SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Antithrombotiques et anticoagulants
chez le patient fragile
approche clinique et biologique

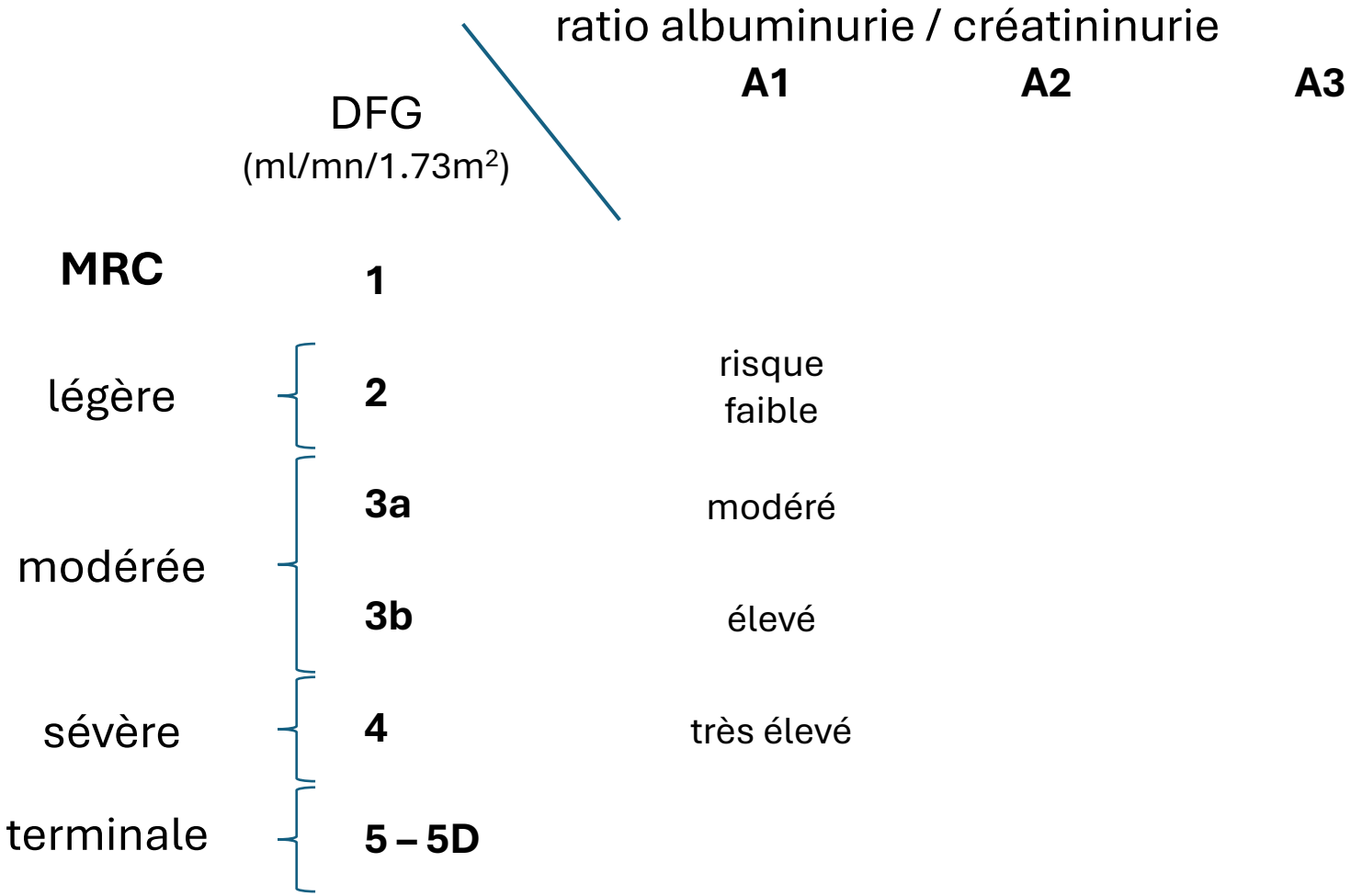
30 SEPT.
02 OCT.
2026

Maladie rénale chronique (MRC) et sujet âgé : quelle molécule ? quelle posologie ?

Patrick Mismetti
Saint-Etienne

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

Stratification MRC et risque cardiovasculaire et rénal



MRC → biomarqueur de fragilité cardiovasculaire artérielle et veineuse

→ anticoagulation hautement probable si MRC

MRC → biomarqueur du risque Hgique

Risque cardiovasculaire et néphrologique

décès CV - IDM - AVC – AOMI - FA - AKI- dialyse

K-DIGO guidelines 2024.*Kidney international* 2024;8.

Recos ESC 2026. Damman et al. Eur Heart J 2026.

Pharmacologie des anticoagulants : voie d'élimination

MRC → biomarqueur de variabilité PK des AOD et HBPM

voies d'élimination	anticoagulants
• endothéliale…	HNF
• hépatique	AVK argatroban (≥ 80%)
• rénale - partielle : DXI †	apixaban (25 %) rivaroxaban (33 %) edoxaban (50 %)
- variable : HBPM	tinzaparine (±) daltéparine (+) enoxaparine (+++)
• rénale > 80 %	dabigatran danaparoïde fondaparinux

† DXI : Direct Xa Inhibitors

HBPM ou AOD vs HNF ou AVK : doses *curatives* et pop. générale

HBPM vs HNF : RR (IC95%)

MTEV 29 RCTs – 10 390 pts [1]	
• MTEV	**0.71** (0.56 - 0.90)
• Hgie maj.	**0.71** (0.52 - 0.98)

AOD vs AVK : RR (IC95%)

FA 4 RCTs – 71 683 pts [2]	
• AVC / ES	**0.81** (0.73 - 0.91)
• Hgie maj.	**0.86** (0.73 - 1.00)

MTEV 5 RCTs – 24 390 pts [4]	
• MTEV	**0.88** (0.74 – 1,05)
• Hgie maj.	**0.60** (0.41 – 0.88)

1. Robertsone et al. *Cochrane* 2017

HNF et AVK en 2ème intention dans la population générale → référence si MRC ?

