SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Masterclass 5
Antithrombotiques : quelques évolutions
et innovations incontournables en 2026

30 SEPT.
02 OCT.
2026

Anticoagulants : entre optimisation et innovation…

Patrick Mismetti
Saint-Etienne

Liens d'intérêt : Bayer, BMS, LEO Pharma, Pfizer, Servier, Viatris

Héparine Non Fractionnée - HNF

1916 – découverte → **1935** – 1ère étude clinique

1974 – antithrombine → **1983** – pentasacharide

1937 – sulfate de protamine → **1950** – CEC

1970 – thrombopénie induite : TIH → **1992** – complexe héparine-PF4

2026 … encore du neuf ?

Héparine Non Fractionnée - HNF

1961 – **TCA** → **1972** – **ratio 1.5 – 2.5** 234 pts ? Basu et al. N Engl J Med 1072.

1980 – **anti-Xa** → **1993** –**0.3 – 0.7 UI/ml** 115 pts ? Raschke et al. Ann Intern Med 1993.

2018 – management optimal ajusté au risque Hgique ? Whitman-Purves et al. Clin Appl Thromb Hemost 2018.

	Bolus initial (max)	Débit initial (max)	Index aXa IU/ml
MTEV	**80** IU/kg (10 000)	**18** IU/kg/h (1600 IU/h)	**0.3 – 0.7**
SCA (AAP – fibrinolytiques)	**60** IU/kg (4 000)	**12** IU/kg/h (1000 IU/h)	**0.3 – 0.6**
FA ou post-op	**60** IU/kg (10 000)	**10** IU/kg/h (1600 IU/h)	**0.3 – 0.45**
AVC haut risque Hgique	-	**8** IU/kg/h	**0.25 – 0.35**

2026 – SSC-ISTH guidance to monitor and manage UFH Gouin-Thibaut et al. J Thromb Haemost 2026.

– projet de travail collaboratif SFTH – GIHP – INNOVTE…

HNF - pharmacologie

- **élimination non rénale** insuffisance rénale sévère, terminale
- **élimination rapide :** T1/2 60 à120’ iv situation aiguë – à haut risque hémorragique

- **variabilité inter / intra-individuelle - risque de TIH – commodité d’emploi …**

→ faire mieux et/ou plus simple …

Héparines de bas poids moléculaire - HBPM

- **HBPM** par fractionnement HNF dès 1980 → 1ères AMM : fraxiparine en 1985…
- **risque TIH divisé par 5** / HNF en post-opératoire Junquiera et al. *Cochrane Database Rev Syst* 2017
- **pas de monitoring systématique** / plus spécifiques et sélectives (Xa) → variabilité réduite
- **demi-vie d'élimination courte 4 - 6 h** → 1 à 2 sc par jour → usage extrahospitalier - prolongé

- **élimination rénale variable** : utilisation si insuffisance rénale ?

HBPM vs HBPM dans population générale

prophylaxie chir. orthopédique

- **64** RCTs – **23 008** pts

Falcke-ytter et al. *CHEST* 2012

HBPM vs HNF	RR (IC95%)
• TVP sympto	**0.78** (0.73 - 0.88)
• Hgie maj.	**0.91** (0.75 - 1.09)

prophylaxie en milieu médical

- **6** RCTs – **5 942** pts

Alikhan et al. *Cochrane* 2014

• TVP	**0.77** (0.62 - 0.96)
• Hgie maj.	**0.43** (0.22 - 0.83)

traitement de la MTEV

- **29** RCTs – **10 390** pts

Robertsone et al. *Cochrane* 2017

• MTEV	**0.71** (0.56 - 0.90)
• Hgie maj.	**0.71** (0.52 - 0.98)

HNF en 2ème intention / HBPM → référence si MRC ?

Tinzaparine si insuffisance rénale sévère et terminale

https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.07.006

jth

ORIGINAL ARTICLE

Tinzaparin, an alternative to subcutaneous unfractionated heparin, in patients with severe and end-stage renal impairment: a retrospective observational single-center study

Isabelle Gouin-Thibault[1,2] | Alexandre Mansour[2,3] | Charlène Caribotti[4] | Morgane Pierre-Jean[5] | Guillaume Bouzille[5] | Alice Ballerie[6] | Laure Maucorps[1] | Pierre Gueret[1] | Fabienne Nédelec-Gac[1] | Adeline Pontis[1,2] | Guillaume Mahé[7] | Stéphane Vannier[8] | Nathalie Behar[9] | Isabelle Cardiet[4] | Patrick Mismetti[10,11] | Thierry Frouget[12] | Xavier Delavenne[11,13]

Gouin-Thibault et al. J Thromb Haemost 2024; 22:2864-72.

