

Anticoagulants oraux en hémodialyse

Pr Thierry Hannedouche
DUTER – Février 2025

1

Généralités

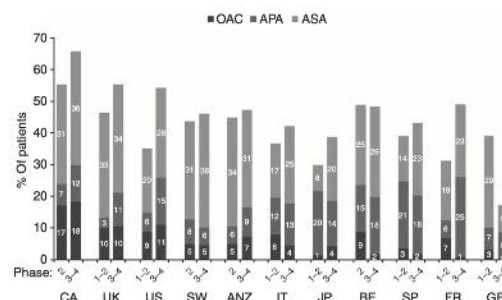
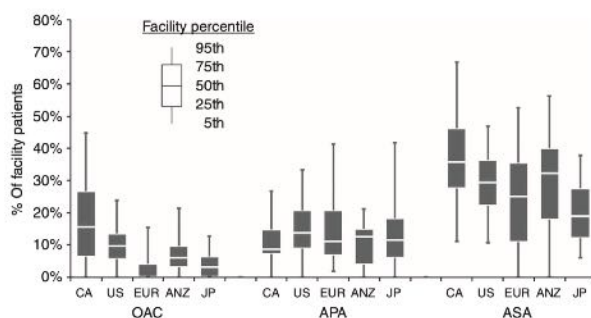
- Anticoagulants oraux très utilisés chez les pts dialysés
 - Prévalence très variable selon les pays voire les centres
- Peu d'information sur les indications des AO
- Peu d'information sur les combinaisons des AO avec autres médicaments à risque hémorragique
- Pas ou peu d'études randomisées
- Balance bénéfice/risque incertaine

TH 01-2025

2

Anticoagulants oraux en dialyse, quelques chiffres ...

- DOPPS (Sood KI 2013)
 - AO 7-17% (FR-CA)
 - AFib 34%, MTEV 14%, 38% CVC, 34% autres

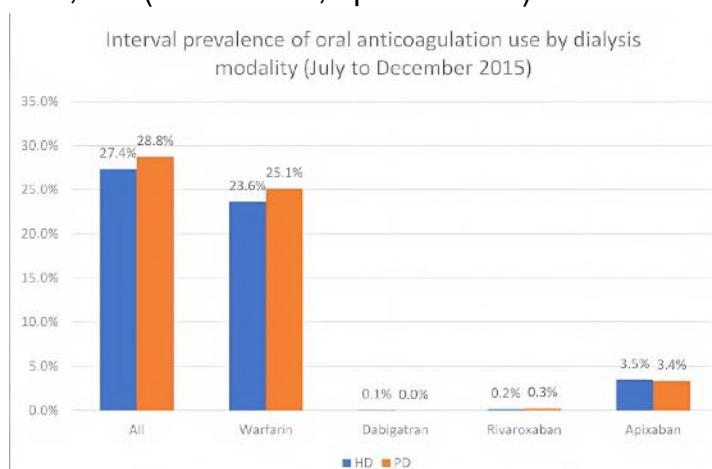


TH 01-2025

3

Anticoagulants oraux en dialyse, quelques chiffres ...

- USRDS 2018 (n = 217 000 pts)
 - AFib 36.3%
 - AO 27,4% (AVK 23.6%, apixaban 5%)



TH 01-2025

4

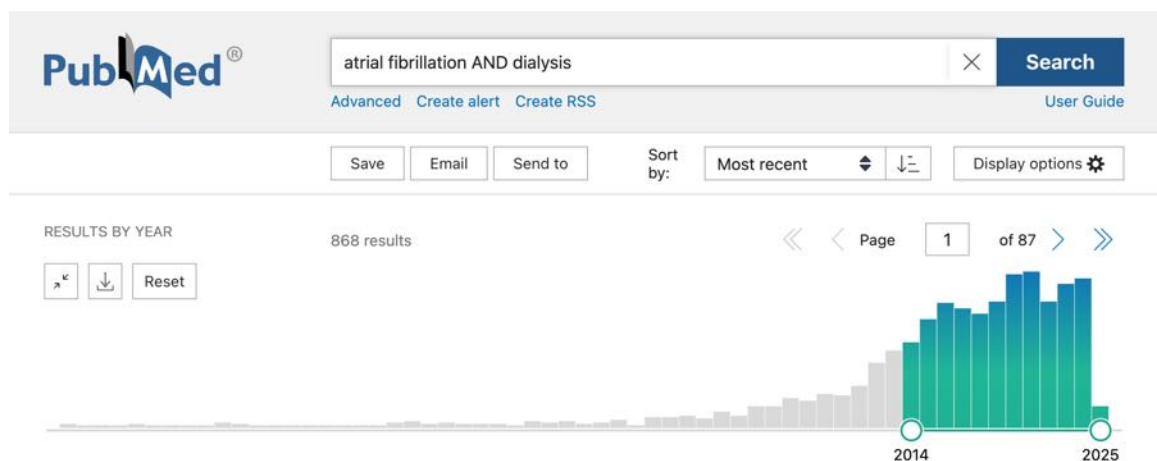
Indications des AO – CHU + AURAL Strasbourg (2019)

- n = 1054 pts : 26 % sous AO
 - **AFib** 80 % (53 % permanente + 27 % intermittente)
 - MTEV 10 %,
 - valves 6 %,
 - SAPL 3 %
 - 0,5 % artériopathie, 0,5 % prévention IdM, 0,5 % AVC
 - Prévention thrombose AV 0 %
- Nombre INR / 6 mois : 5-90 - Range INR : 1,06-7,78
- ! HBPM en séance : 89 %, AA : 36 %

TH 01-2025

5

Intérêt croissant pour l'Afib en dialyse



TH 01-2025

6

Agenda

- Indications des anticoagulants oraux (AO) en hémodialyse
- **Fibrillation atriale**
 - épidémiologie et risque associés
 - scores de risque
 - Indications, bénéfices et risques des AO (AVK, AOD)
 - Approches innovantes (anti-FXI, LAAC)
- Recommandations et conclusions

TH 01-2025

7

Qu'est ce qu'est la Fibrillation Atriale Non Valvulaire (FANV) ?

- Définitions confuses, variables selon les essais (AOD++), entre l'Europe et l'Amérique
- FA valvulaire = FA associée à une sténose mitrale, modérée à sévère (chirurgicale ou pas), ou une valve mécanique
 - Indication formelle à une anticoagulation par coumadine
- **FA non valvulaire = FA non associée à une sténose mitrale modérée à sévère ou une valve mécanique**
 - Peut être associée à divers degrés d'atteintes valvulaires (aortiques ou tricuspides, valvuloplasties, bioprothèses)

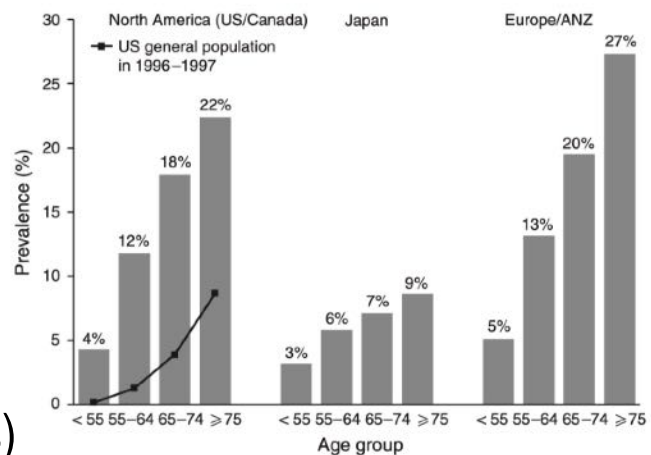
TH 01-2025

AHA/ACC Guidelines 2019

8

Prévalence de l'Afib en dialyse

- DOPPS (Wizeman KI 2011)
 - Prévalence Afib 18.3% (5-27%)
 - AVK 16%, AA 31%
- USRDS 2018 (n = 217 000 pts)
 - Prévalence Afib 36.3%
 - AO 27,4% (AVK 23.6%, apixaban 5%)

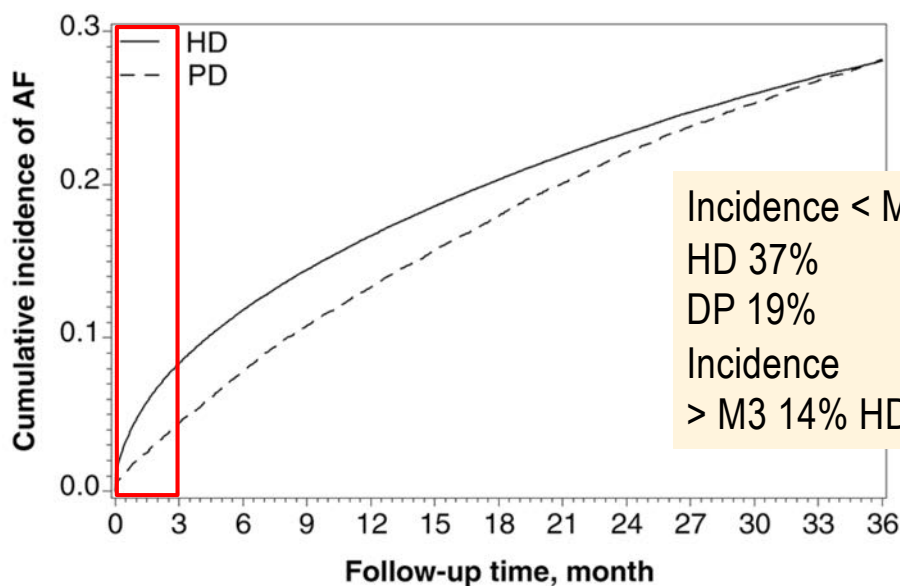


TH 01-2025

9

Incidence élevée d'Afib – en HD et en DP

n = 271 722 pts, 7% en DP



Incidence < M3
 HD 37%
 DP 19%
 Incidence
 > M3 14% HD et DP

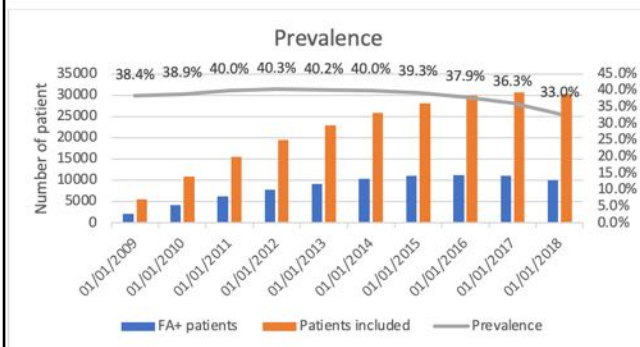
Niu J, AJKD 2020

TH 01-2025

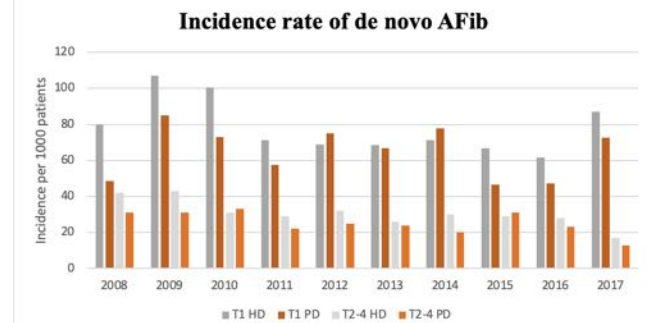
10

AFib dans le registre REIN (2008-2019)

Prévalence 38,4 %



Incidence 4,2 % pa



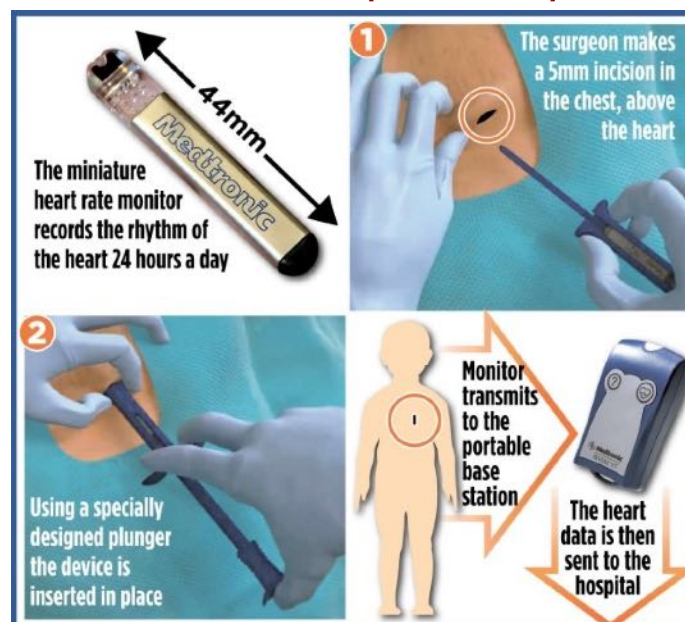
HD: hemodialysis, PD: peritoneal dialysis, T1: first trimester, T2-4: trimester 2-4 of the de first year.

