

Calcifications cardiovasculaires chez le patient dialysé

Cardiovascular calcifications in dialysis patients

Pablo Ureña Torres^{1,2}, Charles Chazot³

¹ Chef de service de dialyse de l'AURA Nord, Saint-Ouen ; Hôpital Bichat, 12, rue Anselme, 93400 Saint-Ouen, France

² Hôpital Necker, Service des explorations fonctionnelles rénales, Université Paris Descartes, Paris, France

³ Directeur médical, AURA Paris, Ivry-Sur-Seine, France

@ Correspondance : P. Urena Torres
pablo.urena@auraparis.org

▼ Résumé

Les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) avancée et ceux déjà traités par dialyse présentent une prévalence accrue de calcifications cardiovasculaires. Elles sont à l'origine des complications sévères et s'associent à une diminution de l'espérance de vie chez ces patients. Des recommandations et des scores radiographiques ont été développés pour dépister et évaluer leur importance, afin d'orienter et améliorer la prise en charge du risque cardiovasculaire. Cependant, en dépit de ces recommandations, la pratique courante nous enseigne qu'elles ne sont que partiellement appliquées. La prévention et le traitement de calcifications cardiovasculaires passent par la correction des facteurs de risque classiques associés à l'athérosclérose, des troubles du métabolisme minéral et osseux et en optimisant la dose et l'efficacité de la dialyse. Des nouvelles stratégies thérapeutiques commencent à voir le jour, d'autres sont en cours d'évaluation, comme le thiosulfate de sodium, la rhéophérèse, la vitamine K, la supplémentation en magnésium et le SNF-472.

• Mots clés : calcium, maladie cardiovasculaire, CKD-MBD, dialyse, phosphate, maladie vasculaire

▼ Abstract

Patients with advanced chronic kidney disease and those already on dialysis have an increased prevalence of cardiovascular calcifications. They are the cause of severe complications and are associated with a reduced life expectancy in these patients. Recommendations and imaging scores have been developed to detect and assess their importance, to guide and improve the management of cardiovascular risk. However, despite these recommendations, current practice teaches us that they are only partially applied. The prevention and treatment of cardiovascular calcifications go through the correction of classic risk factors associated with atherosclerosis, mineral and bone metabolism disorders and by optimizing the dose and the efficiency of dialysis. New therapeutic strategies are beginning to emerge, others are being evaluated, such as sodium thiosulfate, rhexopheresis, vitamin K, magnesium supplementation, and SNF-472.

• Key words: calcium, cardiovascular disease, CKD-MBD, dialysis, phosphate, vascular disease

Pour citer cet article : Urena Torres P, Chazot C. Calcifications cardiovasculaires chez le patient dialysé. *Nephrol Ther* 2023; 19: 1-10. doi: 10.1684/ndt.2023.45

Les calcifications cardiovasculaires observées chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) peuvent affecter n'importe quelle artère, du capillaire aux artères de moyen et gros calibres, ainsi que les valves cardiaques. Généralement, deux types de calcifications vasculaires sont observés. Le premier et le plus fréquent est celui qui touche l'intima et l'endothélium des artères de gros calibre, telles que l'aorte thoraco-abdominale, les carotides, les iliaques et les fémorales. Ces calcifications se développent en association avec des dépôts lipidiques, c'est-à-dire des cellules lipidiques (*lipid-laden foam cells*) à la base de la plaque d'athérome, dans la « tunica intima » des vaisseaux. Elles sont pathonogoniques de l'athérosclérose. Le processus de calcification est localisé au niveau des plaques d'athérome, et les régions adjacentes à la lésion peuvent être remarquablement normales [1]. Elles sont souvent responsables d'une diminution de la perfusion sanguine distale, donc de l'oxygénation tissulaire, laquelle peut se manifester cliniquement par une ischémie voire une nécrose des extrémités, des ulcérations de la peau, des ulcères du tractus gastro-intestinal ou des lésions encore plus graves de type colite ischémique [2].

Le deuxième type de calcification vasculaire, appelée aussi sclérose de « Mönckeberg », est caractérisé par une minéralisation diffuse de tout l'arbre vasculaire, essentiellement de la « tunica média » des artères, de préférence de moyens et petits calibres, plus particulièrement sur la lamina elastica interne, sans relation avec la formation de plaque d'athérome [1]. Cette forme de calcification, particulièrement fréquente chez les patients avec MRC et aussi observée en cas de diabète et au cours du vieillissement. Ces lésions de médiacalcoses sont responsables, entre autres, d'une augmentation de la rigidité artérielle, de la vitesse de l'onde de pouls, d'hypertension artérielle et d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Les deux types de calcifications vasculaires décrites ci-dessus peuvent coexister et, de façon importante, il faut noter que la vaste majorité des patients, avec ou sans athérosclérose, ont des concentrations circulantes de calcium et de phosphate normales. Il est important de souligner par ailleurs qu'il existe deux autres formes de calcifications cardiovasculaires ; l'une décrite plus spécifiquement chez les patients dialysés, la calciphylaxie ; et l'autre plus générale, les calcifications valvulaires cardiaques [3-5].

Les calcifications cardiovasculaires représentent aussi un bon marqueur de l'atteinte cardiovasculaire et un excellent facteur de risque de mauvais pronostic chez les patients dialysés, qui présentent déjà un risque de mortalité globale et cardiovasculaire accru [6]. Les

recommandations internationales (KDIGO pour *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) et des scores radiographiques ont été établis pour dépister et évaluer leur importance, afin d'orienter et améliorer la prise en charge du risque cardiovasculaire [7]. Cependant, en dépit de ces recommandations, la pratique courante nous enseigne qu'elles ne sont que partiellement appliquées.