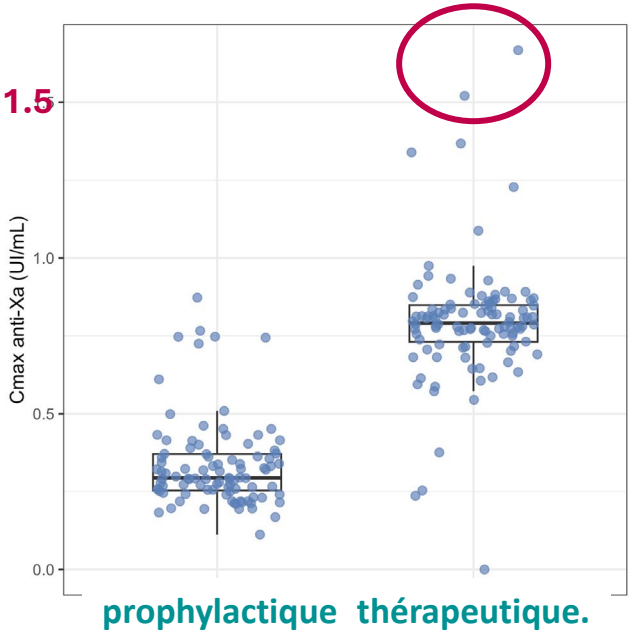
Tinzaparine si insuffisance rénale

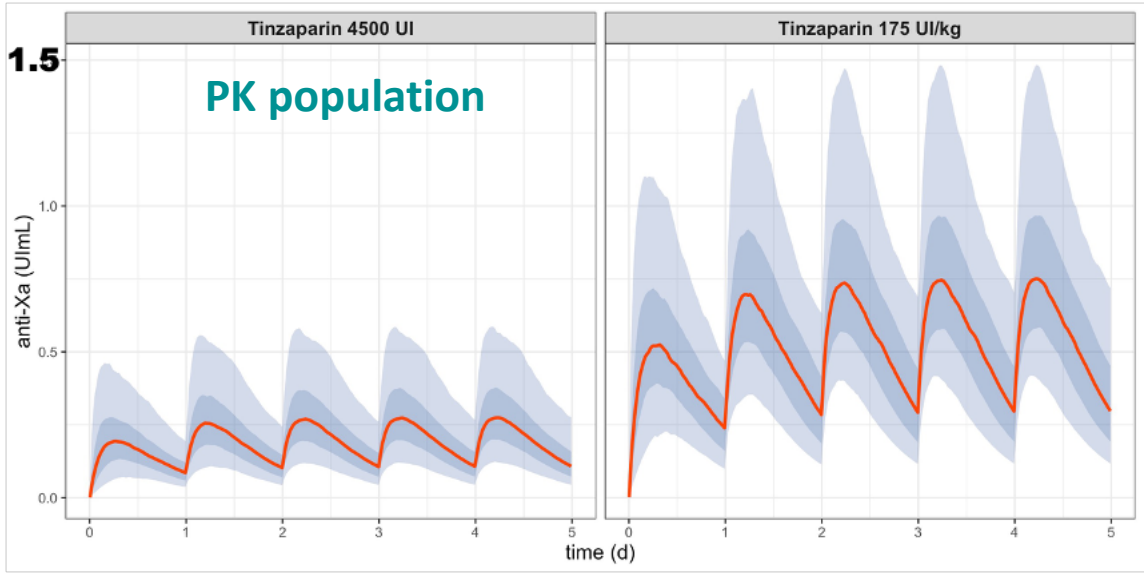
- **étude rétrospective tinzaparine et Insuf. rénale**