TH 01-2025

Obrecht A, 2022

11

Evaluation des arythmies chez le dialysé par enregistreurs sous cutanés (REVEAL)

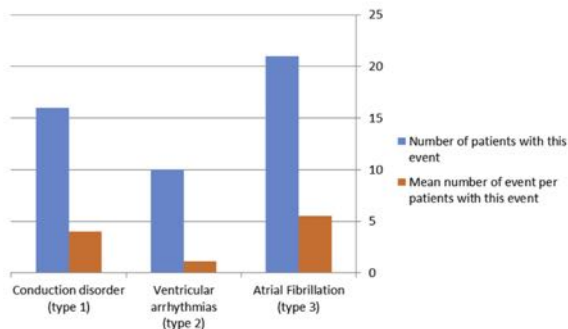


TH 01-2025

12

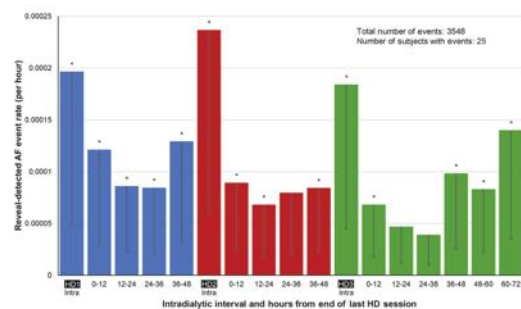
AFib de novo détectées par enregistreur REVEAL

N = 71
Basal Afib = 17%
De novo Afib = 30%



Rythmodial, Sacher et al. JACC 2018

N = 66
Basal Afib = 0%
De novo Afib = 41%



La FA est rythmée par les séances

MiD study, Roy-Chaudhury et al. KI 2018

TH 01-2025

13

Incidence élevée d'AFib « silencieuse » chez les pts en HD

66 pts en HD, sans ATCD d'Afib, sous Reveal

Number and rate of AF events

Parameter	Reveal-detected AF	Reveal-detected AF of at least 6 min in duration
Number of events	4419	1710
Subjects with events (% of subjects with any reveal data)	27 (41%)	23 (35%)
Estimated events per patient mo [95% confidence bounds]	11.9 [4.9–28.7]	4.6 [1.8–11.5]

AF, atrial fibrillation.

plupart des épisodes < 12 h post-D

Ca dialysat > 1,25 protecteur (OR 0.64)

HCO₃⁻ dialysat > 35 déclancheur (OR 3.18)

Koplan, KI Rep 2021

TH 01-2025

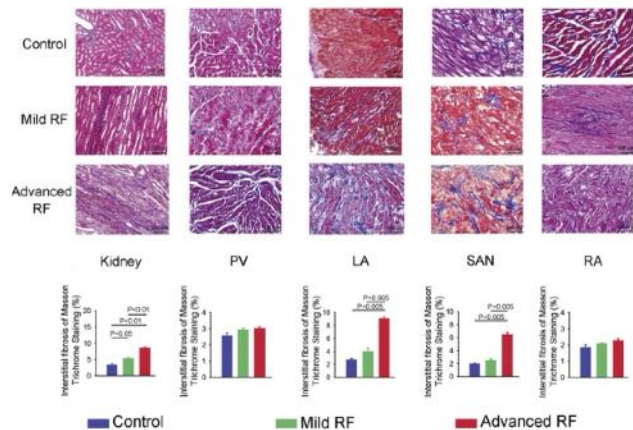
14

IRC et AFib, les liaisons dangereuses

Mécanismes prédisposant à l'AFib

- HTA – HVG
- Ins cardiaque – remodelage
- Diabète – dysautonomie
- Dyskaliémies – trigger
- Dialyse – swings volémiques/K
- **IRC – fibrose cardiaque**

L'IRC induit une fibrose cardiaque



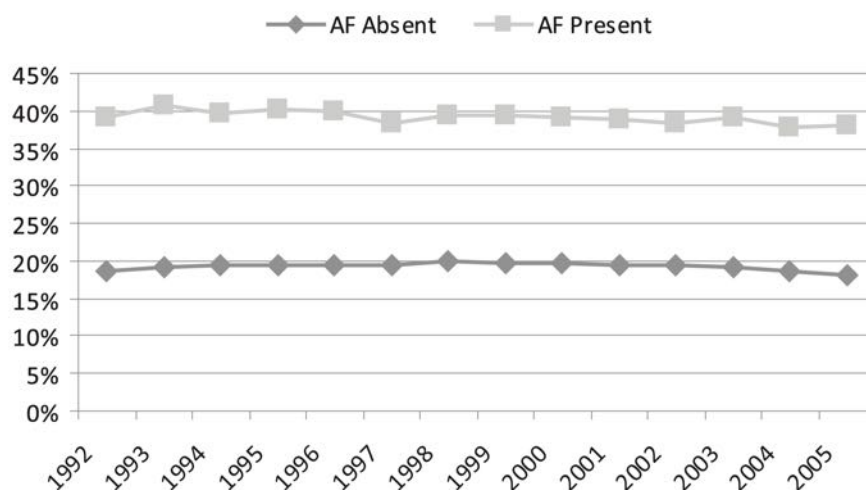
Kumar S & al. JACC 2019

Huang S & al. Int J Cardiol 2016

TH 01-2025

15

Mortalité x2 chez les patients HD avec AFib – USRDS



Crude 1-year mortality in U.S. patients receiving hemodialysis, 1992 to 2005, by absence versus presence of AF

TH 01-2025

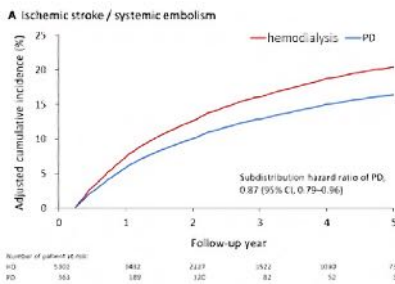
Winkelmayr, Jasn 2011

16

Incidence cumulée d'événements HD vs DP

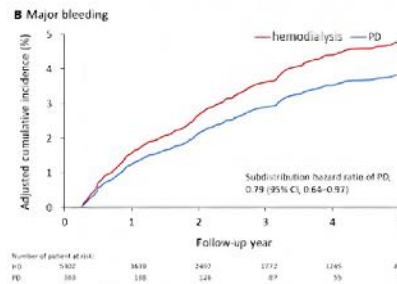
Registre Taiwan : 2001-2013
363 DP vs 5302 HD, probabilité IPTW

AVC ischémiques



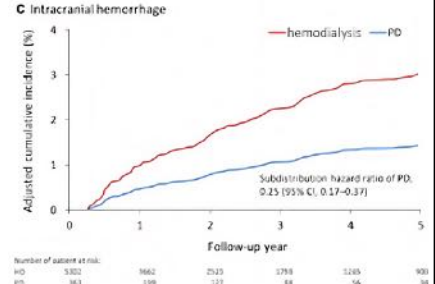
OR 0.87

Saignements majeurs



OR 0.79

Hémorragies cérébrales



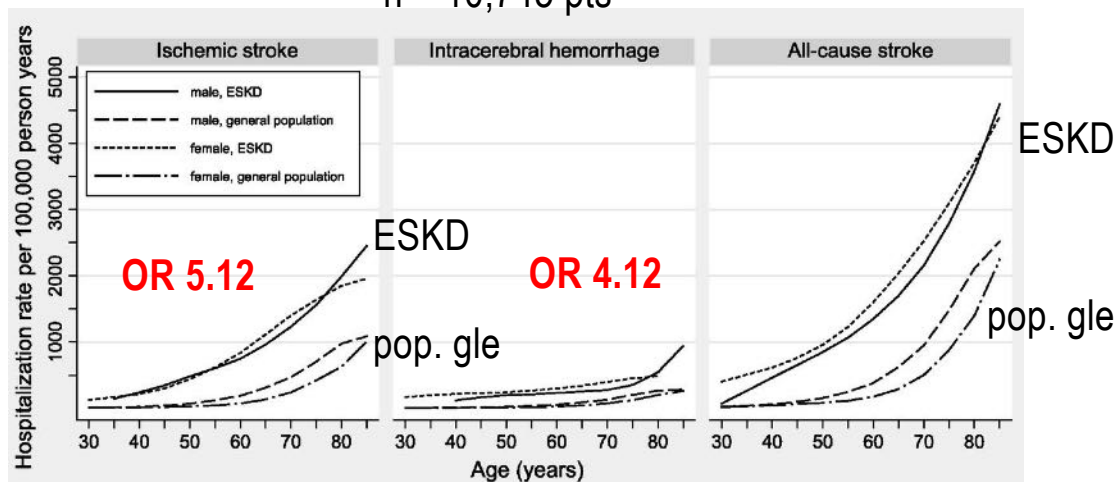
OR 0.25

Chang C, JAHA 2021

17

Prévalence des AVC en dialyse – registre ANZDATA

n = 10,745 pts



TH 01-2025

Masson P, Cjasn 2015

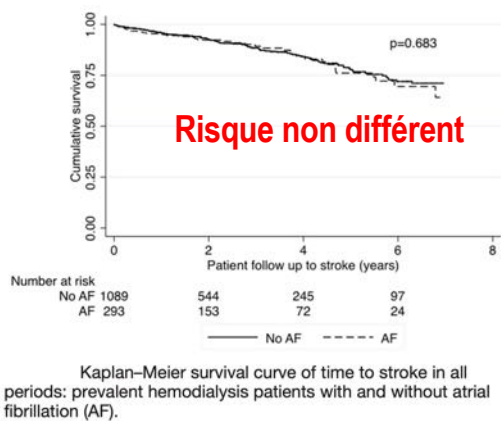
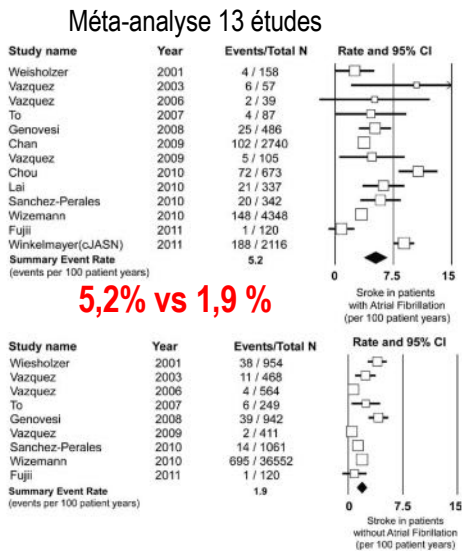
18

L'AFib est-elle réellement un facteur de risque d'AVC chez les pts dialysés ?

TH 01-2025

19

Risque d'AVC selon la présence d'une AFib



TH 01-2025

Zimmermann, NDT 2012

Findley MD, Stroke 2015

20

L'Afib est plus liée aux DC et à l'ICC qu'aux AVC !

registre exhaustif Taiwanais 1998-2015

6 722 pts HD incidents AFib *de novo* vs 70 625 HD témoins

score de propension, risques compétitifs

Incidence and Risk of Stroke, Myocardial Infarction, and Major Bleeding Among Hemodialysis Patients With and Without AF

	AF		Non-AF		Crude		Adjusted*	
	No. of Events	Annual Rate	No. of Events	Annual rate	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
After propensity score matching								
All-cause death	4380	24.33	3548	14.84	1.59 (1.52–1.66)	<0.001	1.59 (1.52–1.67)	<0.001
In-hospital cardiovascular death	2,322	12.90	1,629	6.81	1.82 (1.71–1.94)	<0.001	1.83 (1.71–1.94)	<0.001
Ischemic stroke	563	3.28	573	2.50	1.27 (1.13–1.42)	<0.001	1.27 (1.13–1.43)	<0.001
Hemorrhagic stroke	245	1.38	254	1.07	1.24 (1.04–1.49)	0.015	1.24 (1.04–1.48)	0.015
Myocardial infarction	499	2.86	483	2.07	1.33 (1.18–1.51)	<0.001	1.33 (1.17–1.51)	<0.001
Hospitalization for heart failure	1636	10.77	1153	5.25	1.90 (1.76–2.05)	<0.001	1.90 (1.76–2.05)	<0.001

AF indicates atrial fibrillation; and CI, confidence interval.