La physiopathologie des calcifications cardiovasculaires est associée à des facteurs de risque traditionnels, tels que le vieillissement, l'hypertension artérielle, l'obésité, le diabète, le tabagisme, la dyslipidémie et l'inflammation chronique, et non traditionnels, tels que l'hyperhomocystéinémie et les dérèglements du métabolisme minéral et osseux de la MRC. Il est également admis que le développement de calcifications cardiovasculaires implique un processus passif de déposition phosphocalcique, mais aussi un processus actif, complexe, très probablement régulé, qui présente de curieuses analogies avec le processus mis en jeu dans la formation et/ou le remodelage osseux [8].

Le but de cette revue est de faire une mise au point de la prévalence, les moyens diagnostiques, l'impact sur la qualité de vie, l'évolution de moyens de prévention et de prise en charge thérapeutique des calcifications cardiovasculaires.

Prévalence

Radiographie simple

La prévalence des calcifications cardiovasculaires chez les patients dialysés dépend de la méthode de détection employée ainsi que de la région anatomique explorée (*tableau 1*). Lorsque la radiographie standard est utilisée, la première étude de 2003 analysant l'aorte abdominale, les artères iliaques et fémorales a montré une prévalence des calcifications de 64 % [9]. Dans une autre étude chez 123 patients dialysés, des calcifications iliaques étaient présentes chez 75 patients (61 %), fémorales chez 74 patients (60 %), radiales chez 45 patients (36,6 %) et digitales chez six patients (5 %) [10]. De même, dans une population japonaise de 515 patients dialysés, la prévalence de calcifications de l'aorte abdominale était de 56,5 % [11]. Une autre étude a évalué la prévalence de la calcification de la crosse aortique de manière semi-quantitative par radiologie thoracique simple chez 401 patients dialysés au Japon. Parmi ces patients, 203 (50,6 %) avaient des calcifications de la crosse aortique [12]. Finalement, des calcifications de l'accès vasculaire ont été retrouvées chez 49 des 212 patients hémodialysés, elles étaient évaluées par radiographie simple de

TABLEAU 1 • Prévalences de calcifications vasculaires chez les patients dialysés.

Références	Méthode	Pourcentage (%)
London GM <i>et al.</i> , 2003 [9]	Radiographie du bassin de face	64
Adragao T <i>et al.</i> , 2004 [10]	Radiographie simple de l'abdomen de profil et les mains de face	75
Okuno S <i>et al.</i> , 2007 [11]	Radiographie simple de l'abdomen de profil	57
Schlieper G <i>et al.</i> , 2008 [13]	Radiographie de la fistule artério-veineuse du membre supérieur	23
Ogawa T <i>et al.</i> , 2009 [12]	Radiographie du thorax de face	51
Ven Berkel B <i>et al.</i> , 2022 [14]	Mammographie	52

la fistule artérioveineuse en deux dimensions [13]. De même, 52,1 % des femmes en dialyse présentent des calcifications linéaires de la « lamina élastique interne », sans épaissement de l'intima ni de cellules musculaires lisses, dans les artères mammaires [14].

Tomographie computerisée multi-coupes et par émission de positons

La première étude évaluant la prévalence des calcifications cardiovasculaires chez les patients dialysés par tomographie computerisée par émission d'électrons (EBCT) a été réalisée en 2002 chez 200 patients dialysés. Elle a trouvé que 83 % des patients avaient un score de calcification coronarien (CAC) significativement élevé et favorisé par l'utilisation de chélateurs de phosphate à base de calcium [15]. Une deuxième étude de 2005, menée chez 109 patients dialysés, a montré un score CAC > 30 chez 63 % des patients traités par sevelamer et chez 67 % des patients traités par un chélateur de phosphate contenant du calcium. Aucun sujet avec un score CAC de zéro au départ n'a progressé vers un score CAC > 30 sur 18 mois de suivi [16]. Dans une étude utilisant le scanner ultrarapide ou tomographie computerisée multi-coupes (MSCT), il a été montré que 76 % des patients dialysés avaient des calcifications coronariennes significatives [17].

Échographie cardiaque

En ce qui concerne les calcifications des valves cardiaques, des études écho-cardiographiques ont rapporté qu'environ 30 à 50 % des patients hémodialysés présentent des remaniements valvulaires ainsi que des calcifications dans les différentes structures valvulaires cardiaques souvent asymptomatiques [5, 18]. Ainsi, l'incidence annuelle des calcifications de la valve aortique est de 3,3 % et la prévalence rapportée des lésions aortiques et mitrales varie entre 25 % et 59 %. De plus, la calcification des deux valves survient 10 à 20 ans d'âge plus tôt

chez les patients dialysés que chez les sujets de la population générale [19]. Il faut aussi retenir que seulement 10 à 20 % de ces patients présentant des calcifications valvulaires ont une sténose valvulaire hémodynamiquement significative [20, 21].

Autres techniques morphologiques

La prévalence des calcifications cardiovasculaires chez les patients dialysés par des techniques plus rarement employées, telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de protons (PET-scan), n'est pas encore bien connue. Des méthodes indirectes telles que la vitesse de l'onde de pouls et l'index de la pression systolique cheville-bras peuvent également être employées. Elles mettent souvent en évidence des signes de rigidité artérielle avant la constatation radiologique des calcifications vasculaires.

Tests biologiques

Il n'existe pas à l'heure actuelle un test ou une analyse biochimique assez sensible et spécifique des calcifications cardiovasculaires. Il a été démontré que la concentration sérique de certaines molécules pouvait être corrélée à la présence des calcifications cardiovasculaires (tableau 2) [19, 22]. Parmi ces molécules, il y a celles pouvant favoriser les calcifications, telles que le facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF α), les lipides oxydés, les produits de la glycation avancée (AGE), les métabolites de la vitamine D, l'AMP cyclique (adénosine 3'5'-monophosphate), le facteur de croissance des tumeurs bêta (TGF β), la protéine morphogénétique 2 (BMP2), l'ostéocalcine, les phosphatases alcalines, le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF 23), ainsi que le fer, le phosphate, le calcium et le produit phosphocalcique (Ca x P). Il y a également celles pouvant protéger contre les calcifications, telles que la matrix Gla protéine (MGP), l'ostéopontine (ONP), la fétuine A, l'ostéoprotégérine (OPG), l'ostéonectine (ON), la protéine morphogénétique 7 (MGP7), klotho alpha,

TABLEAU 2 • Paramètres biochimiques souvent utilisés dans l'évaluation et le suivi de calcifications cardiovasculaires chez les patients dialysés.