2. Ruff et al. *Lancet* 2012

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

AVK et HNF : références si MRC 4 – 5/5D… oui mais…

AVK

- **variabilité majeure : *Time in Therapeutic Range* (TTR) < 50 % [1]**
- **iatrogénie spécifique : calciphylaxie [1]**

1. Limdi et al. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:912-21. 2. Garza-Mayers et al. *Am J Nephrol* 2018;48:168-71.

HNF

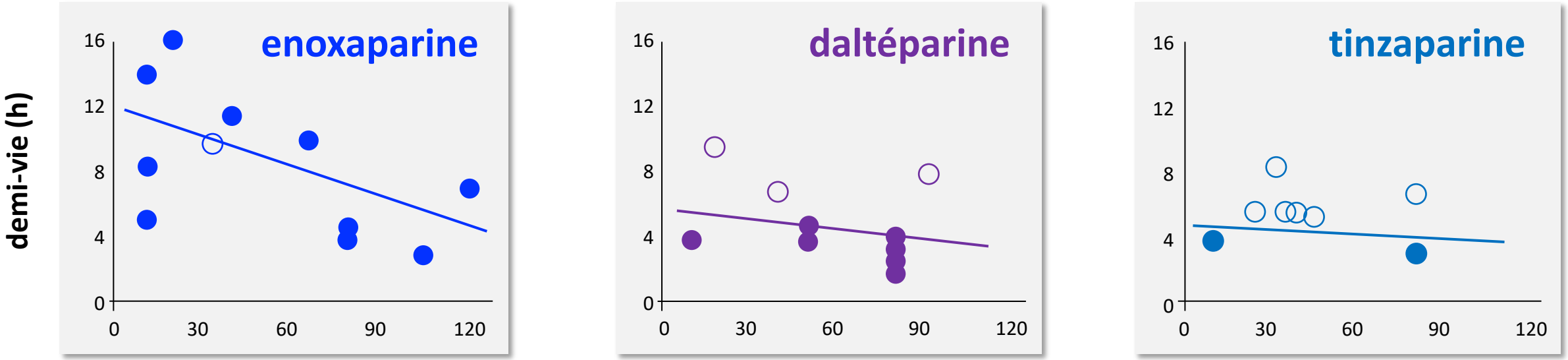
- **variabilité majorée si MRC [3]**
- **iatrogénie majorée / HBPM : TIH [4]**

3. Hughes et al. Clin Kidney J 2014;7:440-9. 4. Junquiera et al. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4:CD007557.

alternatives au moins aussi sûres et efficaces, plus commodes ?

Pharmacologie des HBPM et MRC sévère et terminale

Demi-vies des HBPM selon débit de filtration glomérulaire (DFG).



posologie ↘ 50 % si sévère

non recommandée si terminale

Intérêt théorique …
- pas d'accumulation
- commodité
- variabilité ↘ / HNF
- TIH ↘ / HNF

○ calculée / équation publiée

● observée / publication

Schmid et al. *Swiss Med Wkly* 2009;139:438-52.

Tinzaparine et MRC

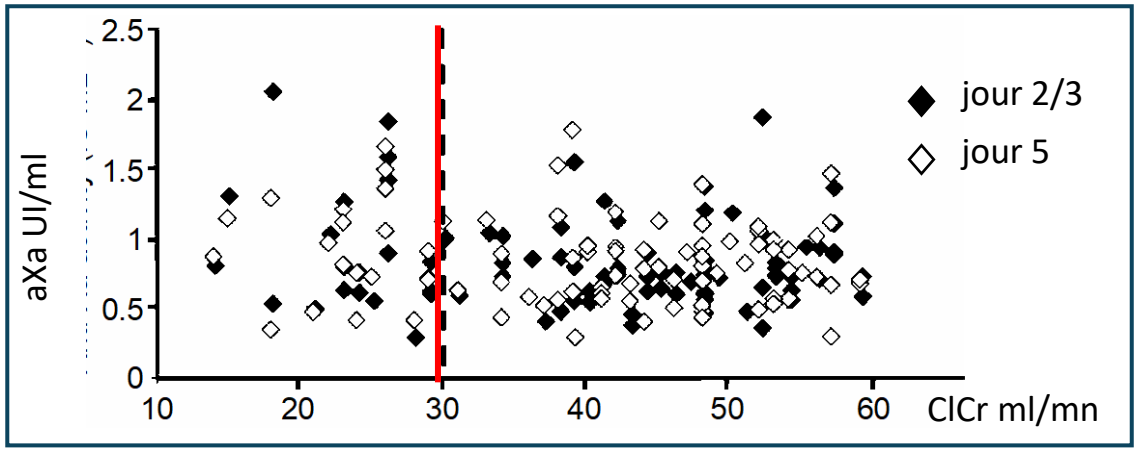
IRIS VTE study : 537 patients avec MTEV - tinzaparine vs HNF.

Leizorovicz et al. *Thromb Res* 2011;128:27-34.