* Adjusted for propensity score quintile and warfarin use, which was calculated as a time-varying covariate.

† Adjusted for propensity score quintile, using antiplatelet drugs, and warfarin use, which was calculated as a time-varying covariate.

TH 01-2025

Shih CJ, *Circulation* 2016;133:265

21

Le risque compétitif de décès annule le sur-risque d'AVC !

registre exhaustif Taiwanais 1998-2015

6 722 pts HD incidents AFib *de novo* vs 70 625 HD témoins

score de propension, risques compétitifs

Incidence and Risk of Stroke, Myocardial Infarction, and Major Bleeding Among Hemodialysis Patients With and Without AF

	AF		Non-AF		Crude		Adjusted*		Competing Risk†	
	No. of Events	Annual Rate	No. of Events	Annual rate	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
After propensity score matching										
All-cause death	4380	24.33	3548	14.84	1.59 (1.52–1.66)	<0.001	1.59 (1.52–1.67)	<0.001	–	
In-hospital cardiovascular death	2,322	12.90	1,629	6.81	1.82 (1.71–1.94)	<0.001	1.83 (1.71–1.94)	<0.001	1.65 (1.55–1.76)	<0.001
Ischemic stroke	563	3.28	573	2.50	1.27 (1.13–1.42)	<0.001	1.27 (1.13–1.43)	<0.001	1.01 (0.90–1.14)	0.832
Hemorrhagic stroke	245	1.38	254	1.07	1.24 (1.04–1.49)	0.015	1.24 (1.04–1.48)	0.015	0.99 (0.83–1.18)	0.882
Myocardial infarction	499	2.86	483	2.07	1.33 (1.18–1.51)	<0.001	1.33 (1.17–1.51)	<0.001	1.06 (0.94–1.21)	0.327
Hospitalization for heart failure	1636	10.77	1153	5.25	1.90 (1.76–2.05)	<0.001	1.90 (1.76–2.05)	<0.001	1.56 (1.45–1.68)	<0.001

AF indicates atrial fibrillation; and CI, confidence interval.

* Adjusted for propensity score quintile and warfarin use, which was calculated as a time-varying covariate.

† Adjusted for propensity score quintile, using antiplatelet drugs, and warfarin use, which was calculated as a time-varying covariate.

TH 01-2025

Shih CJ, *Circulation* 2016;133:265

22

Relation AFib – AVC : médiateur ou marqueur CV ?

Study Population	N	Stroke Risk in AF vs no AF	References
USRDS 2006 - 2011	85,377	HR 1.5 – 2.47	Airy M, NDT, 2017, 33(9):1590
Meta-analysis of 25 studies	253,579	5.2 vs 1.0/100 patient-years	Zimmerman D, NDT 2012, 27(10):3816
USRDS 2009	20,979	HR 1.05 (NS)	Murray AM, JASN 2013, 24(7):1166
DOPPS 1996 - 2001	17,513	HR 1.28	Wizeman V, Kid Int 2010, 77:1098
RAKUEN	380	HR 1.68 (NS)	Mitsuma W, Int Med 2018, 57:2295
Cohort	430	2.8 vs 1/ 100 patient-years (NS)	Weizholser M, Am J Nephrol 2001, 21(1):35

AFib essentiellement associée à la mortalité CV et totale

TH 01-2025

23

L'AFib est-elle réellement un facteur de risque d'AVC chez les pts dialysés ?

- Prévalence élevée de l'AFib en dialyse (30-40%) ...
- Incidence élevée d'AVC (x 5) ...
- mais ... le **risque attribuable à l'AFib n'est pas significatif !**
- Plusieurs explications possibles :
 - **Risque compétitif de mortalité**
 - **Risque masqué par la forte incidence d'AFib silencieuse**
 - Protection par l'héparinisation en séance
 - Risques directs liés aux anticoagulants oraux

TH 01-2025

24

Prise en charge de l'Afib en dialyse

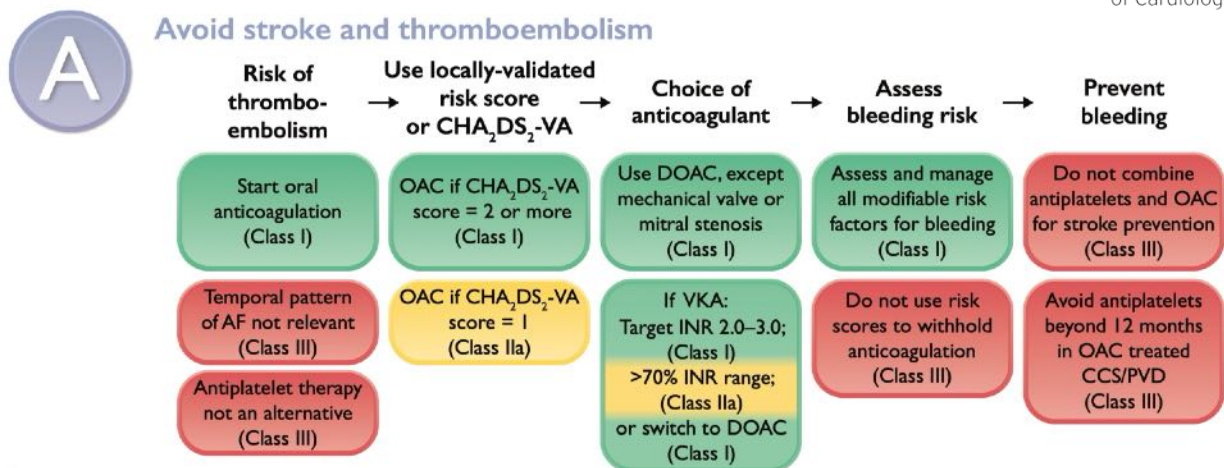
Est-ce que les mêmes recommandations s'appliquent que chez les sujets normorénaux ?

- **Réduire le risque thrombo-embolique**
- Restaurer et maintenir le rythme sinusal (« rhythm control »)
- Contrôler la fréquence ventriculaire en Afib (« rate control »)

TH 01-2025

25

Algorithme de prévention des embolies/FA



TH 01-2025

ESC 2024 Guidelines

26

Indication des AO basée sur le risque d'AVC



ESC
European Society
of Cardiology

plementation of OAC. Clinicians should use tools that have been validated in their local population and take an individualized approach to thromboembolic risk stratification that considers the full range of each patient's specific risk factors.

In general, most of the available risk scores have a threshold of 0.6%–1.0% per annum of thromboembolic events for clinical AF to warrant OAC prescription.

This task force proposes, in the absence of other locally validated alternatives, that clinicians and patients should use the CHA₂DS₂-VA score to assist in decisions on OAC therapy (i.e. without a criterion for birth sex or gender). Pending further trials in lower risk patients (NCT04700826,²⁵⁹ NCT02387229²⁶⁰), OAC are recommended in those with a CHA₂DS₂-VA score of 2 or more and should be considered in those with a CHA₂DS₂-VA score of 1,

ESC 2024 Guidelines

TH 01-2025

27

Score CHADS₂-VA

Table 10 Updated definitions for the CHA₂DS₂-VA score

CHA ₂ DS ₂ -VA component	Definition and comments	Points awarded ^a
C Chronic heart failure	Symptoms and signs of heart failure (irrespective of LVEF, thus including HFpEF, HFmrEF, and HFrEF), or the presence of asymptomatic LVEF ≤40%. ^{261–263}	1
H Hypertension	Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions, or current antihypertensive treatment. The optimal BP target associated with lowest risk of major cardiovascular events is 120–129/70–79 mmHg (or keep as low as reasonably achievable). ^{162,264}	1
A Age 75 years or above	Age is an independent determinant of ischaemic stroke risk. ²⁶⁵ Age-related risk is a continuum, but for reasons of practicality, two points are given for age ≥75 years.	2
D Diabetes mellitus	Diabetes mellitus (type 1 or type 2), as defined by currently accepted criteria, ²⁶⁶ or treatment with glucose lowering therapy.	1
S Prior stroke, TIA, or arterial thromboembolism	Previous thromboembolism is associated with highly elevated risk of recurrence and therefore weighted 2 points.	2
V Vascular disease	Coronary artery disease, including prior myocardial infarction, angina, history of coronary revascularization (surgical or percutaneous), and significant CAD on angiography or cardiac imaging. ²⁶⁷ OR Peripheral vascular disease, including intermittent claudication, previous revascularization for PVD, percutaneous or surgical intervention on the abdominal aorta, and complex aortic plaque on imaging (defined as features of mobility, ulceration, pedunculation, or thickness ≥4 mm). ^{268,269}	1
A Age 65–74 years	1 point is given for age between 65 and 74 years.	1

BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; CHA₂DS₂-VA, chronic heart failure, hypertension, age ≥75 years (2 points), diabetes mellitus, prior stroke/transient ischaemic attack/arterial thromboembolism (2 points), vascular disease, age 65–74 years; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; PVD, peripheral vascular disease.

^aIn addition to these factors, other markers that modify an individual's risk for stroke and thromboembolism should be considered, including cancer, chronic kidney disease, ethnicity (black, Hispanic, Asian), biomarkers (troponin and BNP), and in specific groups, atrial enlargement, hyperlipidaemia, smoking, and obesity.

TH 01-2025

Quasiment TOUS
les pts dialysés !

28

Les patients en dialyse ont été exclus des études de scoring ...

AF Cohort	Risk Score Name	Study Population (N)	"Renal Failure"
ATRIA/ATRIA-CVRN	ATRIA	10,927	0.9%*
Euro Heart Survey	CHA ₂ DS ₂ -VASc HAS-BLED	5,333	5.7%^
GARFIELD	GARFIELD-AF	52,032	??

* eGFR < 15, ^ renal failure not well-described

Validation externe des modèles de prédiction des AVC peu performante
(c-statistics of 0.49 - 0.66)

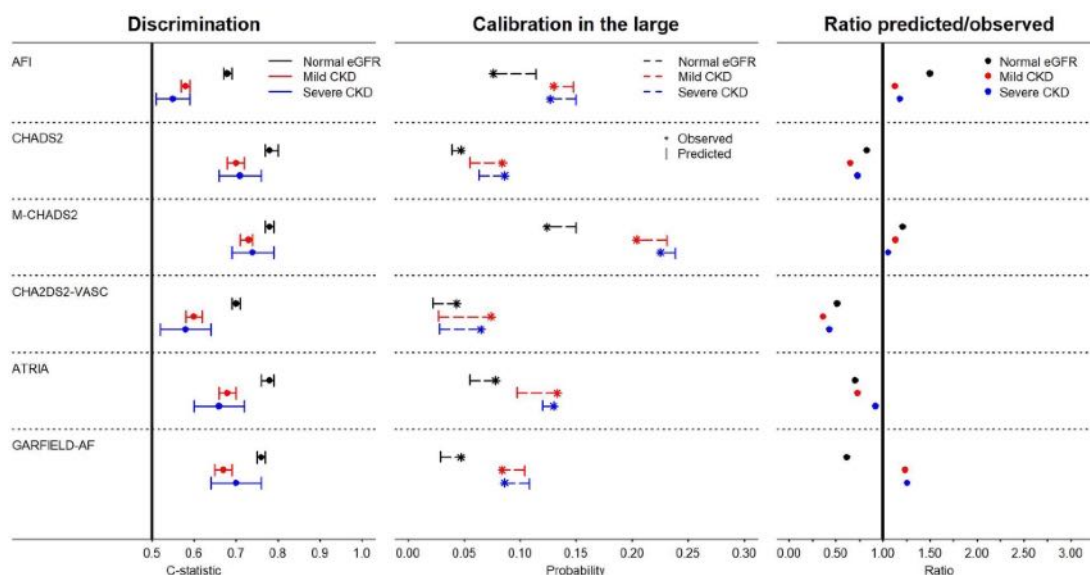
CHADS₂-VASc n'a aucune valeur prédictive si l'on prend en compte le
risque compétitif de mortalité

Singer DE, J Am Heart Assoc, 2013;2 – FoX KA, Eur Heart J, 2022;8:214
De Jong Y, J Clin Epidemiol 2020;123:69 – Shish C, Circulation 2016;133:265

TH 01-2025

29

Performance médiocre des scores de risque dans la MRC



TH 01-2025

De Jong Y, Eur Heart J 2021

30

Le score CHADS₂VASC est-il valide en dialyse ?