Facteurs favorisant les calcifications cardiovasculaires	Facteurs protégeant contre les calcifications cardiovasculaires
TNF α (<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>)	MGP (<i>Matrix Gla Protein</i>)
Lipides oxydés	ONP (Ostéopontine)
AGEs (<i>Advanced Glycated End-Products</i>)	Fétuine A
Phosphate	OPG (Ostéoprotégérine)
Calcium	ON (Ostéonectine)
Produit phosphocalcique (Ca x P)	BMP7 (<i>Bone Morphogenic Protein 7</i>)
Vitamine D (25OHD3 et 1,25OH2D3)	Klotho
AMPc (Adénosine 3'5'Monophosphate)	PTHrP (<i>Parathyroid hormone related peptide</i>)
TGF β (<i>Tumor Growth Factor beta</i>)	Magnésium
BMP2 (<i>Bone Morphogenic Protein 2</i>)	Vitamine K
Phosphatases alcalines	
OC (Ostéocalcine)	
PTH (Parathormone)	

le peptide apparenté à la parathormone (PTHrP) et le magnésium. Dans une étude monocentrique, incluant 250 patients prévalents en hémodialyse, Jean *et al.* ont montré que dans un modèle de régression logistique, les facteurs significativement associés aux calcifications étaient l'âge, le diabète et le FGF23 sérique [23]. Il faut regretter que la mesure du FGF23 ne soit pas encore disponible en routine dans les centres de dialyse.

Depuis plusieurs années, des chercheurs développent un test biologique de propension à la calcification cardiovasculaire nommé le T-50 ou Calcicon™. Il s'agit d'un test sanguin, facile à réaliser et basé sur le fait que l'un des mécanismes de la calcification vasculaire est la conversion naturellement passive d'une molécule de phosphate et une autre de calcium en un cristal ou particules calcifiées appelées calciprotéines primaires (CPP1). Au fil du temps, ces CPP1 se transforment en particules de calciprotéines secondaires (CPP2), qui sont connues pour être physiologiquement toxiques et responsables de l'installation et de la progression de la calcification tissulaire. Le test détecte, *in vitro* et en présence d'une concentration de calcium et de phosphate artificiellement élevée, la transformation spontanée des CPP1 en CPP2. La valeur T50 rapportée est

le temps nécessaire au sérum pour convertir 50 % du CPP1 en CPP2 [24]. Dans une cohorte de 460 patients avec MRC, le T50 était associé à la progression du score CAC. Pour chaque diminution de 1 déviation standard du T50 (chaque 77 minutes), il y avait une augmentation de 28 % dans le risque de progression du score CAC de ≥ 100 unités Agatston par an [25]. De même, dans l'étude EVOLVE, évaluant l'effet du traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire par un calcimimétique (cinacalcet®) chez 1 350 patients dialysés sur la mortalité et les événements cardiovasculaires, après une durée médiane de suivi de 619 jours, un T50 bas était indépendamment associé à un risque plus élevé de la survenue des événements cardiovasculaires [26]. L'utilisation en routine du T50 dans un futur proche permettra d'identifier précocement les patients dialysés à haut risque de calcifications cardiovasculaires et d'améliorer leur prise en charge.

Moyens de diagnostic et de suivi

Les mêmes moyens techniques décrits ci-dessus peuvent être utilisés pour évaluer la progression des calcifications cardiovasculaires des patients dialysés. Par exemple, plusieurs scores et indices du degré et de l'extension des calcifications cardiovasculaires ont été déclinés à partir des radiographies standards. Le premier score, décrit par London *et al.*, évaluait la présence et l'aspect, en plaque ou linéaire, des calcifications vasculaires sur une radiographie simple du bassin [9]. Cette radiographie est divisée en quatre quadrants, chaque quadrant représente 1 point s'il existe de calcification artérielle ; il varie par conséquent de 0 à 4. Son aspect semi-quantitatif a fait qu'il est de moins en moins utilisé. Depuis, les trois scores les plus fréquemment employés sont le score de Kauppila [27], le score d'Ogawa [12] et le score d'Adragao [10].

Le score de Kauppila considère l'étendue de la calcification de la paroi, antérieure et postérieure, de l'aorte abdominale en longitudinal sur une radiographie de l'abdomen de profil. Il prend comme référence la hauteur des quatre premières vertèbres lombaires (L1-L4) et attribue 1 point si la calcification s'étend sur 1/3 de la hauteur de la vertèbre, 2 points si la calcification s'étend sur 2/3 de la hauteur et 3 points si la calcification s'étend sur la totalité de la hauteur de la vertèbre. Le score varie entre 0 et 24 points. Le maximum de 24 correspond à 6 points pour chaque région vertébrale.

Le score d'Ogawa utilise la radiographie thoracique de face où le bouton aortique et la courbure de l'aorte thoracique sont divisés en 16 segments. Le nombre de segments calcifiés est multiplié par 100 et le résultat exprimé en pourcentage.

Le score d'Adragao est utilisé pour évaluer les calcifications des artères musculaires de petit et moyen calibre : iliaques, fémorales, radiales et digitales sur la radiographie du bassin et des mains. La radiographie du bassin est divisée en quatre sections par deux lignes imaginaires : une ligne horizontale sur la limite supérieure des deux têtes fémorales et une ligne verticale médiane au-dessus de la colonne vertébrale. Les radiographies des mains sont divisées, pour chaque main, par une ligne horizontale tracée au-dessus de la limite des os métacarpiens. Un point est attribué à chaque fois qu'il y a une calcification linéaire dans chaque section. Le score final représente la somme de toutes les sections, allant de 0 à 8.