623 patients sous tinzaparine

- thérapeutiques **32 %**
- prophylactiques **68 %**
- 25 % dialyse
- DFG médian = **16 ml/mn**
  (IQR 11-22)
- 746 valeurs aXa / 199 pts

aXa maximales prédites à J5





PK parameters	Present study	Patients without renal impairment**
Absorption constant, Ka (h^{-1})	0.079 (12.4)*	
Distribution vol (mL)	3661 (24.5)*	3100 to 5000
Drug clearance ($mL.h^{-1}$)	891 (3.7)*	614 to 990

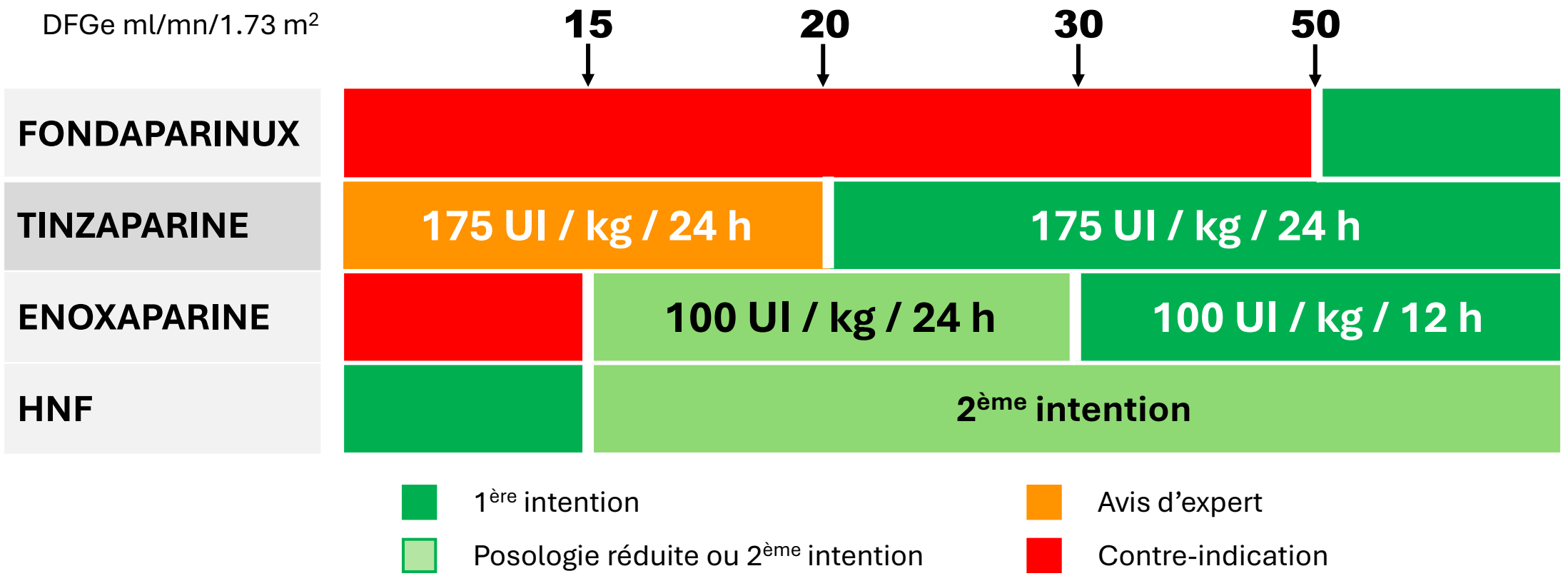
* mean (relative SE %). ** SmPC

Gouin-Thibault et al. J Thromb Haemost 2024; 22:2864-72.

- **données renforcées par étude prospective tinzaparine et cancer-associated thrombosis**

Delavenne et al. *Thromb Haemost* 2025;PMID : 41290197..

Anticoagulants parentéraux curatifs : RECOS / fonction rénale



RFE SFAR GIHP 2026 en collaboration avec SFNDT. sfar.org

→ **monitoring à H4-6 de J3** : aXa < 1.5 UI/ml ? ***surtout si poids corporel réduit***

Anticoagulants oraux directs : AOD

Peptides de synthèse action directe et spécifique sur sur facteur X ou II

Classe	Effet	Molécule	F de variabilité	élim. rénale	fix. protéique
Gatrans	**anti-IIa**	**dabigatran**	âge rein	**> 85%**	35 %
Xabans DXI†	**anti-Xa**	**edoxaban**	ClCr - poids	50 %	55 %
		rivaroxaban	ClCr	**33 %**	**> 90 %**
		apixaban	âge – poids - créat	**25 %**	**> 90 %**