Incidence Rate of Ischemic Stroke and Death in Hemodialysis Patients With AF

	Ischemic Stroke	
	No. of Events	Annual Rate (%)*
CHA ₂ DS ₂ -VASC		
0	11	1.82
1	17	1.15
2	43	1.97
3	77	2.81
4	77	2.56
5	110	3.84
6	103	4.30
7	74	5.02
8	57	7.25
9	31	8.66
Total patients	600	3.35

AF indicates atrial fibrillation.

*Per 100 person-years.

- registre Taiwanais 1998-2015
- 6722 pts HD incidents AFib *de novo* vs 70 625 HD témoins

TH 01-2025

Shih CJ, *Circulation* 2016;133:265

31

Le score CHADS₂VASC est-il valide en dialyse ?

Incidence Rate of Ischemic Stroke and Death in Hemodialysis Patients With AF

	Ischemic Stroke		Death	
	No. of Events	Annual Rate (%)*	No. of Events	Annual Rate (%)*
CHA ₂ DS ₂ -VASC				
0	11	1.82	64	10.03
1	17	1.15	168	11.06
2	43	1.97	332	14.65
3	77	2.81	532	18.63
4	77	2.56	721	22.93
5	110	3.84	806	26.43
6	103	4.30	798	31.47
7	74	5.02	577	36.80
8	57	7.25	408	49.51
9	31	8.66	236	63.10
Total patients	600	3.35	4642	24.72

AF indicates atrial fibrillation.

*Per 100 person-years.

- registre Taiwanais 1998-2015
- 6722 pts HD incidents AFib *de novo* vs 70 625 HD témoins

TH 01-2025

Shih CJ, *Circulation* 2016;133:265

32

Dialysis Risk Score, proposé mais pas validé

Dialysis Risk Score		CHADS2-VA	
ATCD AVC/AIT	3	ATCD AVC / AIT	2
Age > 75 ans	1	Age > 75 ans	2
		Age > 65 ans	1
Diabète	1	Diabète	1
		Hypertension	1
		Maladie vasculaire (CAD, PAD)	1
		Insuffisance cardiaque (Fep, Fer)	1
Saignement GI < 1 an	-1		

AO si dialysis risk score ≥ 2 ; ou CHADS2VA > 1

De Vries, NDT 2021;37:2072

TH 01-2025

33

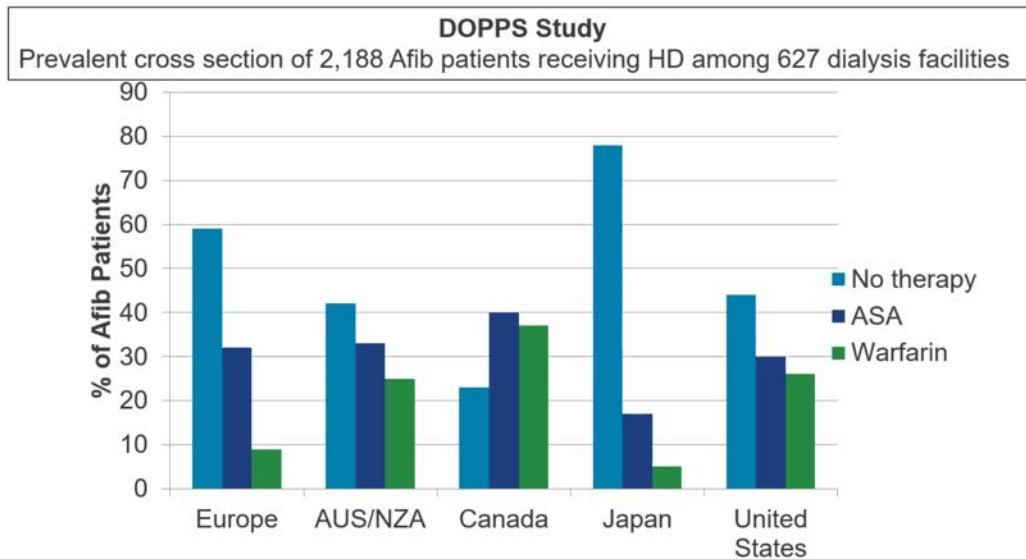
Agenda

- Indications des anticoagulants oraux (AO) en hémodialyse
- **Fibrillation atriale**
 - épidémiologie et risque associés
 - scores de risque
 - **Indications, bénéfices et risques des AO (AVK, AOD)**
 - Approches innovantes (anti-FXI, LAAC)
- Recommandations et conclusions

TH 01-2025

34

DOPPS – Anticoagulants et Afib selon les pays

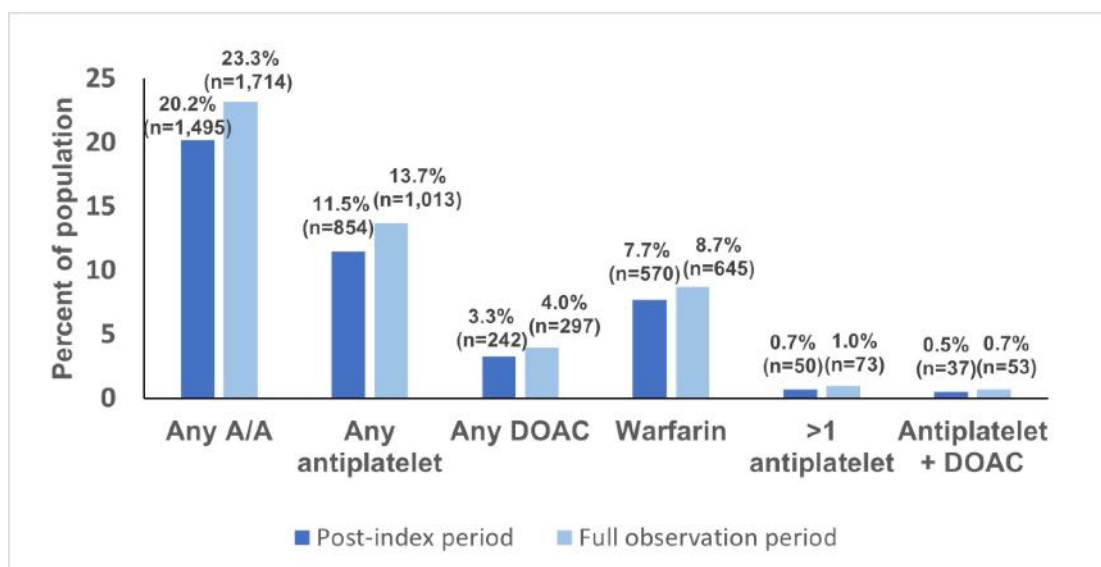


Wizemann D, Kidney Int 2010;77:1098

TH 01-2025

35

Usage des AO et AA en hémodialyse aux USA

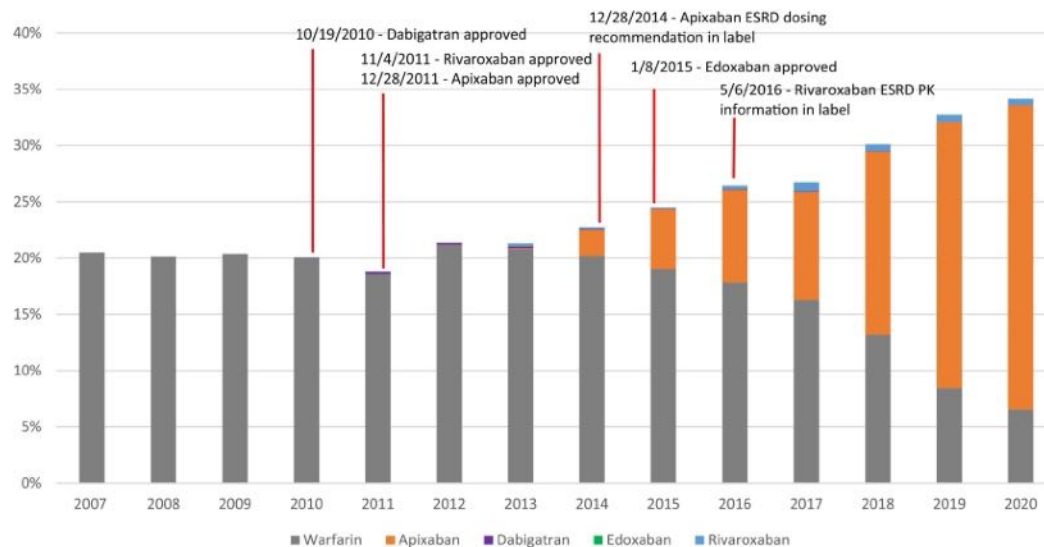


Boggs R, Kidney Med 2022

TH 01-2025

36

Evolution des prescriptions d'AO pour AFib (USRDS)



Winkelmayer W, Kidney Med 2024

TH 01-2025

37

Patients dialysés exclus des grands essais d'intervention

Comparaison	Etudes	Remarques
AVK vs pbo	nombreuses études observationnelles rétrospectives	x méta-analyses, biais d'indication
	1 ERC en cours : DANWARD*	difficultés de recrutement
AOD vs pbo	qq études observationnelles	biais d'indication
	1 ERC en cours : SACK*	Apixaban 2.5 mg x 2 vs pbo 1000-1400 pts prévus
AOD vs AVK	qq études observationnelles	
	3 ERC terminés : RENAL-AF, AXADIA, VALKYRIE	difficultés de recrutement
AVK vs AOS vs pbo	1 ERC en cours : SAFE-D*	AVK vs Apixaban 10 mg vs pbo

TH 01-2025

* open label

38

AntiVitamine K (AVK) et prévention thrombo-embolique AFib

- **Pas d'essai randomisé contrôlé en dialyse** (G5D) et MRC G4-G5ND
- Nombreuses études observationnelles rétrospectives (biais d'indication)
 - résultats conflictuels et peu convaincants
- **Difficultés à maintenir le TTR** (Time in Therapeutic Range, Temps dans la cible)
 - Très forte variabilité dose-réponse (polymorphismes génétiques)
 - Interactions avec alimentation et autres médicaments
 - Risque hémorragique élevé
 - Consommateur de ressources (INR)
- Accélère les **calcifications vasculaires et valvulaires**
- Principal facteur causal de **calciphylaxie**

TH 01-2025

39

Contre-indications des AVK (Vidal, ANSM 2018)

- Hypersensibilité aux coumariniques ou indiones
- Insuffisance hépatique sévère.
- Associations médicamenteuses (ASA ou antalgiques > 3 g/j) ; miconazole ; AINS phénylbutazone
- Précautions d'emploi :
 - **Sujets âgés et très âgés,**
 - **AVK déconseillés si insuffisance rénale sévère (DFG < 20 ml/min ou dialyse). Les doses initiales sont plus faibles et la surveillance INR plus rapprochée, au minimum hebdomadaire.**
 - Posologie adaptée et surveillance accrue en cas : d'insuffisance hépatique modérée ; **d'hypoalbuminémie** ; au cours de tout événement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu.