Le besoin d'une évaluation plus précise du degré de calcifications cardiovasculaires a motivé l'utilisation du scanner MSCT et de l'EBCT avec lesquels il est possible d'obtenir le score d'Agatston en bidimensionnel et le score volumétrique en tridimensionnel [28, 29]. Le score d'Agatston est calculé à partir de 20 coupes contiguës de 3 mm sur des artères coronaires proximales. Il résulte de la somme pondérée des lésions calcifiées, c'est-à-dire, ayant plus de 130 unités Hounsfield (HU), en multipliant la surface de la zone calcifiée par un facteur lié à l'atténuation maximale de la calcification : 130-199 HU, facteur 1 ; 200-299 HU, facteur 2 ; 300-399 HU, facteur 3 ; et ≥ 400 HU, facteur 4. Cependant, le score volumétrique s'est avéré être plus robuste plus reproductible que le score d'Agatston. Grâce à un logiciel spécifique, il multiplie le nombre de voxels de chaque lésion calcifiée par le volume, y compris tous les voxels avec une atténuation > 130 HU. Cette méthode est particulièrement sensible au volume partiel, surtout dans les plaques à forte atténuation et sujette à une variabilité inter-essais, en fonction de la position de la plaque dans la coupe axiale acquise. La somme des scores de toutes les plaques constitue le score calcique, mis au point par Agatston. Ce score permet aussi de définir des catégories de risque d'événements cardiovasculaires : un score d'Agatston de < 10 (risque très faible), 1 à 99 (risque légèrement accru), 100 à 400 (risque modérément accru) et supérieur à 400 (risque sévèrement accru) [28, 30].

Impact sur la survie en dialyse

Méthodes semi-quantitatives

Les premières études analysant l'impact des calcifications cardiovasculaires sur l'espérance de vie chez les patients dialysés ont été faites de manière semi-quantitative sous la forme d'un score (0 à 4) selon le nombre de sites artériels avec calcifications. Dans l'étude de Blacher *et al.*, comportant 110 patients hémodialysés suivis pendant 5

ans, 25 décès cardiovasculaires et 14 décès non cardiovasculaires sont survenus. Le risque de décès augmentait significativement avec le score de calcification. Pour chaque augmentation d'une unité du score de calcification, le risque augmentait de 1,9. La présence de plaques athéromateuses calcifiées aggrave encore le pronostic par rapport à la présence des calcifications vasculaires linéaires [33, 34].

Une deuxième étude utilisant la méthode semi-quantitative de Kauppila, associée à la mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (PWV), a été conduite à partir des données de la cohorte CORD (*Cardiovascular Outcome in Renal Disease*). Cette cohorte inclut 1 084 patients dialysés prévalents recrutés dans 47 centres de dialyse européens. Au cours d'un suivi de deux ans, 234 décès et 91 événements cardiovasculaires non mortels sont survenus. Par rapport au tercile le plus bas du score de Kauppila, le risque d'événement a été multiplié par 3,7 chez les patients avec un score de 5 à 15 (tercile moyen), et de 8,6 chez les patients avec un score de 16 à 24. En d'autres termes, l'espérance de vie à 2 ans est au-dessus de 80 % pour un score de Kauppila entre 0 et 4, contre moins de 50 % pour un score compris entre 18 et 24. De plus, le score de Kauppila était aussi bien corrélé avec la PWV et pour chaque augmentation de 1 m/s de la PWV le risque d'événement cardiovasculaire augmentait de 15 % [35].

La troisième étude monocentrique rapportée par Jean *et al.* a évalué les facteurs associés à la progression des calcifications vasculaires [31, 32]. Ils ont trouvé que la PTH et le FGF 23 étaient associés de façon indépendante à la progression des calcifications vasculaires [31]. De plus, chez 85 patients suivis pendant 7 ans, les mêmes auteurs ont montré que la progression des calcifications vasculaires était indépendamment associée à la mortalité [32].

La quatrième étude a analysé l'impact de la progression de la calcification du bouton et de l'arche aortique, selon le score d'Ogawa, sur l'espérance de vie chez 384 patients dialysés participant à la cohorte NECOSAD (*Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis*). Au départ, 83 (22 %) des patients n'avaient pas de calcification aortique, 205 (53 %) patients avaient des calcifications modérées et 96 (25 %) patients avaient des calcifications sévères. Après une moyenne de suivi de 2,3 ans, le score d'Ogawa progressait chez 71 patients (30 %). Deux facteurs étaient associés significativement à la progression du score de calcification, la calcémie $> 9,5$ mg/dL ($> 2,37$ mmol/L) et la PTH > 300 pg/mL. Enfin, la progression de la calcification aortique était associée à une augmentation de 1,9 du risque de mortalité de toutes causes et de 2,7 de mortalité d'origine cardiovasculaire [36].

La cinquième étude a employé le score d'Adragao pour évaluer l'impact de la présence des calcifications artérielles sur la mortalité chez 101 patients hémodialysés. Au cours d'une période d'observation de 43 mois, 31 patients sont décédés. Un score d'Adragao > 3 était associé à une augmentation de 3,3 du risque de mortalité. Deux autres facteurs étaient aussi associés à cette augmentation du risque de mortalité, une PWV > 10,5 m/sec et une pression pulsée > 70 mmHg [37].

La sixième étude a évalué l'effet de la présence des calcifications de l'accès vasculaire pour l'hémodialyse, la fistule artérioveineuse (FAV), sur la survie chez 212 patients hémodialysés. Elle a montré que 49 des 212 patients (23 %) avaient des calcifications de la FAV. Le sexe masculin, le diabète et la durée en dialyse étaient des facteurs prédictifs indépendants associés aux calcifications. L'analyse de Kaplan-Meier a montré un risque de mortalité accru et l'analyse de régression de Cox a confirmé que la calcification de la FAV était associée à une augmentation du risque de mortalité [13].