87 pts MTEV sous tinzaparine,

83 ± 5 ans, ClCr 41 ± 12 ml/mn

dont 24 % < 30 ml/mn



Siguret et al. *J Thromb Heamost* 2011;9:1966-72.

Tinzaparine si insuffisance rénale et CAT

Thrombosis and Haemostasis
International journal for Vascular Biology and Medicine

Tinzaparin Pharmacokinetics in Patients with Cancer: A Comparative Modeling Study

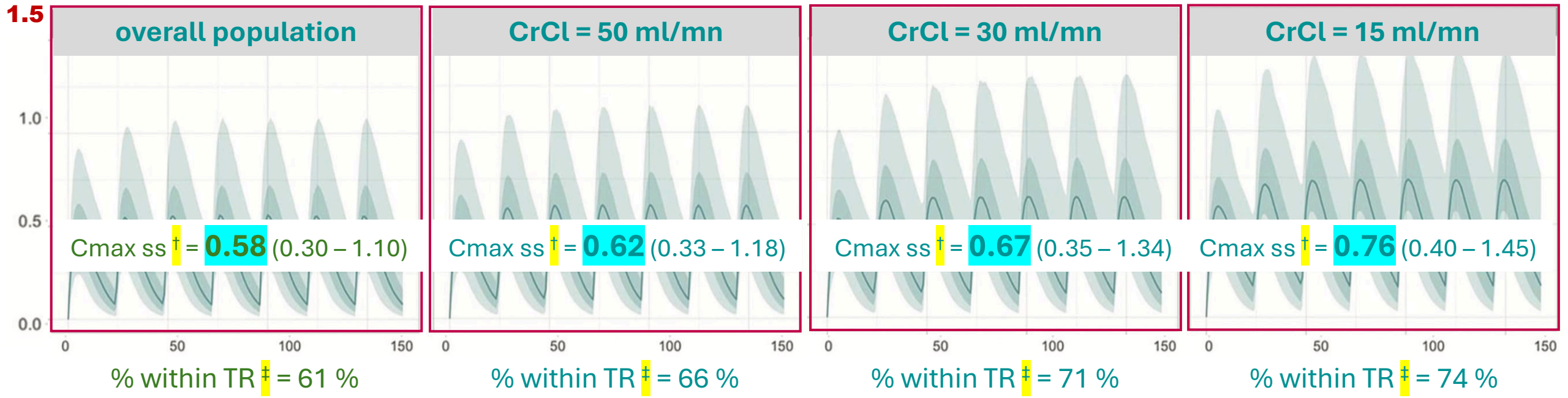
Xavier Delavenne[1,2], Jean Escal[1,2], Dominique Helley[3,4,5], Laurent Bertoletti[2,6,7,8], Nicolas Falvo[7,9], Isabelle Mahé[4,5,7,10], Benjamin Crichi[11], Francis Couturaud[7,12,13,14], Marie-Antoinette Sevestre[7,15], Michel Pavic[16,17], Laetitia Mauge[3,4], Sara Zia-Chahabi[3], Aurélie Vilfaillot[18,19], Juliette Djadi-Prat[5,20], Patrick Mismetti[2,6,7,8], Guy Meyer[5,7,†], Olivier Sanchez[4,5,7,20]

Delavenne et al. *Thromb Haemost* 2025.doi: 10.1055/a-2740-184.

Tinzaparine si insuffisance rénale et CAT

Etude cas contrôle **prospective** en ouvert avec tinzaparine 175 UI/kg x 1 / j pour MTEV

- 333 patients (cancer = 287, contrôles appariés sans cancer = 46) – âge moyen = 68 ans
- Plan prélèvement optimal : 4 prélèvements max / patients (H1-3, H6-8, H10-12, H22-24) → total 1097 aXa



† Cmax ss : médiane prédiction (IC90%)

‡ *Therapeutic* Range = **0.5** → **1.2** UI/ml

Delavenne et al. *Thromb Haemost* 2025.doi: 10.1055/a-2740-184.

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]

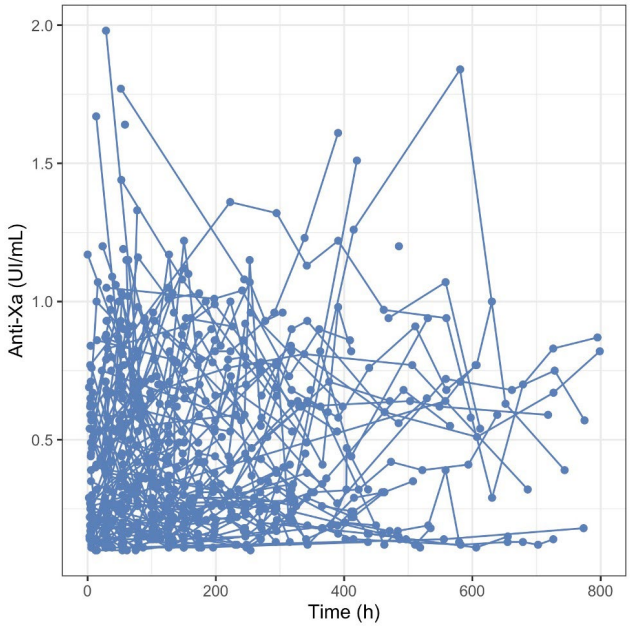
Gouin-Thibault et al. J Thromb Haemost 2024; 22:2864-72.