- variabilité réduite : dose fixe sans monitoring – dose réduite si F de variabilité (cf AMM)

† Direct Xa Inhibitors

AOD vs AVK si FA – versus HBPM-AVK si MTEV

prévention AVC/ES sur FA

- 4 RCTs – 71 683 pts

Ruff et al. *Lancet* 2012

traitement de la MTEV

- 5 RCTs – 24 390 pts

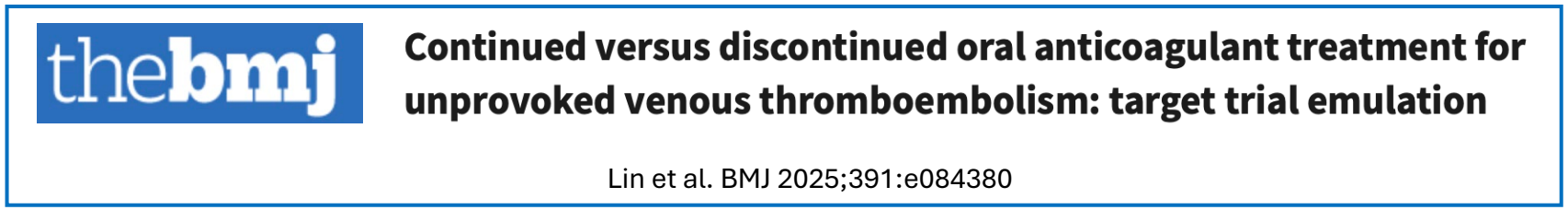
van der Hulle et al. *J Thromb Haemost* 2014

AOD vs AVK	RR (IC95%)
• AVC / ES	**0.81** (0.73 - 0.91)
• Hgie majeure	**0.86** (0.73 - 1.00)
• décès	**0.90** (0.85 – 0.95)
• Récidive MTEV	**0.88** (0.74 – 1,05)
• Hgie majeure	**0.60** (0.41 – 0.88)
• décès	**0.97** (0.83 – 1.14)

AVK en 2ème intention / AOD → référence si populations extrêmes ?
→ vrai pour tous les AOD ?

Innovations méthodo-statistiques… et AOD ?

- **Real World Data (RWD)** bases médico-administratives – entrepôts de données – registres …
  - **appariement / ajustement sur score de propension…**
  - **méta-analyse en réseau… sur données individuelles…**
  - **essais émulés…**



→ **évaluation de populations extrêmes peu ou non accessibles avec des RCTs ‡**

→ **Comparaison entre différentes molécules d'une même classe** **e.g. apix vs riva**

en attendant un RCT ‡

AOD et RWD : populations extrêmes

- **Base de données coréennes jan 2014 – dec 2016 -** 21 678 pts **avec poids < 60 kg et FA**

Lee et al. *JACC* 2019;73:919-31.	**AOD n = 14 103**	**Warfarine n = 7 575**
• AVC isch	**3.9** %/an	**3.7** %/an
• Hgie maj.	**3.3** %/an	**3.2** %/an