Finalement, l'état de valves cardiaques explorées par échocardiographie est déterminant pour la survie des patients dialysés. Une étude menée chez 192 patients adultes hémodialysés a montré la présence d'une calcification valvulaire (mitrale ou aortique) chez 62 patients (32 %). Au cours d'un suivi moyen de 17,9 mois, 46 décès (50 % de causes cardiovasculaires) ont été observés. La survie globale à un an était significativement plus basse pour les patients avec calcification valvulaire (70 %) par rapport à ceux sans calcification (93 %). La mortalité cardiovasculaire était de 22 % et 3 % pour les patients avec et sans calcification valvulaire. Puis, l'analyse de régression multivariée de Cox a montré que la calcification des valves cardiaques était prédictive d'une augmentation de 2,5 du risque de la mortalité toutes causes confondues et de 5,3 de la mortalité cardiovasculaire, indépendamment de l'âge, du sexe masculin, de la durée de la dialyse, de la protéine C-réactive, du diabète et de la maladie vasculaire athérosclérotique. Le nombre de valves calcifiées était aussi associé à une augmentation du risque de mortalité de toutes causes confondues. À un an, cette mortalité de toutes causes confondues était de 57 % pour les patients dont les valves aortique et mitrale étaient calcifiées, de 40 % pour ceux dont l'une ou l'autre valve était calcifiée et de 15 % pour ceux dont aucune valve n'était calcifiée [38].

Méthodes quantitatives

Des nombreuses études utilisant des méthodes quantitatives telles que le MSCT et EBCT ont démontré une association indépendante et significative entre le degré de

calcification coronarienne (CAC) et une augmentation du risque de mortalité chez les patients dialysés (tableau 3). Une méta-analyse comportant 38 études et publiée récemment montre, d'une part, une prévalence de 60 % de CAC chez les patients dialysés et, d'autre part, que le score d'Agatston était positivement associé à un risque accru de mortalité toutes causes confondues (RR : 3,44 ; IC 95 % : 2,40-4,94) et de mortalité cardiovasculaire (HR : 3,87 ; IC 95 % : 2,06-7,26) [39].

Prise en charge préventive et thérapeutique

Il n'existe pas à l'heure actuelle de mesure préventive ou de traitement spécifique des calcifications cardiovasculaires. Cependant, comme pour la population générale, chez les patients dialysés, il est également préconisé de contrôler les facteurs traditionnels associés à l'athérosclérose et aux calcifications cardiovasculaires, notamment d'éviter la sédentarité, le tabac, l'obésité et l'hyperlipidémie.

Le deuxième axe de prévention et de traitement consiste à contrôler les troubles du métabolisme minéral et osseux, tout particulièrement l'hyperphosphatémie. Plusieurs essais cliniques ont montré que le contrôle de l'hyperphosphatémie par les chélateurs intestinaux du phosphate dépourvus de calcium pouvait diminuer la progression du score CAC et de la calcification de l'aorte thoraco-abdominale [15, 17, 40, 41]. La correction de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) soit par la chirurgie soit par les calcimimétiques est également associée à une atténuation de la progression du score CAC, voire d'une régression complète. Dans l'essai clinique ADVANCE (*A Randomized Study to Evaluate the Effects of Cinacalcet plus Low-Dose Vitamin D on Vascular Calcification in Subjects with Chronic Kidney Disease Receiving Haemodialysis*), laquelle visait à démontrer que le contrôle de l'HPTS par un calcimimétique oral combiné à des faibles doses de vitamine D active ralentissait la progression du score CAC et de calcifications valvulaires chez les patients dialysés n'a pas atteint les objectifs prédéfinis. La progression annuelle du score CAC dans le groupe traité par cinacalcet était de 24 % comparée à 31 % dans le groupe contrôle. Cependant la différence de 7 % n'était qu'à la limite de la significativité statistique ($p < 0,06$) [17]. À noter que le traitement par le calcimimétique atténuait significativement la progression du même score de calcification dans l'aorte thoracique et dans les valves aortique et mitrale chez les patients ayant respecté strictement le protocole et ayant reçu moins de 7 mcg/sem de vitamine D active [42].

TABLEAU 3 • Études évaluant l'association entre la présence de calcifications coronariennes par le score d'Agatston et le risque de mortalité chez les patients dialysés.

Auteur	Année	Nombre des patients	Risque relatif de mortalité (HR, IC 95 %)
Fensterseifer DM <i>et al.</i> [60]	2009	59	3,53 (0,71-17,43) ^b
Shantouf RS <i>et al.</i> [61]	2010	166	13,30 (1,30-65,10) ^b
Abdelmalek JA <i>et al.</i> [62]	2012	93	2,41 (1,04-5,59) ^a
Wilkieson TJ <i>et al.</i> [63]	2015	248	2,40 (0,45-12,97) ^b
Yan H <i>et al.</i> [64]	2017	254	6,43 (3,86-10,72) ^b 7,08 (2,74-18,73) ^a
Zhe <i>et al.</i>	2017	86	7,68 (1,69-34,82) ^b
Liu ZH <i>et al.</i> [65]	2018	1 493	4,15 (2,08-8,87) ^b
Sato H <i>et al.</i> [66]	2018	407	2,81 (1,05-7,55) ^b 13,9 (1,63-118,20) ^a
Bellasi A <i>et al.</i> [67]	2021	414	1,29 (1,17-1,44) ^b

^aMortalité de toutes causes ; ^bMortalité de cause cardiovasculaire.

Le troisième axe préventif et thérapeutique est celui de traiter les patients dialysés avec des inhibiteurs de la calcification extra-osseuse. Parmi ces inhibiteurs, le thiosulfate de sodium (STS) est celui ayant été le plus étudié. Le STS est un chélateur de calcium qui se lie aux ions calcium pour créer du thiosulfate de calcium, très soluble dans un environnement biologique. Ainsi, les calcifications ectopiques, notamment vasculaires, qui se trouveraient en contact avec cette molécule, pourraient ainsi être progressivement éliminées [43]. De plus, le STS possède des effets antioxydants, vasodilatateurs et inhibiteurs de la transdifférenciation ostéoblastique des cellules mésenchymateuses, ce qui pourrait contribuer à la diminution des calcifications vasculaires [44]. Plusieurs études ont montré une certaine efficacité de l'administration du STS en perfusion per-dialytique de 12-25 g par séance, dans le traitement de la calciphylaxie [45-47]. Une méta-analyse récente, incluant six études randomisées et un total de 305 patients dialysés, a montré que la progression du score CAC d'Agatston (différence moyenne de -241,27 HU) et du score de calcification dans les artères iliaques (différence moyenne de -382,00 HU) était plus faible chez les patients traités par STS par rapport aux témoins. L'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls était aussi plus faible dans le groupe STS [48].

