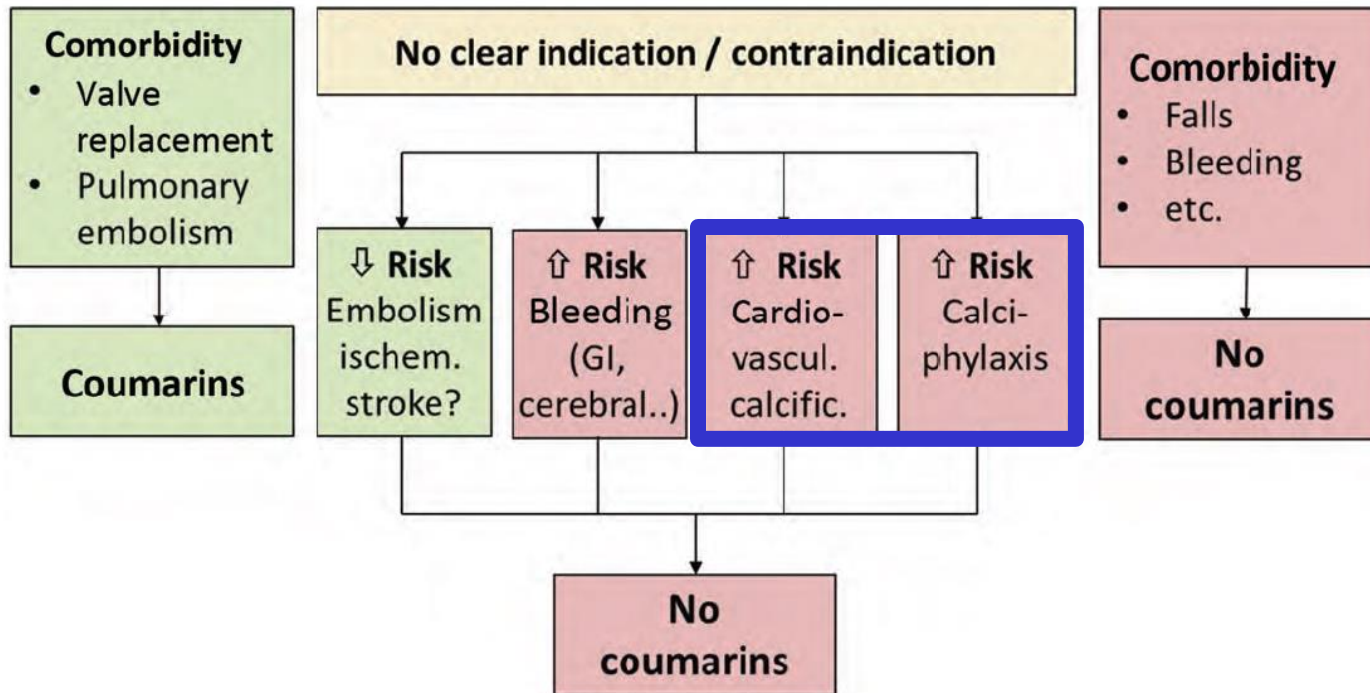


FIGURE 2: Suggested coumarin indications in patients with atrial fibrillation and ESRD. Green boxes denote situations where coumarins are indicated or may provide benefit. Red boxes denote situations, where coumarins increase the risks or are contraindicated.



Disponible en ligne sur

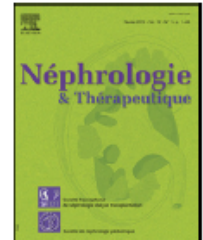
**ScienceDirect**

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**

[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Mise au point

## Fibrillation auriculaire et anticoagulation chez le patient hémodialysé : une décision difficile



*Atrial fibrillation and anticoagulation in hemodialysis patients: A complex decision*

Pierre Delanaye<sup>a,\*</sup>, Antoine Bouquegneau<sup>a</sup>, Bernard E. Dubois<sup>a</sup>, Muriel Sprynger<sup>b</sup>,  
Christophe Mariat<sup>c</sup>, Jean-Marie Krzesinski<sup>a</sup>, Patrizio Lancellotti<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de néphrologie-dialyse, CHU Sart Tilman, université de Liège, 4000 Liège, Belgique

<sup>b</sup> Service de cardiologie, CHU Sart Tilman, université de Liège, 4000 Liège, Belgique

<sup>c</sup> Service de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU de Saint-Étienne, université Jean-Monnet, 42055 Saint-Étienne, France