TH 01-2025

40

Pharmacocinétique des AVK

DCI (®)	Demi-vie	Durée d'action
Acénocoumarol (Sintrom®) 1, 4 mg	8 h	2 – 3 j
Fluindione (Préviscan®) 20 mg	30 h	3 – 4 j
Warfarine (Coumadine®) 2, 5 mg	35 – 45 h	5 – 7 j
Phenprocoumon* (Marcumar®) 3 mg	216 h	12 – 15 j

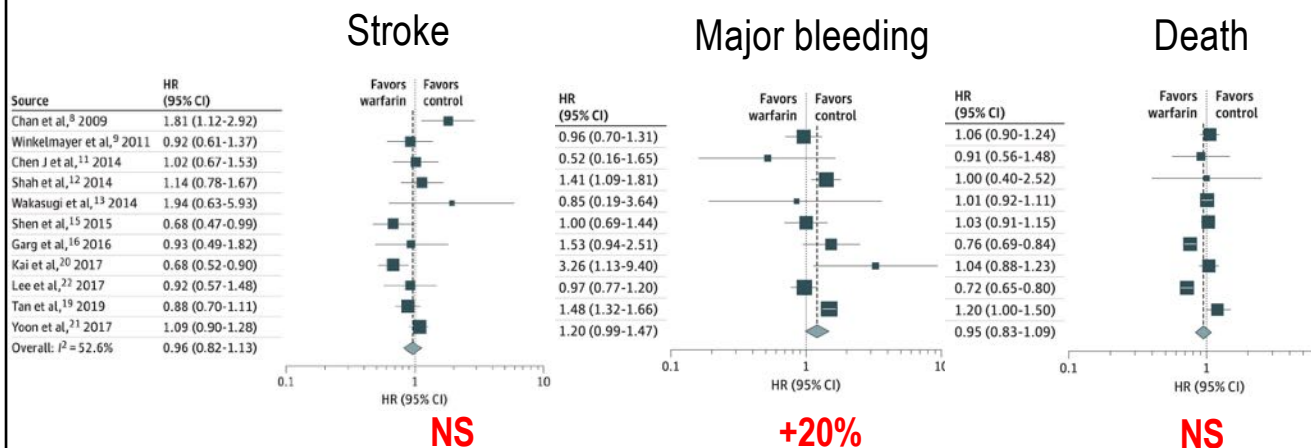
TH 01-2025

*Dispo DE, Benelux, NC en France

41

Méta-analyse des AVK en dialyse + Afib

15 études, 47 480 pts, 22% sous AVK



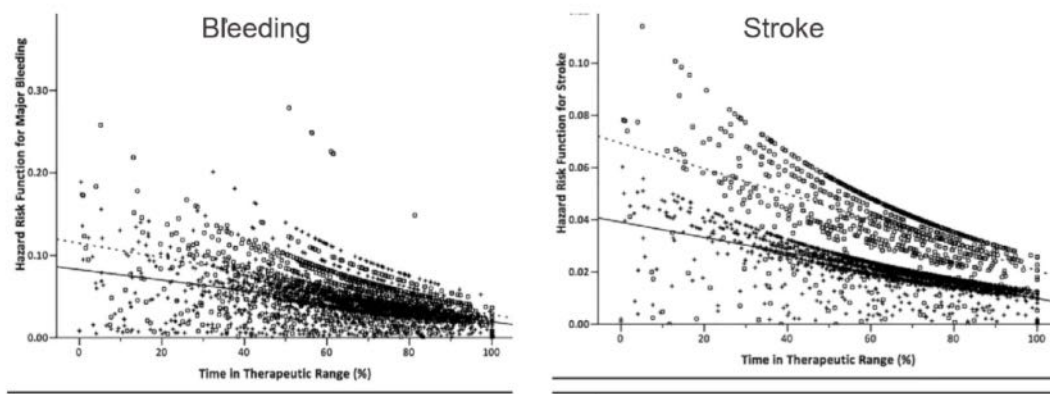
TH 01-2025

Randhawa M, JAMA 2020

42

Efficacité et sécurité des AVK corrént avec le TTR

TTR : Time in Therapeutic Range



TH 01-2025

Proietti M, EBiomedicine 2016;8:309

43

Variabilité marquée du TTR en dialyse !

123 188 Afib de novo, surveillance rapprochée / VA

1 INR / 3 dans les cibles !!!

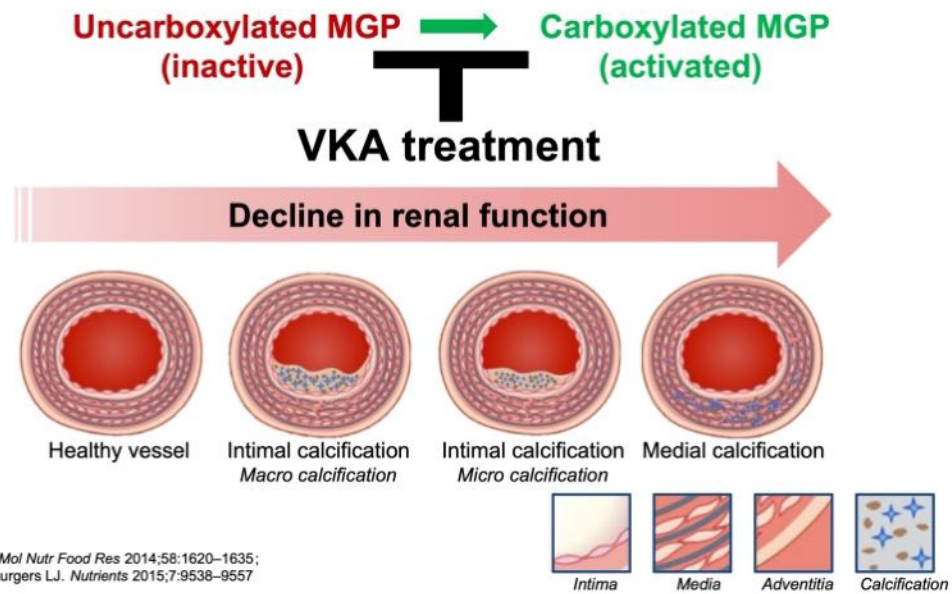


TH 01-2025

Yang F, Heart 2017;103:818

44

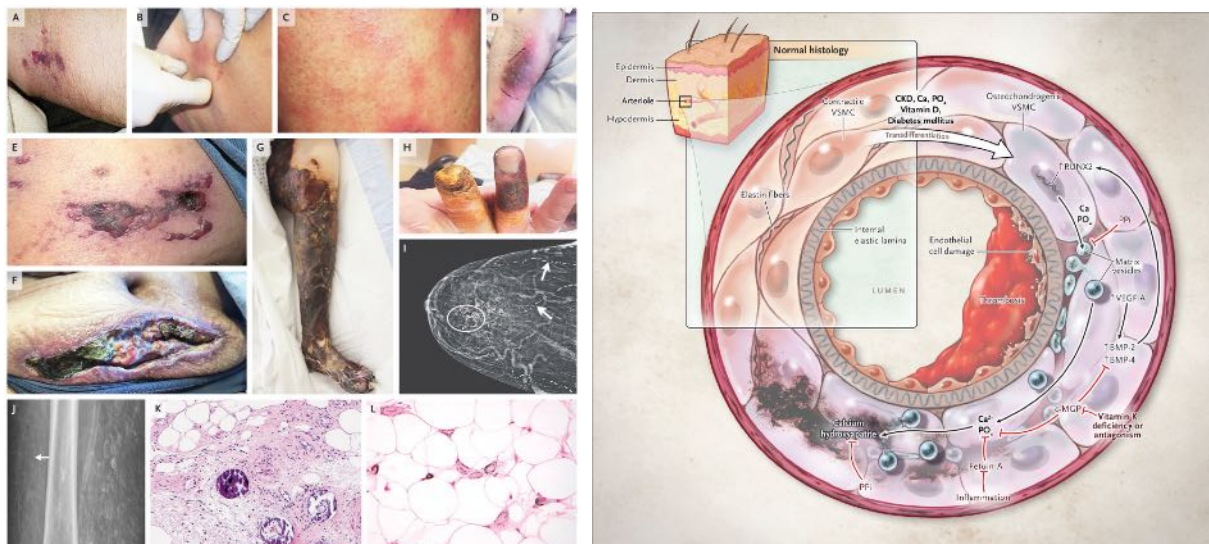
Les AVK induisent les calcifications vasculaires



TH 01-2025

45

Calciophylaxie



Nigwekar S, *Nejm* 2018;378:1704

TH 01-2025

46

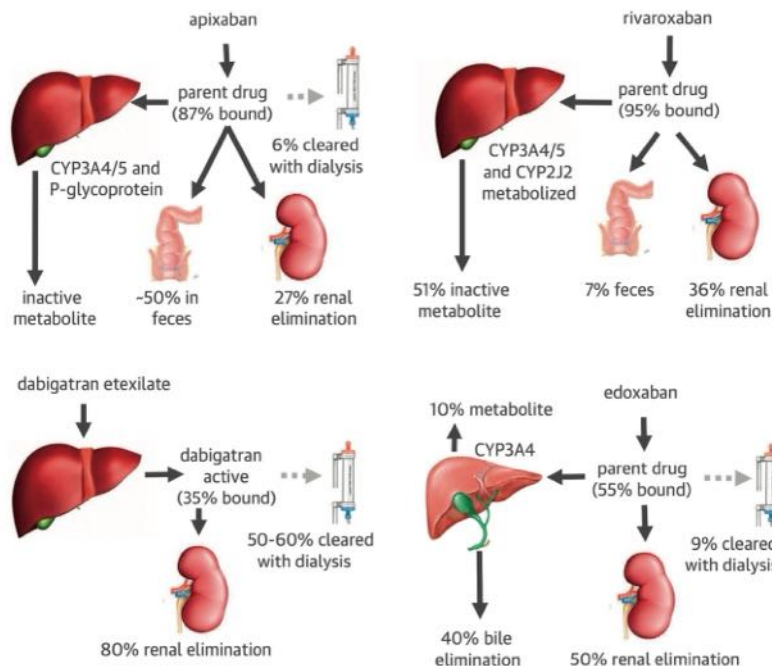
Anticoagulants Oraux Directs (OAD)

- Ciblent directement l'activité enzymatique de la thrombine (IIa - dabigatran) ou du facteur Xa (Xaban - apixaban - rivaroxaban)
- Nombreux avantages :
 - pas ou peu de suivi lab.
 - bonne tolérance
 - moindre risque de saignement (en pop. générale)
 - pharmacocinétique stable et prévisible (peu affectés par alimentation, médicaments, désordres digestifs)
 - action rapide, demi-vie courte (wash-out rapide)

TH 01-2025

47

Métabolisme et pharmacocinétique des AO directs (AOD)



TH 01-2025

Chan KE & al. JACC 2016;67:2888

48

Recommandations FDA-EMEA chez les patients G5D

TABLE 5 EMA/FDA Recommendation for CKD Stages 4 and 5D Patients

		Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
CrCl 15-30 ml/min	FDA	75 mg BID	5 or 2.5 mg BID*	15 mg QD
	EMA	Contraindicated	2.5 mg BID	Limited clinical data –15 mg QD
CrCl < 15 ml/min	FDA	Not approved	5 mg BID	Limited clinical data–15 mg QD
	EMA	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated
Dialysis	FDA	Not approved	5 mg BID	Limited clinical data–15 mg QD
	EMA	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated

France HAS – ANSM (01 2025) : apixaban, rivaroxaban

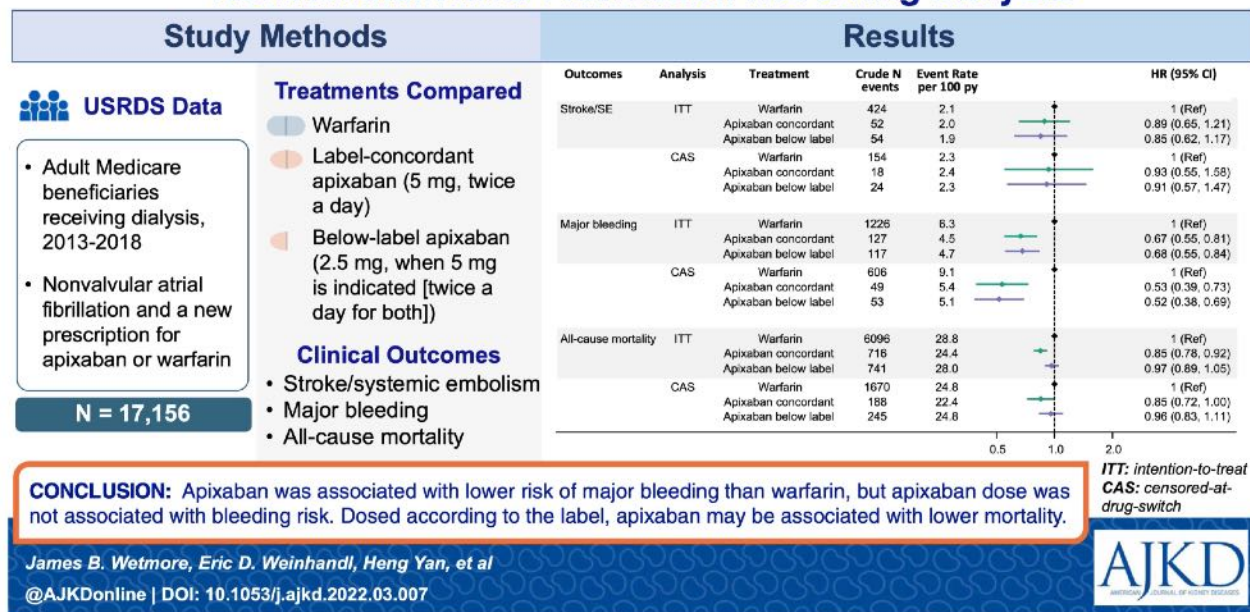
- pas recommandés si DFGe < 15 ou dialyse
- un traitement concomittant par d'autres anticoagulants est contrindiqué