Une autre molécule est actuellement en essai, le sel hexasodique du myo-inositol hexaphosphate (IP6, phytate), connu sous le nom de SNF-472. Comme le STS, son effet chélateur de calcium empêche la calcification de l'aorte et les calcifications cardiaques chez l'animal de laboratoire sans affecter la densité ou la masse osseuse [49]. Dans

un essai clinique randomisé, menée chez 274 patients hémodialysés, comparant l'administration de 300 et 600 mg, trois fois par semaine, à un placebo, pendant 52 semaines, a montré que le SNF472 réduit significativement la progression du score CAC par rapport au placebo (11 % contre 20 %) [29].

La rhéophérèse est également une autre méthode potentiellement utile dans une complication sévère des calcifications capillaires cutanées, la calciphylaxie. Deux études observationnelles et non contrôlées ont montré l'efficacité de la rhéophérèse dans cette situation [50, 51]. Des études randomisées sont en cours. Il s'agit d'une plasmaphérèse à double filtration qui permet d'éliminer un spectre défini de protéines de haut poids moléculaire du plasma humain, y compris les facteurs pertinents pour l'inflammation vasculaire et la thrombose tels que le fibrinogène, le cholestérol LDL et l'alpha 2-macroglobuline. Une série de traitements de rhéophérèse conduit ainsi à l'amélioration de la microcirculation par des changements rapides du flux sanguin et la réduction de la viscosité plasmatique ainsi que l'agrégation thrombocytaire. L'effet en propre de cette technique sur les calcifications des microvaisseaux n'est pas connu mais une possible efficacité dans cette complication difficile des calcifications lui donne sa place dans les solutions thérapeutiques.

Deux autres pistes visant à prévenir et à traiter les calcifications sont à l'étude notamment la supplémentation en vitamine K et la supplémentation en magnésium, soit par voie orale soit *via* le dialysat. Concernant la vitamine K,

elle joue un rôle essentiel dans la prévention de la calcification vasculaire par son effet sur la carboxylation et l'activation de la MGP. La majorité des études retrouvent une association positive entre la concentration sérique de la MGP décarboxylée et la présence de calcifications vasculaires et ou la mortalité globale chez les sujets avec MRC, les dialysés chroniques et les transplantés rénaux [53]. L'étude VitaVask (*Vitamin K1 and Progression of Cardiovascular Calcifications in Hemodialysis Patients: The Vitavask Randomized Controlled Trial*) [54] a comparé les effets de la supplémentation en vitamine K1 (5 mg par voie orale 3 fois par semaine pendant 18 mois, dose pharmacologique à 29 fois le besoin quotidien) sur la progression des calcifications aortiques thoraciques et coronariennes chez 60 patients hémodialysés randomisés. Quarante patients ont pu être analysés. Le traitement a été efficace pour réduire de plus de 60 % dès 3 mois le taux de MGP décarboxylée et pour diminuer de façon significative la progression des calcifications de l'aorte thoracique de 41 % à 12 mois ($p = 0,333$) et de 56 % à 18 mois ($p = 0,039$). La progression des calcifications coronaires a été réduite mais de façon non significative dans cet effectif limité. La présence ou non de sevelamer comme traitement hypophosphatémiant n'a pas eu d'impact sur le résultat de l'étude. Il n'y a pas eu d'effets secondaires pendant la durée de l'étude en particulier de nature thrombotique. Dans l'étude Trevasc-HDK (*Randomized Controlled Clinical Trial of the Effect of Treatment with Vitamin K2 on Vascular Calcification in Hemodialysis Patients*) [55], 360 µg de menaquinone-7 (Vitamine K2) 3 fois par semaine pendant 18 mois n'ont pas modifié de façon significative le score de calcifications coronariennes, les calcifications de la valve aortique, la vitesse de propagation de l'onde de pouls, la rigidité aortique, ni la survenue des complications cardiovasculaires majeures. À noter que contrairement à l'étude VitaVask, la concentration sérique de la MGP décarboxylée n'a pas été modifiée de façon significative. Ceci pourrait être en lien avec une dose plus faible et une biodisponibilité altérée de la menaquinone-7 dans la MRC [54]. L'étude VitaVask pose les bases d'une étude à plus grande échelle en hémodialyse mais aussi en cas de patients avec MRC non encore en dialyse.

La concentration de magnésium sérique a une relation en forme de « U » avec le risque de mortalité d'origine cardiovasculaire. Il a même été suggéré que des concentrations élevées de magnésium sérique seraient associées à une réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de MRC [56]. Il a été aussi démontré que le magnésium, dans des études *in vitro*, retarde la transition de particules de calciprotéines primaires initialement inoffensives à des particules de calciprotéines secondaires (complexes minéraux de

fétuine-A, calcium et phosphate [57], plus prompts à favoriser la calcification vasculaire. Le magnésium prévient les calcifications vasculaires dans des modèles animaux de MRC [58]. L'essai clinique randomisé et contrôlé MAGiCAL-CKD (*The Effect of Magnesium Supplementation on Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial*) a évalué si une supplémentation orale en magnésium ralentissait la progression des calcifications vasculaires dans la MRC. L'étude a inclus 148 patients avec un taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe) entre 15 ml/min et 45 ml/min et répartis au hasard pour recevoir de l'hydroxyde de magnésium par voie orale 15 mmoles deux fois par jour ou un placebo pendant 12 mois. Le critère d'évaluation principal était la différence entre les deux groupes dans la progression du score de calcification coronarien (CAC) après 12 mois. Au total, 75 participants ont été supplémentés en magnésium et 73 ont reçu un placebo. Le DFGe médian était de 25 mL/min et le score CAC médian au départ était de 413 et 274 dans les groupes magnésium et placebo, respectivement. Les résultats ont été décevants et inattendus, car ils montrent que la supplémentation en magnésium pendant 12 mois n'a pas ralenti la progression du score CAC chez les patients avec MRC, malgré une augmentation significative du magnésium sérique. Le score CAC progressait de 31 % dans le groupe placebo et de 33 % dans le groupe magnésium au terme d'un an. Un degré de progression annuelle presque identique à celle observée dans toutes les études évaluant les chélateurs de phosphate et les calcimimétiques [59].