Tinzaparine si insuffisance rénale

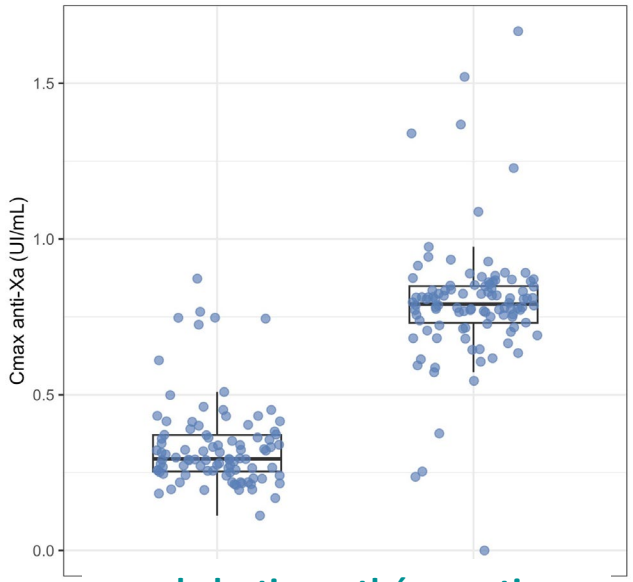
623 patients sous tinzaparine :

- doses thérapeutiques **32 %** / doses prophylactiques **68 %**
- 25 % dialyse, hors dialyse : DFG médian **16 ml/mn** (IQR 11-22)
- 746 valeurs aXa / 199 patientsts

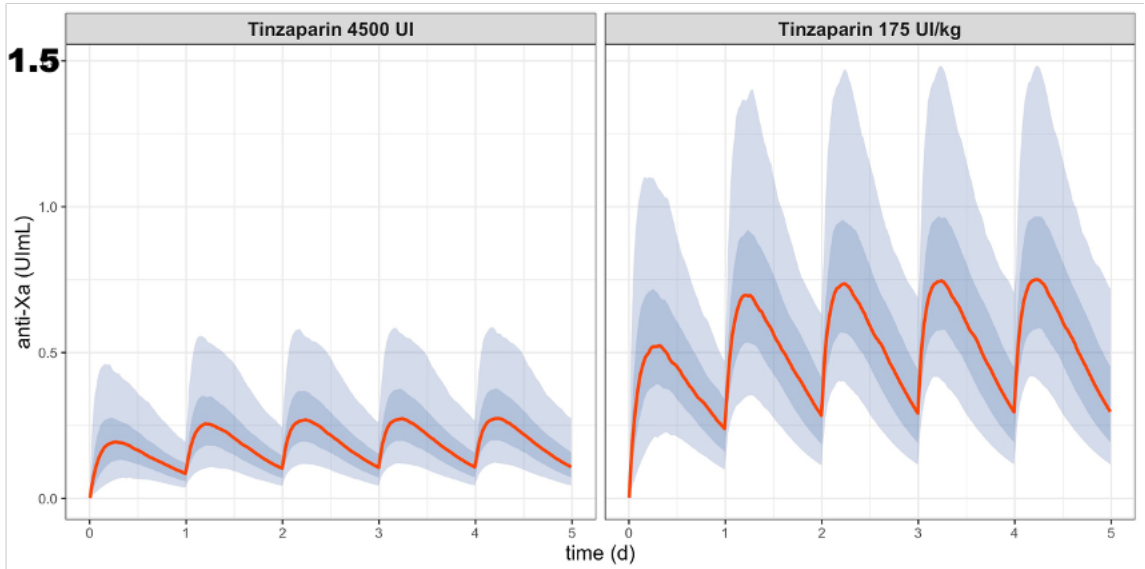
aXa mesurées



aXa maximales prédites à J5



profils PK de population



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.

HBPM et insuffisance rénale : pharmacologie

Gouin-Thibault et al. *J Thromb Haemost* 2024.

$$\log(V_i) = \log(V_{pop}) + 1.45 \times \log\left(\frac{BW_i}{70}\right) + \eta_i^V$$

$$\log(Cl_i) = \log(ClV_{pop}) + 0.87 \times \log\left(\frac{BW_i}{70}\right) + \eta_i^V$$

- Pas d'impact du DFG sur une population d'insuffisants rénaux
- Impact du poids corporel

Delavenne et al. *Thromb Haemost* 2025.

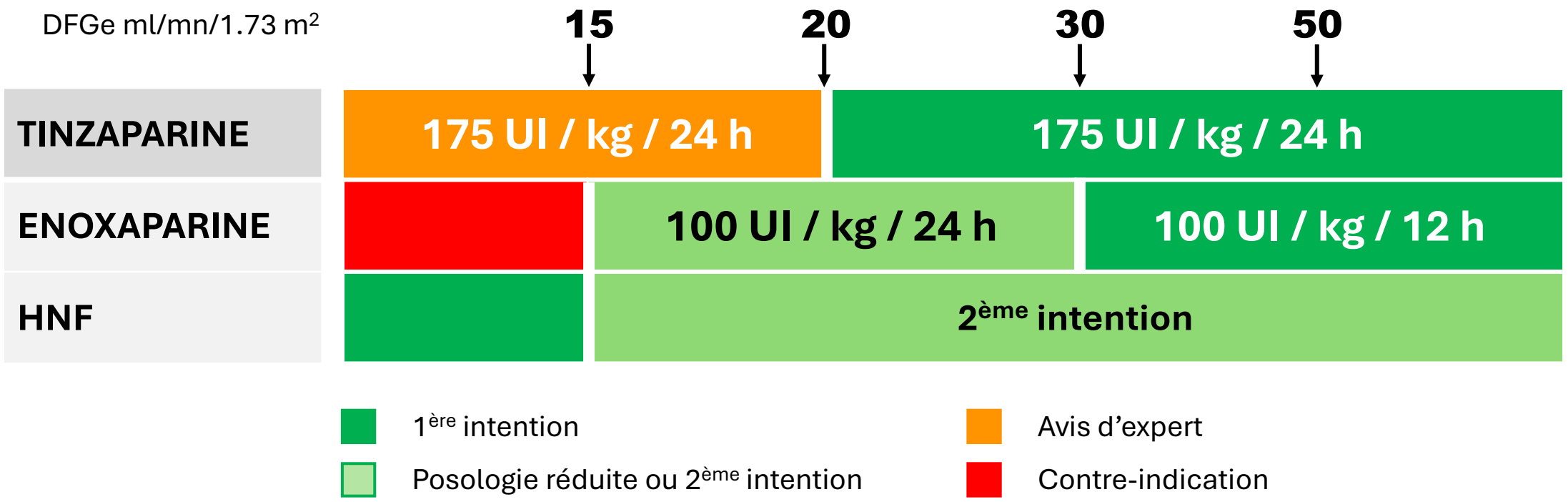
$$Cl = 1.58 \times \left(\frac{ClCr}{80}\right)^{0.23}$$