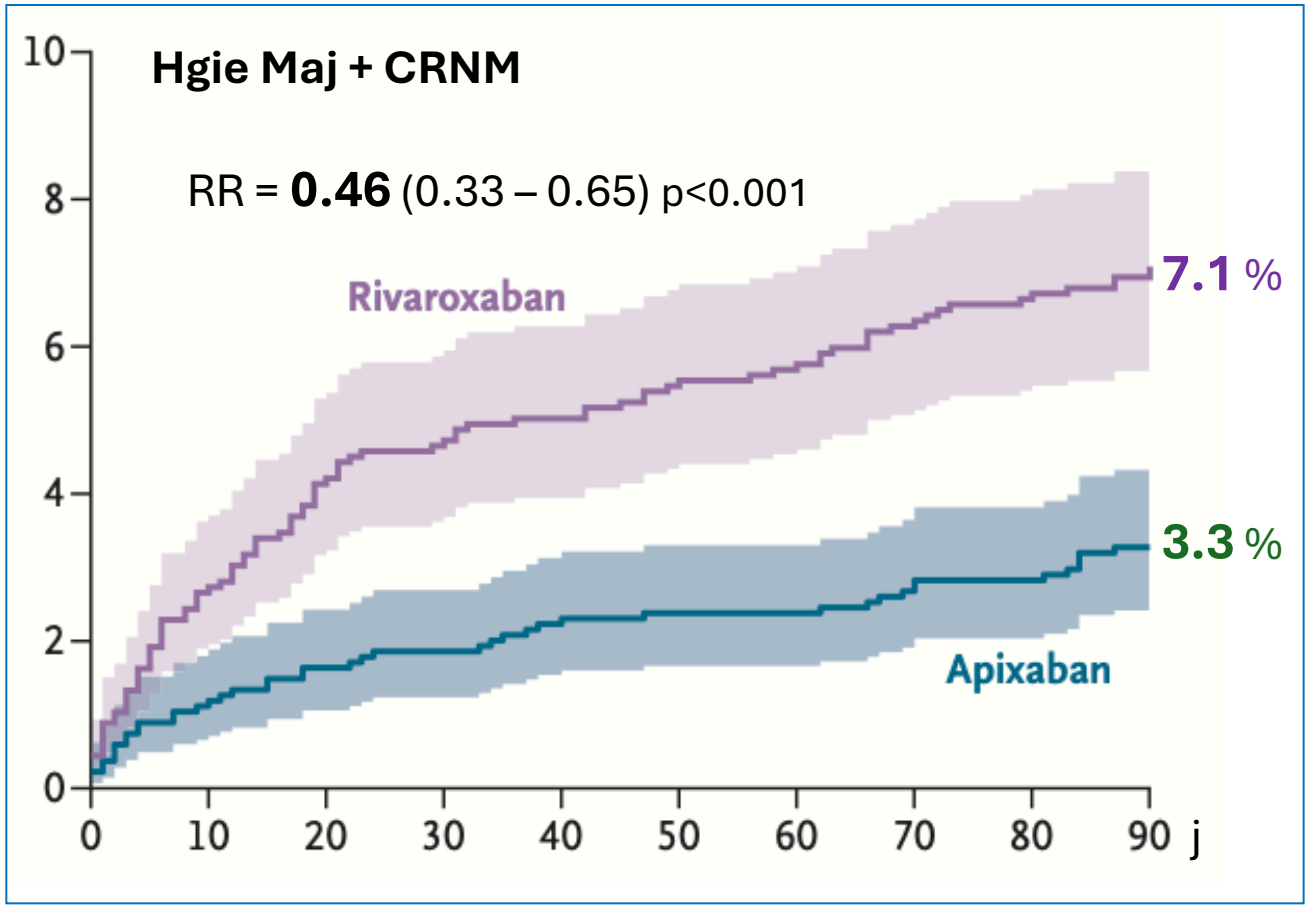
- **Méta-analyse 8 études rétrospectives**– 30 895 pts obèses **>120 kg / >40 kg/m²** avec MTEV

Park et al. *BMC Cardiovasc Disord* 2023;23:100.	**AOD** n=12 755	**Hep/AVK** n=18 140	**OR** (IC95%) **I²**
Récidive MTEV	**2.4** %	**3.2** %	**0.75** (0.55 – 1.01) 57%
Hgie majeure	**1.5** %	**2.2** %	**0.70** (0.59 – 0.83) 0%

- **Méta-analyse en réseau AOD versus AVK si IR terminale / dialysés : 16 études – 71 877 pts**

MTEV : comparaison randomisée apixaban versus rivaroxaban

COBRRA : **apixaban** 10 mg bid 7 jrs puis 5 mg bid (n=1370) versus **rivaroxaban** 15 mg bid 21 jrs puis 20 mg od (n=1390)



	Apix 1 370	Riva 1 390	RR (IC95%)
Hgie maj.	0.4 %	2.4 %	0.16 (0.1 – 0.5)
Rec MTEV	1.1 %	1.0 %	1.08 (0.5 – 2.2)

Castellucci et al. *N Engl J Med* 2026;394:1051-60.