Ainsi, le magnésium pourrait protéger contre les calcifications vasculaires associées aux désordres du métabolisme minéral et osseux dans la MRC. Or, il faut souligner que la normalisation de la magnésémie chez les patients dialysés n'est pas recommandée et que des nombreux patients présentant des magnésémies basses ($< 0,75$ mmol/L) sont souvent dialysés avec un dialysat contenant une concentration de magnésium très basse (0,50 mmol/L). Il serait intéressant de voir si, dans des essais cliniques contrôlés, l'utilisation d'un dialysat riche en magnésium (0,75 à 1,00 mmol/L) serait capable de normaliser la magnésémie et de prévenir ou de ralentir la progression des calcifications vasculaires.

Conclusion

Les calcifications cardiovasculaires observées chez les patients dialysés peuvent affecter n'importe quelle artère, du capillaire aux artères de moyen et gros calibres, ainsi que les valves cardiaques. Elles sont plus fréquentes et progressent plus vite chez les patients dialysés que chez les sujets avec fonction rénale normale et représentent un risque majeur de morbidité et mortalité

cardiovasculaire. Malgré cela et malgré des recommandations internationales conseillant un dépistage systématique des calcifications cardiovasculaires chez les patients dialysés, ce dépistage n'est fait que chez environ un tiers des patients dialysés. La prévention et le traitement des calcifications cardiovasculaires passent par la correction des facteurs de risque traditionnels de l'athérosclérose, tels que sédentarité, le tabac, l'obésité et l'hyperlipidémie, puis par le contrôle de l'hyperphosphatémie et l'hyperparathyroïdie secondaire. Des nouvelles pistes thérapeutiques très encourageantes commencent à émerger telles que le STS, le SNF-472, la rhéophérèse, la supplémentation en vitamine K et le magnésium.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

- 1 • Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 11201-6.
- 2 • Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 472-9.
- 3 • Brandenburg V, Adragao T, van Dam B, et al. Blueprint for a European calciphylaxis registry initiative: the European Calciphylaxis Network (EuCalNet). *Clin Kidney J* 2015 ; 8 : 567-71.
- 4 • Ureña P. Les marqueurs osseux dans l'insuffisance rénale. *Immunoanalyse Biologie Spécialisée* 1997 ; 12 : 179-90.
- 5 • Ureña P, Malergue MC, Goldfarb B, et al. Evolutionary aortic stenosis in hemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrology* 1999 ; 20 : 217-25.
- 6 • London GM, Marchais SJ, Metivier F, et al. Cardiovascular risk in end-stage renal disease: vascular aspects. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 Suppl 5 : 97-104.
- 7 • Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017 ; 92 : 26-36.
- 8 • Demer LL, Tintut Y, Parhami F. Novel mechanisms in accelerated vascular calcification in renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002 ; 11 : 437-43.
- 9 • London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1731-40.
- 10 • Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19(6) : 1480-8.
- 11 • Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, et al. Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 417-25.
- 12 • Ogawa T, Ishida H, Matsuda N, et al. Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2009 ; 13 : 301-6.
- 13 • Schlieper G, Kruger T, Djuric Z, et al. Vascular access calcification predicts mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1582-7.
- 14 • Van Berkel B, Van Ongeval C, Van Craenenbroeck AH, et al. Prevalence, progression and implications of breast artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2022 ; 15(2) : 295-302.
- 15 • Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 245-52.
- 16 • Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 1815-24.
- 17 • Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1327-39.
- 18 • London GM, Pannier B, Marchais SJ, et al. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 778-83.
- 19 • Ureña-Torres P, D'Marco L, Raggi P, et al. Valvular heart disease and calcification in CKD: more common than appreciated. *Nephrol Dial Transplant* 2020 ; 35 : 2046-53.
- 20 • Huting J. Predictive value of mitral and aortic valve sclerosis for survival in end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1993 ; 64 : 63-8.
- 21 • Terman DS, Alfrey AC, Hammond WS, et al. Cardiac calcification in uremia. A clinical, biochemical and pathologic study. *Am J Med* 1971 ; 50 : 744-55.
- 22 • Torres PA, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 19-25.
- 23 • Jean G, Terrat JC, Vanel T, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2792-6.
- 24 • Pasch A, Farese S, Graber S, et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1744-52.
- 25 • Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, et al. Serum calcification propensity and coronary artery calcification among patients with CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2019 ; 73 : 806-14.
- 26 • Pasch A, Block GA, Bachtler M, et al. Blood calcification propensity, cardiovascular events, and survival in patients receiving hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 ; 12 : 315-22.
- 27 • Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997 ; 132 : 245-250.
- 28 • Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 15 : 827-32.
- 29 • Raggi P, Bellasi A, Sinha S, et al. Effects of SNF472, a novel inhibitor of hydroxyapatite crystallization in patients receiving hemodialysis - Subgroup analyses of the CALIPSO trial. *Kidney Int Rep* 2020 ; 5 : 2178-82.
- 30 • Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 695-701.
- 31 • Jean G, Bresson E, Lorriaux C, et al. Increased levels of serum parathyroid hormone and fibroblast growth factor-23 are the main factors associated with the progression of vascular calcification in long-hour hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2012 ; 120 : c132-8.
- 32 • Jean G, Mayor B, Deleaval P, et al. Vascular calcification progression is an independent predictor of mortality in patients on haemodialysis. *Nephron* 2015 ; 130 : 169-74.
- 33 • Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001 ; 38 : 938-42.
- 34 • Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1014-21.
- 35 • Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 153-9.
- 36 • Noordzij M, Cranenburg EM, Engelsman LF, et al. Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1662-9.
- 37 • Adragao T, Pires A, Birne R, et al. A plain X-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 997-1002.
- 38 • Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 159-68.
- 39 • Wang XR, Zhang JJ, Xu XX, et al. Prevalence of coronary artery calcification and its association with mortality, cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2019 ; 41 : 244-56.
- 40 • Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1914-26.
- 41 • Ureña-Torres P, Bridges I, Cristiano C, et al. Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 1241-54.