$$V = 8.64 \times \frac{BW}{70}$$

- Impact du DFG sur population générale
  Cockcroft-Gault ou CKD-EPI : idem
- Impact du poids corporel

- **attention au poids corporel !**
- **monitoring aXa si curatif : H4 – J3** *(voire H4 – J1 si **<60** kg)* **…**

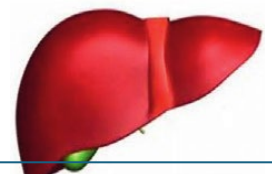
Héparines et fonction rénale : RECOS et AMM



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***

Pharmacologie des AOD et MRC sévère et terminale

	APIXABAN	RIVAROXABAN	EDOXABAN	DABIGATRAN
	3A4/5	3A4 / 2J2	3A4 Biliaire → 40 %	-
	27 %	36 %	50 %	> 80 %
Fixation protéique	87 %	95 %	55 %	35 %
	6 %	< 1 %	9 %	> 50 %

Chan et al. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2888-99.

MRC 4 : études en vie réelle AOD vs AVK

Canada (Ontario) si **FA et MRC 3 → 5 :** 27 552 pts AOD appariés à 27 552 pts AVK (score propension haute dimension)

		AOD	AVK	HR (IC95%)
Evénements cardiovasc.	**≥ 60** ml/mn			
	30-60 ml/mn			
	< 30 ml/mn			
	Total			
Hgie majeure	**≥ 60** ml/mn			
	30-60 ml/mn			
	< 30 ml/mn			
	Total			

Ashley at al. *Am J Kidney Dis* 2020;76:311-20.

FA et MRC 5 : rapport bénéfice risque des AVK ?

Méta-analyse de 15 études **non** randomisées → 47 480 pts dont 22 % sous AVK et 2,6 ± 1,4 ans de suivi

		AVK	Contrôle	HR (IC95%)
AVC ischémique	11 études - 43 321 pts	**7.7 %**	**7.1 %**	**0.96** (0.82 ; 1.13)
AVC hémorragique	7 études - 32 343 pts	**2.4 %**	**1.9 %**	**1.46** (1.05 ; 2.04)
Hgie majeure	9 études - 27 251 pts	**16.1 %**	**15.0 %**	**1.20** (0.99 ; 1.47)
Mortalité	9 études - 29 263 pts	**43.4 %**	**52.5 %**	**0.95** (0.83 ; 1.09)

mais résultats hétérogène ($p<0.05$) et pas d'analyse en risque compétitif…

Randhawa et al. *JAMA Netw Open* 2020

FA et MRC 5 : rapport bénéfice risque des AVK ?

RCTs : ACO ‡ versus contrôle

prescription d'ACO en pratique < 50 % des pts en MRC 5D en FA

SAFE-D	**151** pts en FA + ESRD	**AVK** vs **APIX 5** vs **contrôle**	Harel et al. J Am Soc Nephrol 2024.
AVKDIAL - NCT02886962	**855** pts en FA + ESRD	**AVK** vs **contrôle**	*start 2017 → 2026*
DANWARD - NCT03862859	**718** pts en FA + ESRD	**AVK** vs. **contrôle**	*start 2019 → 2026*
SACK - NCT05679024	**1 400** pts en FA + ESRD	**APIX 2.5** vs **contrôle**	*start 2023 → 2028*

‡ **A**nti**C**oagulants **O**raux

Hu et al. *Semin Nephrol* 2018;38:618-28.

Population cible optimale pour ACO si MRC 5-5D et FA ?

- **imputabilité de la FA et risque d'AVC / patients à haut risque athéro-thrombotique ?**
- **identifier patient à haut d'AVC cardio-embolique ?**
- **scores de risque : CHA_2DS_2-VA si MRC 5 /5D ?** anticoagulation ssi CHA_2DS_2-VA > 5 ?

  scores spécifiques ?

Dhaese et al. *Mayo Clin Proc* 2023;98:750-70.

Niehues et al. Trends Cradiovasc Me 2024;34:446-50.

Anticoagulation optimale si MRC 5 - 5D : AVK ou AOD ?