Effet antiplaquettaire des AOD : *on top of* ASA si artériopathies

→ **étude COMPASS : rivaroxaban à faible dose on top of aspirine si artériopathie (IDM – AOMI)**

Eikelboom et al. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.	**rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirine** n=5174	**placebo + aspirine** n=5176	HR (IC95%)

→ **autre(s) cible(s) que la voie commune de la coagulation préserver l'hémostase ?**

Échecs des AOD comparés aux AVK

Evénements thrombo-emboliques ± décès sous AOD vs AVK

	AOD vs AVK	RR / HR (IC95%)	
valves mécaniques mitrales et aortiques	dabigatran vs AVK	**3.4** (0.8 – 15.)	Eikelbomm et al. N Engl J Med 2013
valve mécanique aortique	apixaban vs AVK	**2.6** (1.0 – 6.7)	Wang et al. NEJM Evid 2023
valvulopathies sévères	rivaroxaban vs AVK	**1.3** (1.1 – 1.4)	Connolly et al. N Engl J Med 2022
Syndrome des Anti-PhosphoLipides	méta-analyse 4 RCTs	**2.2** (0.6 – 8.4)	Dufrost et al. *Autoimmun Rev* 2021.

→ autre(s) cible(s) que la voie commune de la coagulation : phase contact ?

Échecs des AOD comparés aux AVK

Evénements thrombo-emboliques ± décès sous AOD vs AVK

	AOD vs AVK	RR / HR (IC95%)	
PVM‡ mitrales et aortiques	dabigatran vs AVK	**3.4** (0.8 – 15.)	Eikelbomm et al. N Engl J Med 2013
PVM aortiques	apixaban vs AVK	**2.6** (1.0 – 6.7)	Wang et al. NEJM Evid 2023
valvulopathies sévères	rivaroxaban vs AVK	**1.3** (1.1 – 1.4)	Connolly et al. N Engl J Med 2022
SAPL	méta-analyse 4 RCTs	**2.2** (0.6 – 8.4)	Dufrost et al. *Autoimmun Rev* 2021

→ autre(s) cible(s) que la voie commune de la coagulation : phase contact ?

‡ Prothèse Valvulaire mécaniques

Anti-Facteur XI ...

Efficacité remarquable des anticoagulants disponibles avec un facteur limitant : risque Hgique

→ cible préservant l'hémostase : anti-XI et XII...

→ innovations pharmacologiques disponibles : peptides, Mab, ASO, RNA interférents...

→ proof of concept avec prophylaxie MTEV en orthopédie (PTG) ...

méta-analyse 4 RCTS – 2608 PTG Nopp et al. *Front Cardio Med* 2022;9:903029.	**anti-XI vs HBPM RR** (IC95%)
• **MTEV**	**0.59** (0.37 – 0.94) p=0.038. I^2=35%
• **Hgie maj**	**0.41** (0.19 – 0.92) p=0.038. I^2=35%

→ anti-XI en phase III : asundexian, milvexian → résultats complexes à analyser

→ asundexian, milvexian : pharmacocinétique superposable à apixaban- rivaroxaban

Anti-XI en phase 3 ...

OCEANIC AF Piccini et al N Engl J Med 2025;392:23-32.	**asundexian 50 mg od** n=7 415	**apixaban** n=7 395	HR (IC95%)
• **AVC / ES**	**3.9** %/an	**1.0** %/an	**3.79** (2.46 – 5.83)
• **Hgie maj.** ISTH	**0.6** %/an	**1.9** %/an	**0.32** (0.18 – 1.60)

OCEANIC STROKE Sharma et al N Engl J Med 2026;394:1467-79.	**asundexian 50 mg od** **+ aspirine** n=6 162	**placebo** **+ aspirine** n=6 165	HR (IC95%)
• **AVC isch.**	**6.2** %	**8.4** %	**0.74** (0.65 – 0.84)
• **Hgie maj.** ISTH	**1.9** %	**1.7** %	**1.10** (0.85 – 1.44)

LIBREXIA ACS Gibson et al N Engl J Med 2026;sept 2026.	**milvexian 25 mg bid** **+ DAPT ‡** n=7 008	**placebo** **+ DAPT ‡** n=7 027	HR (IC95%)
• **décès cv + IDM + AVC**	**5.4** %	**5.1** %	**1.05** (0.91 – 1.21)
• **Hgie maj.** BARC 3-5	**0.4** %	**0.4** %	**1.04** (0.58 – 1.87)

LIBREXIA AF **NCT05757869** coming soon	**milvexian 100 mg bid** n=10 000	**apixaban** n=10 000	

MERCI...