- 42 • Urena-Torres PA, Floege J, Hawley CM, et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 146-52.
- 43 • Hayden MR, Goldsmith DJ. Sodium thiosulfate: new hope for the treatment of calciphylaxis. *Semin Dial* 2010 ; 23 : 258-62.
- 44 • Chen J, Wang W, Shi C, et al. A comparative study of sodium houttuynonate and 2-decanone for their in vitro and in vivo anti-inflammatory activities and stabilities. *Int J Mol Sci* 2014 ; 15 : 22978-94.
- 45 • Malbos S, Urena-Torres P, Cohen-Solal M, et al. Sodium thiosulphate treatment of uraemic tumoral calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2014 ; 53 : 547-51.
- 46 • Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, et al. A nationally representative study of calcific uremic arteriopathy risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 3421-9.
- 47 • Rivet J, Lebbe C, Urena P, et al. Cutaneous calcification in patients with end-stage renal disease: a regulated process associated with in situ osteopontin expression. *Arch Dermatol* 2006 ; 142 : 900-6.
- 48 • Wen W, Portales-Castillo I, Seethapathy R, et al. Intravenous sodium thiosulphate for vascular calcification of hemodialysis patients - a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2023 ; 38 : 733-45.
- 49 • Ferrer MD, Ketteler M, Tur F, et al. Characterization of SNF472 pharmacokinetics and efficacy in uremic and non-uremic rats models of cardiovascular calcification. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0197061.
- 50 • Naciri Bennani H, Jouve T, Boudjemaa S, et al. Hemodialysis coupled with rheopheresis in calciphylaxis: A winning combination. *J Clin Apher* 2019 ; 34(5) : 631-3.
- 51 • Robert T, Lionet A, Bataille S, et al. Rheopheresis: A new therapeutic approach in severe calciphylaxis. *Nephrology (Carlton)* 2020 ; 25(4) : 298-304.
- 52 • Ferrannini M, Vischini G, Staffolani E, et al. Rheopheresis in vascular diseases. *Int J Artif Organs* 2007 ; 30 : 923-9.
- 53 • Caluwe R, Verbeke F, De Vriese AS. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2020 ; 35(1) : 23-33.
- 54 • Saritas T, Reinartz S, Kruger T, et al. Vitamin K1 and progression of cardiovascular calcifications in hemodialysis patients: the VitaVasK randomized controlled trial. *Clin Kidney J* 2022 ; 15 : 2300-11.
- 55 • Haroon SW, Tai BC, Ling LH, et al. Treatment to reduce vascular calcification in hemodialysis patients using vitamin K (Trevasc-HDK): A study protocol for a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2020 ; 99 : e21906.
- 56 • Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. Magnesium modifies the cardiovascular mortality risk associated with hyperphosphatemia in patients undergoing hemodialysis: a cohort study. *PLoS One* 2014 ; 9 : e116273.
- 57 • Ter Braake AD, Eelderink C, Zeper LW, et al. Calciprotein particle inhibition explains magnesium-mediated protection against vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant* 2020 ; 35 : 765-73.
- 58 • Diaz-Tocados JM, Peralta-Ramirez A, Rodriguez-Ortiz ME, et al. Dietary magnesium supplementation prevents and reverses vascular and soft tissue calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2017 ; 92 : 1084-99.
- 59 • Bressendorff I, Hansen D, Schou M, et al. The Effect of Magnesium Supplementation on Vascular Calcification in CKD: A Randomized Clinical Trial (MAGICAL-CKD). *J Am Soc Nephrol* 2023 ; 34 : 886-94.
- 60 • Fensterseifer DM, Karohl C, Schwartzman P, et al. Coronary calcification and its association with mortality in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2009 ; 14 : 164-70.
- 61 • Shantouf RS, Budoff MJ, Ahmadi N, et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010 ; 31 : 419-25.
- 62 • Abdelmalek JA, Stark P, Walther CP, et al. Associations between coronary calcification on chest radiographs and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 990-7.
- 63 • Wilkieson TJ, Rahman MO, Gangji AS, et al. Coronary artery calcification, cardiovascular events, and death: a prospective cohort study of incident patients on hemodialysis. *Can J Kidney Health Dis* 2015 ; 2 : 29.
- 64 • Yan H, Xie Q, Shang D, et al. Correlation analysis of coronary artery calcification score and prognosis of peritoneal dialysis patients. *J Shanghai Jiao Tong Univ* 2017 ; 12 : 1120-6.
- 65 • Liu ZH, Yu XQ, Yang JW, et al. Prevalence and risk factors for vascular calcification in Chinese patients receiving dialysis: baseline results from a prospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2018 ; 34 : 1491-1500.
- 66 • Sato H, Nagasawa T, Saito A, et al. Risk of cardiovascular mortality predicted by the serum calcium level and calcification score at the initiation of dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2018 ; 22 : 957-66.
- 67 • Bellasi A, Di Lullo L, Russo D, et al. Vascular Calcification Progression Modulates the Risk Associated with Vascular Calcification Burden in Incident to Dialysis Patients. *Cells* 2021 ; 10 : 1091.