25 523 pts en dialyse et en FA sous ACO : United States Renal Data System 2010 – 2015

• âge	68 ans
• atcd AVC / IDM	**33** % / **27** %
• atcd Hgie majeure	**10** %
• Antiplaquettaires	**7** %
• **CHA_2DS_2-VASc**	**5.2** (1.8)

	apixaban vs AVK **HR** (IC95%)	p
• **AVC / ES**	**0.88** (0.69 ; 1.12)	0.29
• **Hgie maj.**	**0.72** (0.59 ; 0.87)	<0.001

Siontis et al. *Circulation* 2018;138:1519-29.

Anticoagulation optimale : AVK ou AOD si MRC 5-5D

méta-analyse en réseau : 16 études – 71 877 pts – suivi 18 à 53 mois

Apixaban 5 vs AVK	HR (IC95%)
AVC / ES	**0.65** (0.34 ; 1.22)
Décès	**0.65** (0.45 ; 0.93)
Hgie maj.	**0.71** (0.53 ; 0.94)

apixaban 2.5 vs AVK	HR (IC95%)
AVC / ES	**1.09** (0.59 ; 2.02)
Décès	**1.05** (0.75 ; 1.46)
Hgie maj.	**0.72** (0.55 ; 0.93)

→ **FDA approval en 2013 : apixaban 5 mg bid**

apixaban : > 50 % des ACO prescrits si MRC 5D en 2018 aux US Weisbrod et al. Am J Kidney Dis 2022.

Kuno et al. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:273–85.

FA et MRC 5D : Rivaroxaban

US database 2012-17 – MRC **4** et **5** (88%)

CHA_2DS_2-VASc médian = 4 - suivi 1,4 ans

RIVA n=1 896 (39 % < 20 mg od) **AVK** n=4 848

RIVA vs **AVK**	**HR** (IC95%)
AVC / ES	**0.55** (0.27 ; 1.10)
Hgie maj.	**0.68** (0.47 ; 0.99)

Coleman et al. *Am ,J Med* 2019;132:1078-83.

Méta-analyse en réseau

16 cohortes – 71 877 pts :

risque Hgique majeur

Hgie majeure	**HR** (IC95%)
RIVA vs contrôle	**1.80** (1.25 ; 2.59)
RIVA vs AVK	**1.37** (0.98 ; 1.93)
RIVA vs APIX 2.5.	**1.92** (1.25 ; 2.94)
RIVA vs APIX 5	**1.94** (1.25 ; 3.02)

Kuno et al. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:273–85.

Iatrogénie rénale : AOD versus AVK

méta-analyse 18 études (11 RCTs – 7 cohortes) 118 863 pts et AVK, 166 338 pts / AOD

%/an outcomes	AOD	AVK	HR (IC95%) p
Acute **K**idney **I**njury	9.8 %	14.1 %	**0.70** (0.64 ; 0.76) <0.001
↘ DFG >25-30 %	11.0 %	15.8 %	**0.83** (0.73 ; 0.95) 0.006
Créatinine x 2	1.62 %	3.43 %	**0.58** (0.41 ; 0.82) 0.002
End-**S**tage **R**enal **D**isease	1.41 %	2.63 %	**0.82** (0.78 ; 0.86) <0.001

Sitticharoenchai et al. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019609

FA – MRC 5 dialyse et anticoagulation : RCTs ACO versus contrôle

RENAL AF	**154** pts ESRD/**HD** sur 760 prévus	**APIX 5** vs **AVK**	Pokorney et al. *Circulation* 2022.	
SAFE-D	**151** pts ESRD/**HD** étude pilote	**APIX 5** vs **AVK** vs **contrôle**	Harel et al. J Am Soc Nephrol 2024.	
AXADIA AFNET8	**97** pts ESRD/**HD** sur 220 prévus	**APIX 2.5** vs **AVK**	Reinecke et al. *Circulation* 2023.	
VALKYRIE	**132** pts ESRD/**HD** étude pilote	**RIVA 10** vs **AVK**	De Vriese et al J Am Soc Nephrol 2021.	
ADIDP2	**178** pts ESRD/**DP**	**APIX 2.5** vs **AVK** *ongoing* NCT06045858	Ficheux et al. *BMJ Open 2024*	

- **4 essais publiés – 534 pts** **> 25 méta-analyses publiées !!!**

FA et MRC 5D : 2 essais *pivot*

	RENAL-AF		AXADIA – AFNET8	
	Apixaban n=82	AVK n=72	Apixaban n=48	AVK n=49
âge	69 ans	68 ans	77 ans	77 ans
AVC + AIT	30 %	21 %	17 %	16 %
antiplaquettaire	39 %	47 %	34 %	33 %
Apix 2.5 mg / TTR	29 %	44 %	100 %	51 %
Hgie Maj	11 %	10 %	10.4 %	10.2 %
AVC + ES	3.0 %	3.3 %	0.0 %	2.0 %

Pokorney et al. *Circulation* 2022;146:1735-45.

Reinecke et al. *Circulation* 2023; 147:296-309.