TH 01-2025

Kumar S, JACC 2019;74:2204

49

Apixaban Dosing Patterns Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Receiving Dialysis



50

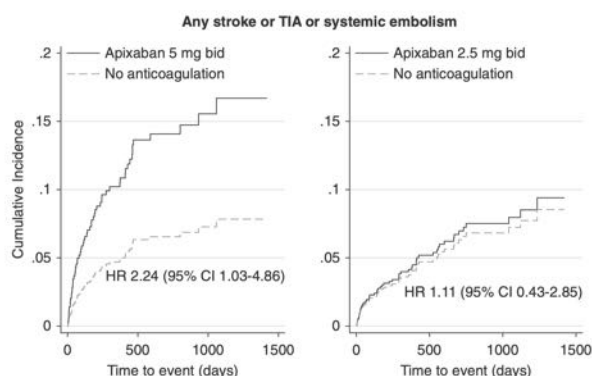
Comparative Safety and Effectiveness of Warfarin or Rivaroxaban Versus Apixaban in Patients With Advanced CKD and Atrial Fibrillation

Setting & Participants		Findings	
	Propensity score matched cohort study	Warfarin vs Apixaban HR (95% CI)	Rivaroxaban vs Apixaban HR (95% CI)
	2 nationwide US claims databases, 2013-2022		
	Patients with atrial fibrillation (AF) and CKD stages 4-5 newly initiated on:		
	Warfarin vs apixaban (N = 12,488)		
	Rivaroxaban vs apixaban (N = 5,720)		
	Major bleeding	1.85 (1.59-2.15)	1.69 (1.33-2.15)
	Ischemic stroke	1.14 (0.83-1.57)	0.71 (0.40-1.24)
	All-cause mortality	1.08 (0.98-1.18)	0.94 (0.81-1.10)
CONCLUSION: In patients with AF and advanced CKD, rivaroxaban and warfarin were associated with a higher rate of major bleeding compared with apixaban.			
Edouard L. Fu, Rishi J. Desai, Julie M. Paik, et al @AJKDonline DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.08.017			

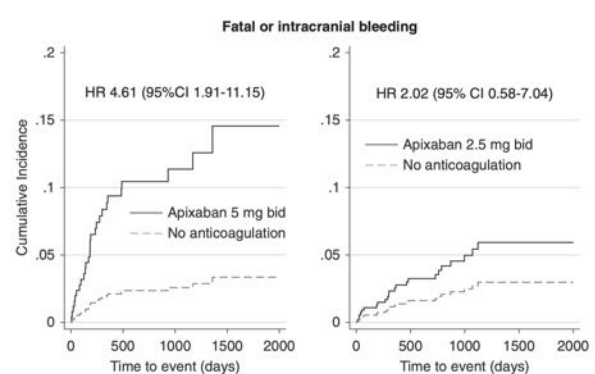
51

Apixaban vs pas d'anticoagulation chez pts HD + Afib

USRDS 2012-2015, 521 apixaban vs 1561 sans OA, 23% AA
scores de propension, risque compétitif



Plus d'AVC sous apixaban 10 mg!



Plus d'HC sous apixaban

TH 01-2025

Mavrakanas TA, Cjasn 2020;15:1146

52

RENAL-AF – essai randomisé coumadine vs apixaban

- n = 154 pts Afib + HD x 3/sem
- coumadine ajustée INR vs apixaban 10 mg/j
- stop prématuré pour inclusions insuffisantes
- projection initiale n = 750
- C1 (ITT) saignements ISTH
- C2 : mortalité
- C2 : pharmacocinétique

	Apixaban n = 82	Warfarin n = 72
Age (%>75)	69 ans (29%)	68 (21%)
CHADS ₂ VASC	4.0 (3.0-5.0)	4.0 (3.0-5.0)
ATCD AVC	21%	17%
Aspirine 75	37%	46%
Dose 5 mg x 2	91%	-
TTR (2.0-3.0)	-	44%

TH 01-2025

Pokorney S, Circulation 2022

53

RENAL-AF – essai randomisé coumadine vs apixaban



	Apixaban n = 82	Warfarin n = 72
Saignements majeurs ISTH	25.6%	22.2%
AVC	2.4%	2.8%
Embolies systémiques	0%	0%
Décès	25.6% *	18.1%
DC liés aux saignements	1.2%	0%

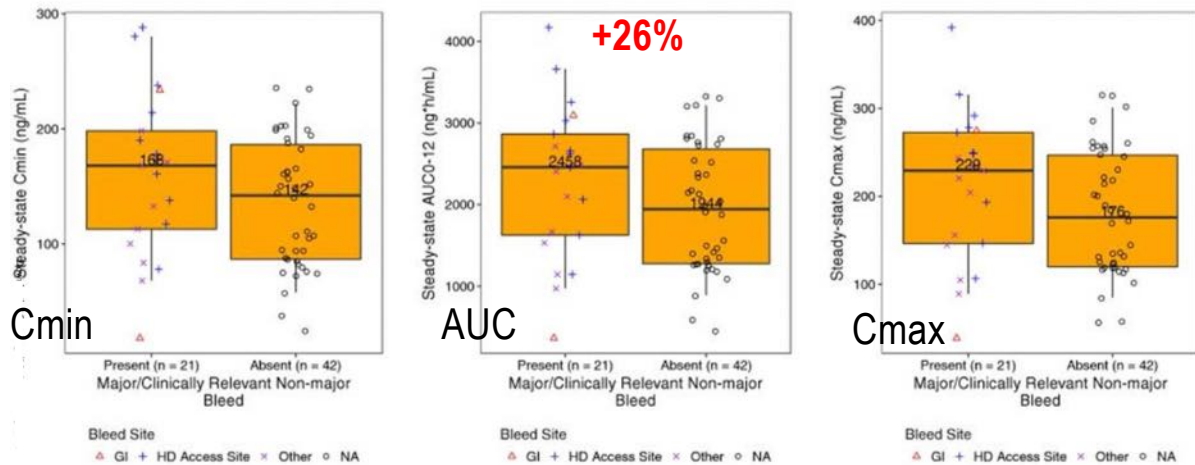
TH 01-2025

Pokorney S, Circulation 2022

54

RENAL-AF – taux plasmatiques d’apixaban selon saignement

Comparison of Pharmacokinetic Values Among Patients with and without a Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Event



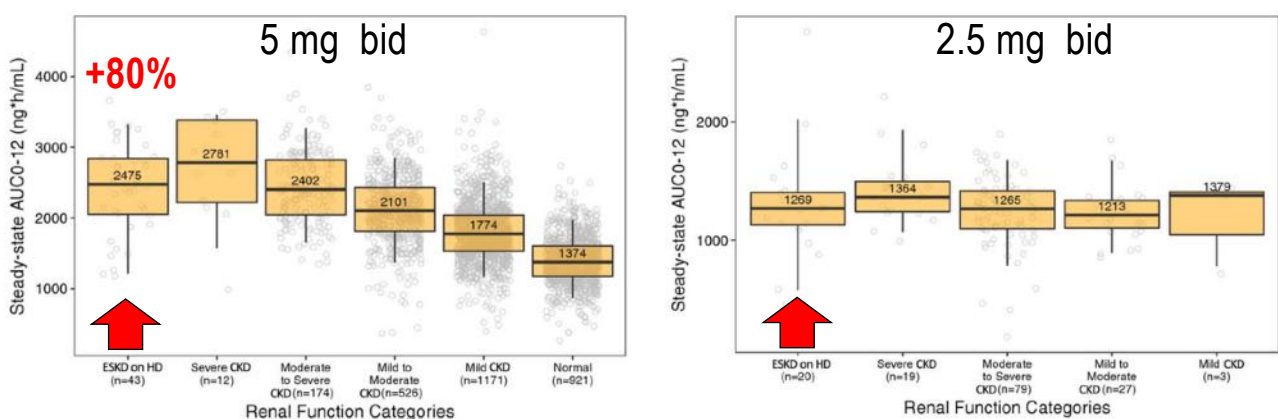
TH 01-2025

Pokorney S, Circulation 2022

55

Analyse pharmacocinétique de RENAL-AF en hémodialyse

AUC 12h, comparaison avec données ARISTOTLE



TH 01-2025

Pokorney S, Circulation 2022

56

Résumé



RENAL-AF

- 1^{er} essai randomisé AOD vs coumadine chez pts HD en Afib
- Arrêt prématuré pour recrutement insuffisant et futilité
- Large proportion de pts sous-dosés dans le groupe AVK
- Proportion élevée de pts sous aspirine (35-45%)
- 10x plus de DC et 10x plus de saignements graves que d'AVC
- Mortalité + élevée sous apixaban 10 mg/j
- Apixaban 10 mg/j expose au surdosage

TH 01-2025

57

AXADIA – essai randomisé phenprocoumon vs apixaban

- n = 97 pts Afib + HD x 3/sem
- arrêt prématuré pour inclusions insuffisantes
- projection initiale n = 750
- apixaban 5 mg/j
- étude de non-infériorité
- C1 (ITT) : saignements ISTH
- C2 : mortalité

	Apixaban n = 48	Phenprocoumon n = 49
Age	75 ans	75 ans
CHADS ₂ VASC	5.0 (3.5-5.0)	4.5 (4.0-6.0)
ATCD AVC	?	?
Aspirine 75	33%	35%
Valvulopathie	56%	39%
TTR (2.0-3.0)	-	50.7%



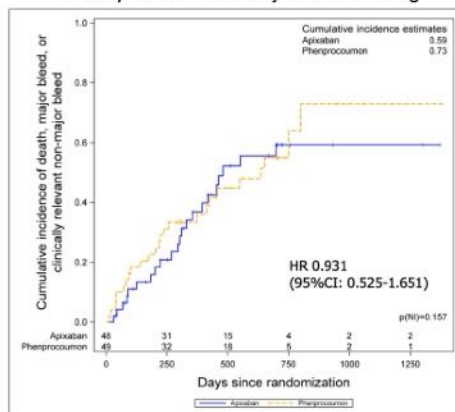
KOMPETENZNETZ
VORHOFFLIMMERN E. V.