FA et MRC 5D : SAFE-D

étude de faisabilité

AF sans indication formelle ACO ou sans CI formelle ACO

150 patients prévus : 50 / groupe

R

- **Apixaban 5 mg bid** (2.5 si <60 kg ou >80 ans)
- **Warfarine** INR 2 - 3
- **pas d'ACO**

26 semaines

C. principal : faisabilité

- recrutement < 2 ans / 150 pts – 28 centres
- >80 % des patients suivis → 26 semaines

C. secondaires

- TTR > 65 % + outcomes cliniques

ACO : anticoagulants oraux
TTR : time in therapeutic range

FA et MRC 5D : SAFE-D

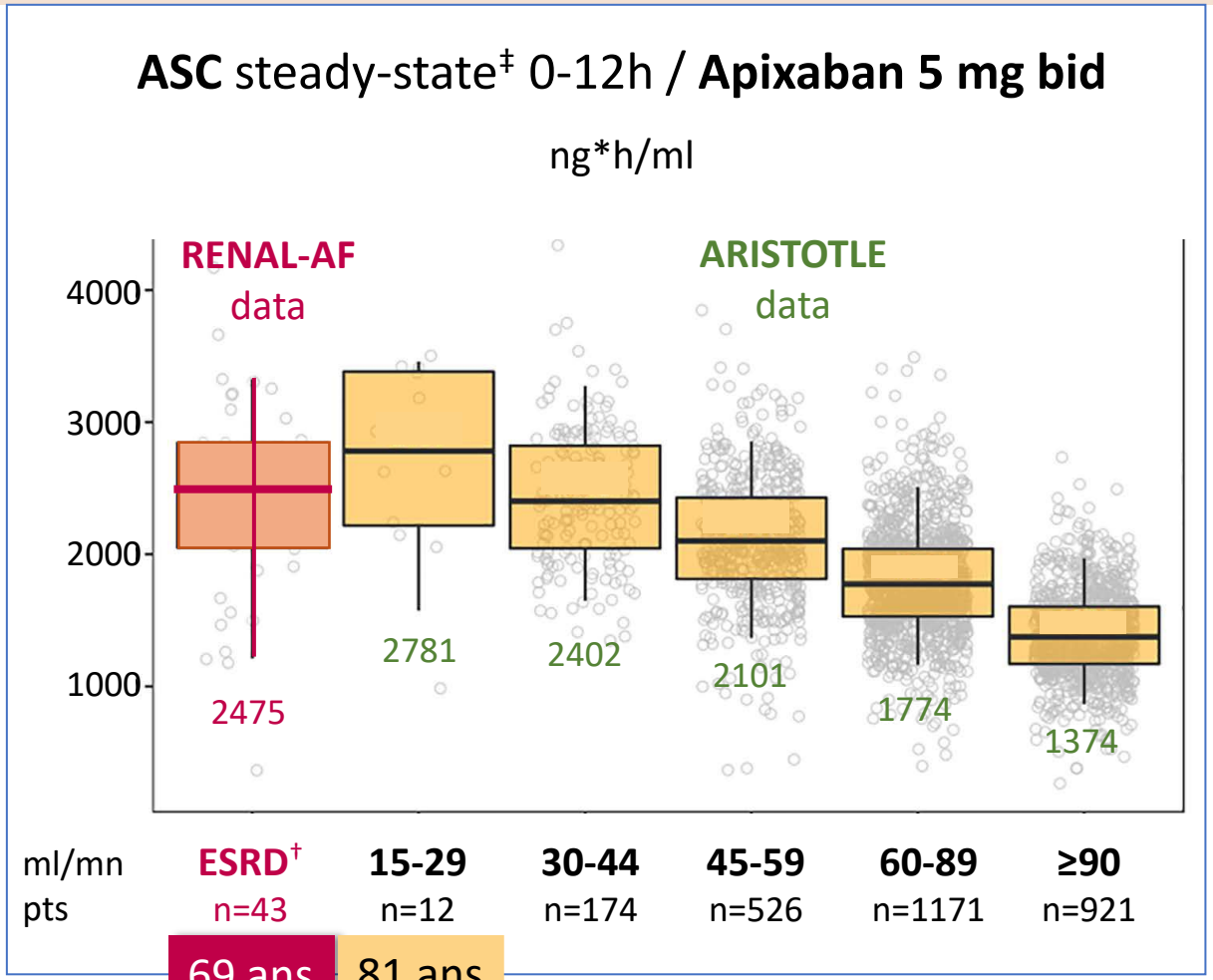
Etude SAFE-D	Apixaban n=51	Warfarine n=52	Contrôle n=48
Age (IQR)	**71** (65-79)	**72** (64-81)	**72** (67-78)
CHA_2DS_2-VASc	**4** (3-5)	**4** (3-5)	**4** (3-5)
Aspirine ou P2Y12-i	**36** %	**33** %	**48** %
• **Rx maintenu à 26 sem**	**92** %	**68** %	**87** %
• **TTR**	-	**58** %	**-**