Reinecke H, Circulation 2022

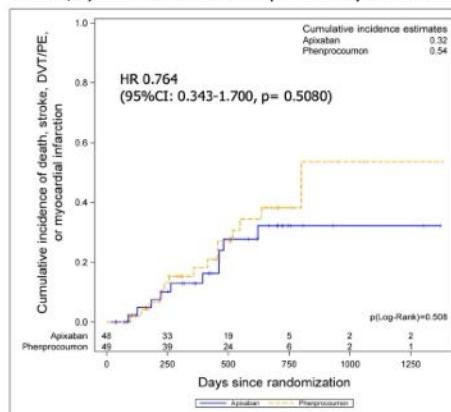
58

AXADIA – essai randomisé phenprocoumon vs apixaban

Primary (safety) outcome, mITT*: death, major or clinically relevant non-major ISTH bleeding



Secondary (efficacy) outcome, mITT*: death, ischemic stroke, systemic embolism or pulmonary embolism



Pas de différence sur les critères efficacité / sécurité
Non-infériorité pas formellement démontrée

TH 01-2025

Reinecke H, Circulation 2022

59

Etude Valkyrie – ERC rivaroxaban vs AVK en hémodialyse

METHODS



N=132



VKA INR 2-3

Rivaroxaban 10 mg od

Rivaroxaban+vitamin K2

OUTCOME

Primary efficacy end point:

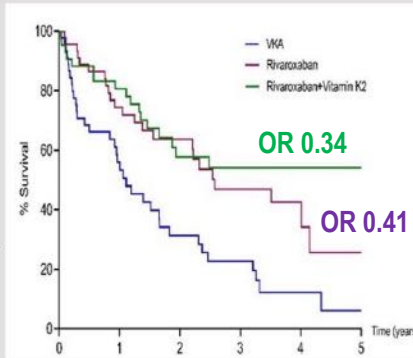
HR for composite of fatal and non-fatal stroke, cardiac events and other vascular events (95% CI, P-value vs VKA):

- Rivaroxaban: 0.41 (0.25-0.68, P=0.0006)
- Rivaroxaban+vitamin K2: 0.34 (0.19-0.61, P=0.0003)

Safety end point:

Outcome parameter	VKA (n=44)	Rivarox (n=46)	Rivarox + vit K2 (n=42)	P _{Cox=adj}
Life-threatening or major bleeding	17 (30)	8 (11)	9 (12)	P=0.048
Minor bleeding	13 (19)	16 (27)	16 (22)	P=0.639
Gastrointestinal bleeding	12 (23)	9 (16)	13 (19)	P=0.478

number of patients with at least one bleeding episode (total number bleeding episodes)

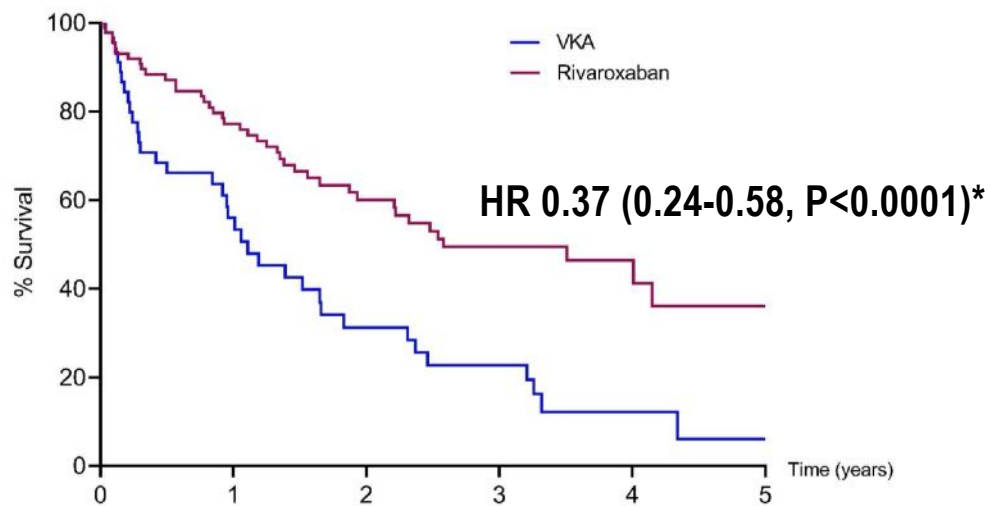


TH 01-2025

De Vriese & al. Jasn 2021

60

VALKYRIE – C1 composite (MACE + DCCV)



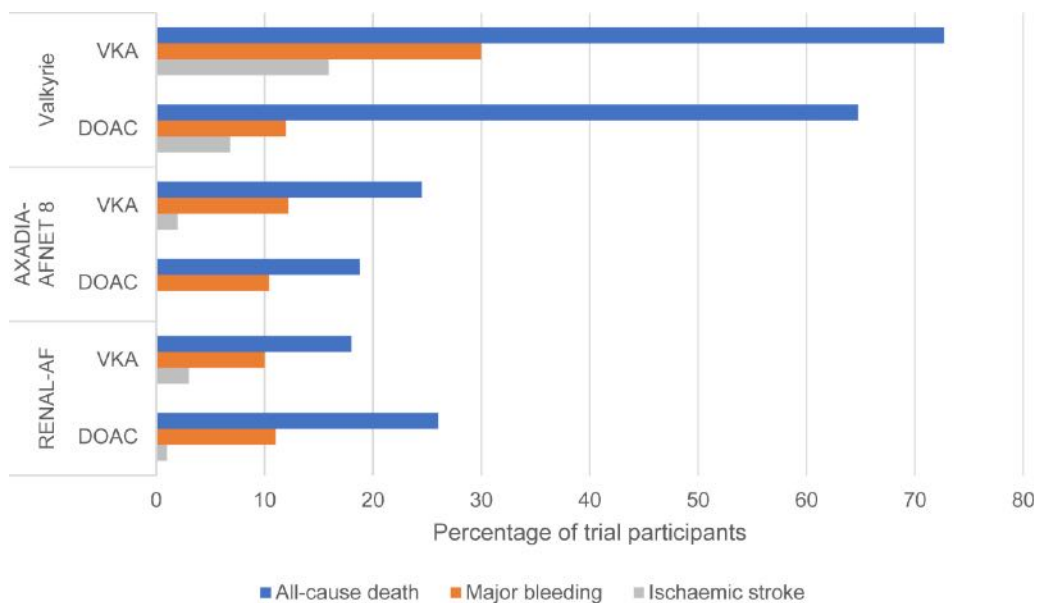
* ajusté pour risque compétitif

De Vriese & al. Jasn 2021

TH 01-2025

61

Le bénéfice clinique net des AOD reste incertain

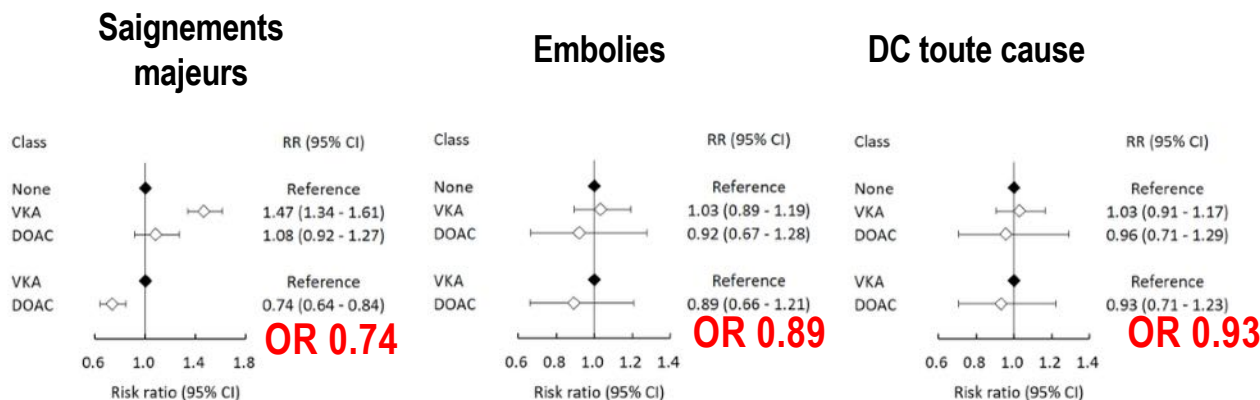


Law MM, Kidney Med 2023

TH 01-2025

62

Méta-analyse des AO pour Afib en HD



DOAC = dabigatran, rivaroxaban, apixaban, VKA = vitamin K antagonists
42 studies, n = 185,864 patients

TH 01-2025

Kao TW, JAHA 2024

63

Indication des AO basée sur le risque d'AVC



plementation of OAC. Clinicians should use tools that have been validated in their local population and take an individualized approach to thromboembolic risk stratification that considers the full range of each patient's specific risk factors.

Prendre en compte les spécificités du dialysé

In general, most of the available risk scores have a threshold of 0.6%–1.0% per annum of thromboembolic events for clinical AF to warrant OAC prescription.

Seuil de risque dépassé
Est-ce attribuable à l'AFib ?

This task force proposes, in the absence of other locally validated alternatives, that clinicians and patients should use the CHA₂DS₂-VA score to assist in decisions on OAC therapy (i.e. without a criterion for birth sex or gender). Pending further trials in lower risk patients (NCT04700826,²⁵⁹ NCT02387229²⁶⁰), OAC are recommended in those with a CHA₂DS₂-VA score of 2 or more and should be considered in those with a CHA₂DS₂-VA score of 1,

CHADS2-VA pas validé en dialyse

Quasiment tous les dialysés sont éligibles aux AO
Sur quelle base ?

ESC 2024 Guidelines

TH 01-2025

64

Anticoagulation FA + MRC – AHA 2023 Guidelines



Recommendations for CKD/Kidney Failure

Referenced studies that support the recommendations are summarized in the [Online Data Supplement](#).

COR	LOE	RECOMMENDATIONS
1	B-R	1. For patients with AF at elevated risk for stroke and CKD stage 3, treatment with warfarin or, preferably, evidence-based doses of direct thrombin or factor Xa inhibitors (Table 19) is recommended to reduce the risk of stroke. ¹⁻³
2a	B-NR	2. For patients with AF at elevated risk for stroke and CKD stage 4, treatment with warfarin or labeled doses of DOACs is reasonable to reduce the risk of stroke. ^{4,5}
2b	B-NR	3. For patients with AF at elevated risk for stroke and who have end-stage CKD (CrCl <15 mL/min) or are on dialysis, it might be reasonable to prescribe warfarin (INR 2.0-3.0) or an evidence-based dose of apixaban for oral anticoagulation to reduce the risk of stroke. ^{6,7}

Si le DFG_e < 15 ou en dialyse, « il pourrait être raisonnable » de prescrire la coumadine ou l'apixaban à dose validée ...

TH 01-2025

65

Recommandations KDIGO 2024 – AO, AFib et dialyse



eCrCl (mL/min) ^a	Warfarin	Apixaban ^b	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
15–30	Adjusted dose for INR 2–3 could be considered	2.5 mg PO b.i.d. could be considered	Unknown (75 mg PO b.i.d.) ^g	30 mg QD ^h could be considered	15 mg QD could be considered
<15 not on dialysis	Equipoise based on observational data and meta-analysis	Unknown (2.5 mg PO b.i.d.) ^f	Not recommended	Not recommended	Unknown (15 mg QD) ^f
<15 on dialysis	Equipoise based on observational data and meta-analysis	Unknown (2.5 mg PO b.i.d.) ^f	Not recommended	Not recommended	Unknown (15 mg QD) ^f

- For CKD G5D patients with AF, there is insufficient data to recommend warfarin routinely for preventing stroke.
- For CKD G5D patients with AF, while there are dosing recommendations for apixaban and rivaroxaban, there are insufficient data on their effectiveness or safety in this population.

TH 01-2025

66

Evidences insuffisantes pour l'anticoagulation

- Incertitude sur l'AFib en tant que facteur de risque d'AVC (dans cette population)
- Scores prédictifs de risque pas validés
- Bénéfices nets de l'anticoagulation incertains
- Adaptation posologique mal étudiée
- Recommandations internationales divergentes et mal documentées (= opinions)

TH 01-2025

67

Agenda

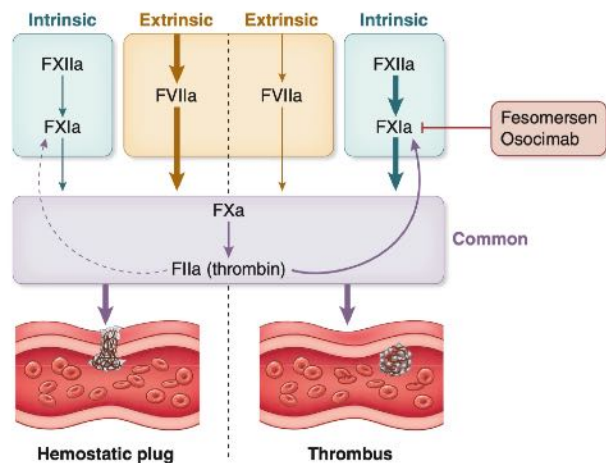
- Indications des anticoagulants oraux (AO) en hémodialyse
- **Fibrillation atriale**
 - épidémiologie et risque associés
 - scores de risque
 - Indications, bénéfices et risques des AO (AVK, AOD)
 - **Nouveaux AO : anti-FXI,**
 - **Fermeture/occlusion de l'auricule gauche (LAAC)**
- Recommandations et conclusions

TH 01-2025

68

Inhibition du Facteur XI

- Déficit génétique en facteur XI (hémophilie C) associé à un faible risque hémorragique et une diminution des ECV thrombotiques (AVC, IDM)
- Des anticoagulants ciblant l'activation du F-XI (asundexian, fesomersen, osocimab) sont en cours d'évaluation dans l'espoir de réduire le risque thrombotique sans risque excessif de saignement.



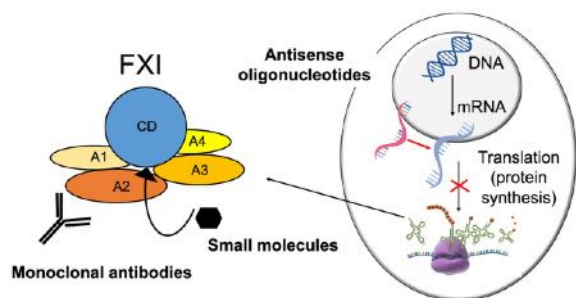
TH 01-2025

De Caterina Eur Heart J 2023 - Stamellou, Kidney Int 2024

69

Plusieurs anti-FXI sont développés dans l'IRT

Produit	Etudes
Osocimab AC monoclonal	CONVERT 686 pts en HD (46 Afib) = faible risque saignement (vs pbo)
Fesomersen oligonucléotide antisens	RETHINKc 307 pts en HD = réduction de 85% du FXIa, pas de différence sur ETE (vs pbo)
Asundexian small molecule inhibition directe	OCEANIC-AF pts Afib (sans MRC) asundexian < apixaban



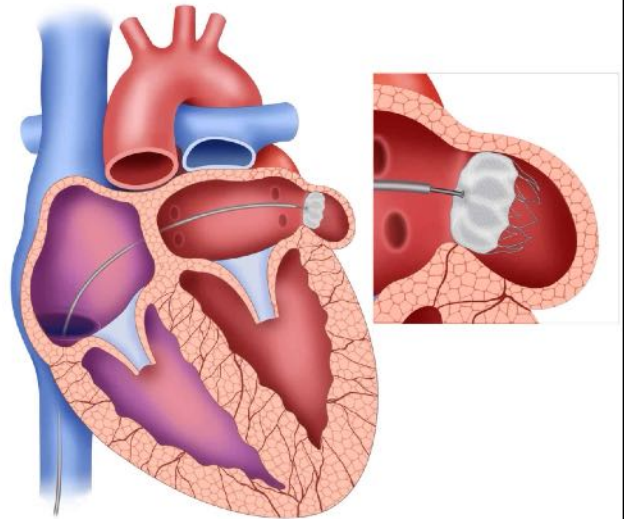
Bonne tolérance, efficacité à confirmer, avenir incertain

TH 01-2025

70

Auricule gauche (Left Atrial Appendage)

- 90% des thrombi atriaux proviennent de l'auricule gauche
- la fermeture de l'auricule gauche est proposée comme alternative aux AO pour prévenir les ETE chez les pts à risque hémorragique
- ESC Guidelines 2024 :
« LAA occlusion may be considered for stroke prevention in patients with AF and contra-indications for long-term anticoagulant treatment »



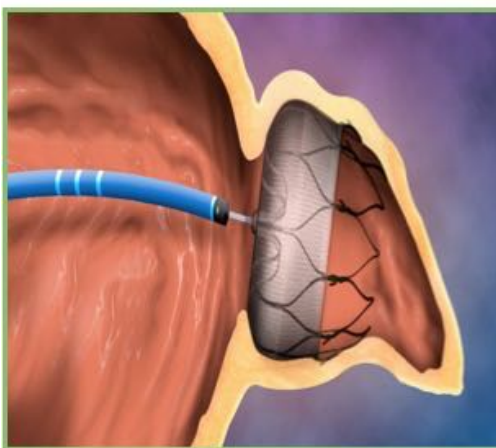
TH 01-2025

71

Systèmes de fermeture percutanée de l'auricule G

2 systèmes principaux

WATCHMANN (Boston)



Mécanisme d'occlusion

AMPLATZER (St jude medical)



Mécanisme de fermeture

TH 01-2025

72

Dispositif Watchmann chez les pts dialysés (USRDS)

TABLE 4 Clinical outcomes of hospitalizations for LAA closure via watchman procedure with and without ESRD

	Watchman with ESRD (n = 465) %	Watchman without ESRD (n = 16,040) %	Adjusted Odds Ratio (AOR) (95% CI)	p
Primary outcome				
In-hospital mortality	1.08	0.16	9.55 (0.29-316.89)	.206
Secondary outcomes				
CVA	6.45	3.93	1.54 (0.16-15.01)	.711
Cardiogenic tamponade	1.08	0.84	1.41 (0.19-10.27)	.732
Respiratory complications	3.23	0.31	12.84 (4.46-36.90)	<.0001
Adjusted mean difference				
LOS, mean, days	2.1	1.5	0.54 (– [0.66]–1.73)	.378
Total charge, mean, USD	127,074	116,063	16,871 (– [35,180]–68,921)	.525

Abbreviations: C.I., Confidence Interval; CIED, Cardiovascular implantable electronic device; ESRD, End stage renal disease; LAA, Left atrial appendage; LOS, Hospital length of stay; USD, United states dollars.

Kichloo A, Pacing Clin Electrophysiol 2021

TH 01-2025

73

ERC d'occlusion de l'auricule G chez les pts dialysés en AFib

Study	WatchAFIB	STOP-HARM
Type	Open, randomized, controlled, multicenter	Open, randomized, controlled, single-center
Focus population	CKD 4 -5 (eGFR < 30 ml/min)	ESRD on dialysis >90 days or eGFR <30 ml/min/1.73m2 for >90 days
Intervention	LAAC vs VKA	LAAC vs OAC
Primary outcome	>= episode of moderate or major bleeding	Time from randomization to the first occurrence of major bleeding
Follow up	24 months	5 years
Anticipated enrollment	300	23
Actual enrollment	14	0
Anticipated completion date	June 2017	December 2021
Status	Terminated	Terminated

LAA-KIDNEY
Open, randomized controlled, multicenter
CKD 5 (eGFR <15 ml/min) with or without hemodialysis
LAAC vs Treatment with best medical care
First stroke, systemic embolism, cardiovascular or unexplained death or major bleeding
46 months
430
unknown
January 2026
Recruiting

TH 01-2025

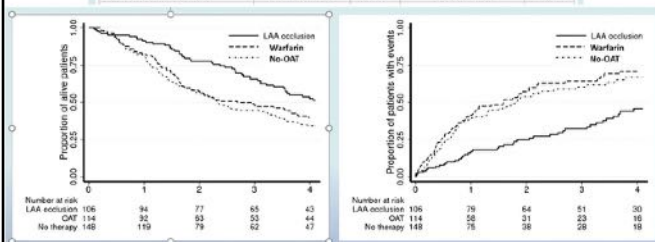
74

Etude prospective observationnelle multicentrique italienne

3 cohortes de patients dialysés avec Afib :

- occlusion de l'auricule G : LAAO cohort (n=106)
- AVK : Warfarin cohort (n=114)
- aucun anticoagulant oral : No-OA cohort (n=148)

	Model 1: N of patients=568 N of deaths=220	P-value	Model 2: N of patients=568 N of cardiovascular events=192	P-value
LAA occlusion vs warfarin	0.60(0.38-0.94)	0.027	0.38(0.23-0.62)	<0.001
LAA occlusion vs No-OAT	0.52(0.34-0.78)	0.002	0.45(0.29-0.7)	<0.001



Survie

ECV

Duration of DAPT prescription

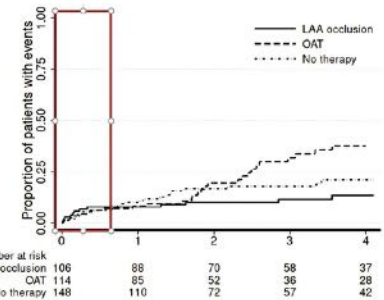
- 1 month 21%
- 3 months 40%
- 6 months 27%
- > 6months 12%

Bleeding within the first three months:

6/14 (43%)

Bleeding within the first six months:

9/14 (64%)



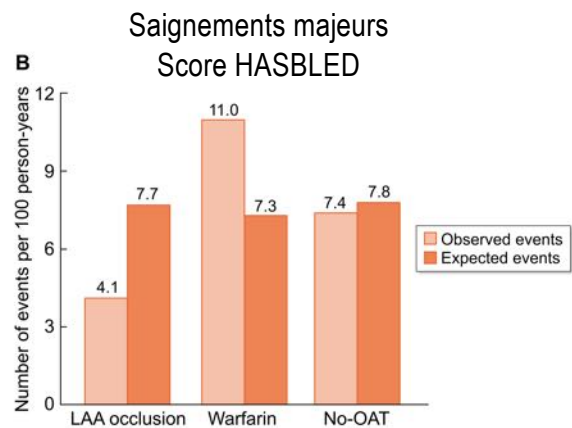
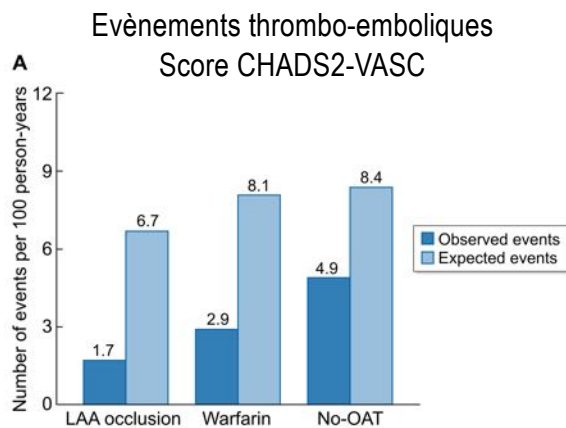
Saignements

TH 01-2025

Genovesi S, CKJ 2023

75

Thrombo-embolies et saignements : observés vs prédits



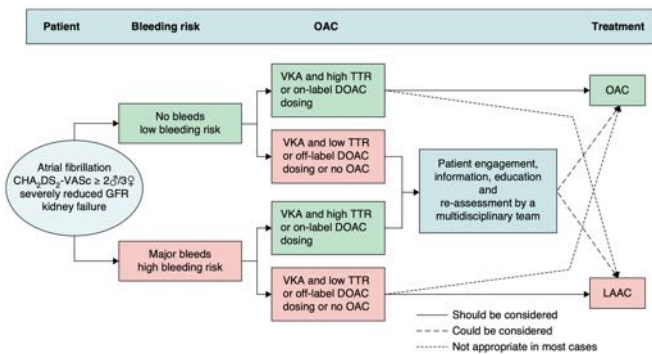
Majorité des saignements sous LAAC
< 3 premiers mois (DAPT)

TH 01-2025

76

Indications de l'occlusion chez pts dialysés ?

Consensus international



- OAG = procédure complexe, coûteuse, à risque de complications
- Peu applicable chez le grand nombre de pts dialysés en AFib
- LAAC pas systématique, envisageable selon les résultats des ERC
- Indications spécifiques, au cas par cas, si risque vital :
 - saignements graves GI ou cérébral,
 - AVC sous OA optimal

Potpara T, Europace 2024; 26

TH 01-2025

77

Agenda

- Indications des anticoagulants oraux (AO) en hémodialyse
- Fibrillation atriale
 - épidémiologie et risque associés
 - scores de risque
 - Indications, bénéfices et risques des AO (AVK, AOD)
 - Approches innovantes (anti-FXI, LAAC)
- **Recommandations et conclusions**

TH 01-2025

78

Conclusions 1 : AO en hémodialyse

- En HD, risque hémorragique élevé, aggravé par :
 - patients inondés d'HBPM x 3 /semaine
 - 15+ % avec verrous /cathéter au citrate
 - 30 % traités par antiagrégants
 - déficit quasi-constant en vitamine K2

TH 01-2025

79

Conclusions 2 : AO en hémodialyse

- AFib, 1^{er} motif de prescription des AO au long cours, mais ...
- Bénéfice/risque n'est **pas** en faveur des AO
 - AVK, pb spécifiques du TTR et des calcifications
 - nécessité d'essais contrôlés Xabans vs placebo
 - DANWARD et SAFE-D en cours
- **L'AO n'est pas indiquée si l'AFib est strictement per-dialytique** car le patient est déjà hépariné *
- **Arrêter les traitements combinés** : AA + AO, HBPM + AO
 - Si un traitement AO est indiqué, l'héparine en séance est inutile chez le plupart des patients

TH 01-2025

* Genovesi S, NDT 2024

80

Conclusions 3 : AO en hémodialyse

- 2 indications raisonnables des AVK :
 - valves mécaniques // FA valvulaires
 - sd des anti-phospholipides (ATCD de thrombose, ou à haut risque)
- 1 indication déraisonnable : prévention des thromboses des AV
- OAG en cours d'évaluation (indications au cas par cas)

TH 01-2025