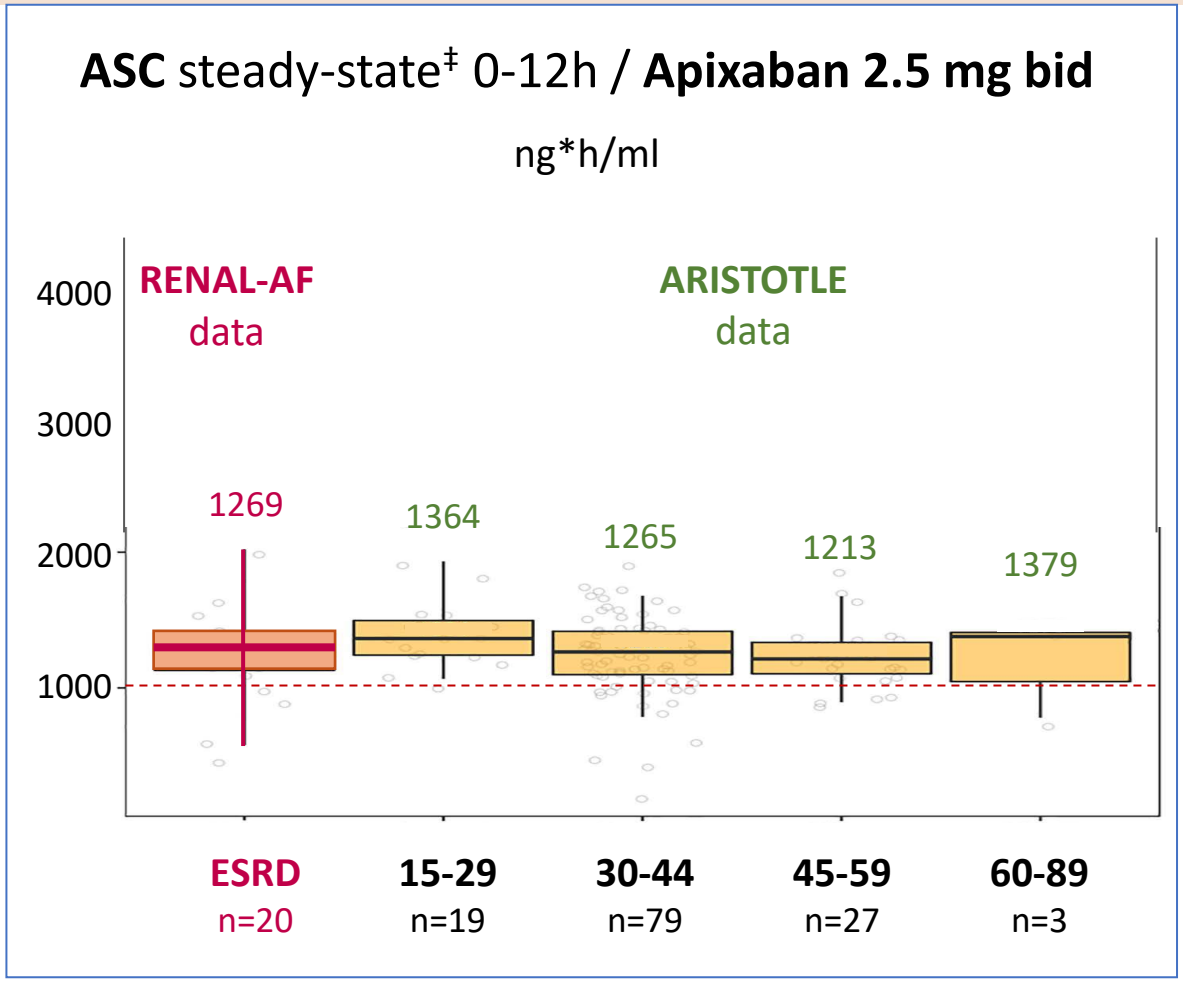
screening : 892 pts
→ 390 éligibles
→ **218** refus
→ **151** randomisés
en **30** mois / 2 ans

> 80% suivis à 26 sem
TTR > 65 %

Harel et al. J Am Soc Nephrol 2024.

Monitoring biologique de l'Apixaban si MRC ?





‡ aire sous la courbe à l'équilibre

† End-stage renal disease / dialyse

Stanifer et al. *Circulation* 2020;141:1384-92.

adapted from Pokorney et al. *Circulation* 2022;146:1735-45.

AOD et MRC 5/5D : discussions posologiques

- **AOD et Fibrillation atriale**

US

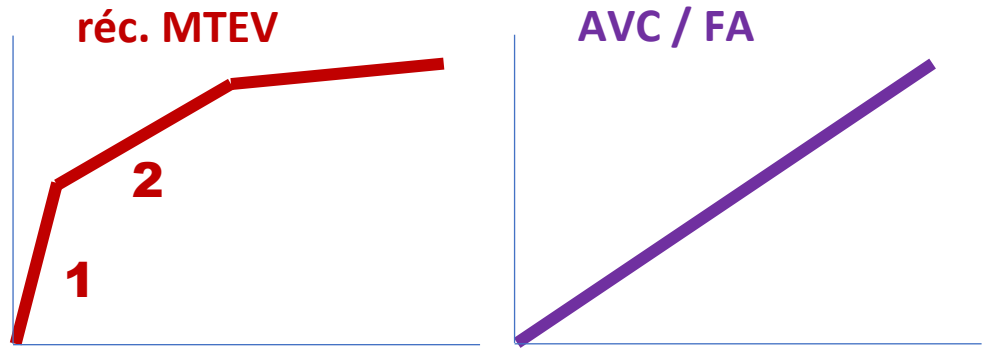
recos US apixaban	< 15 ml/mn	15 – 30 ml/mn	≥ 30 ml/mn
	5 mg bid ‡	2.5 mg bid	5 mg bid ‡

EU

recos UE apixaban	< 15 ml/mn	15 – 30 ml/mn	≥ 30 ml/mn
	2.5 mg bid	2.5 mg bid	5 mg bid ‡

- **AOD et MTEV**

1. **Doses d'attaque des AOD → J7-J21 ?**
2. **Doses pleines ou réduites des AOD → M3 ?**



‡ 2.5 mg si 2 FDR : >80 ans <60 kg >133 µmol/l

AOD ou héparine/AVK si MRC 3b / 4 : étude VERDICT

pts avec MTEV + ClCr[1] = **15 – 50** ml/mn

- **DXI** [2]
  - **apixaban** 10 mg bid / 7 jrs → 2.5 mg bid — 3mois
  - **rivaroxaban** 15 mg bid / 21 jrs → 20 mg od — 3 mois
- **HBPMou HNF – AVK** — 3 mois

200 pts inclus sur 800 prévus
/ refus consentement - COVID

	DXI [2]	Heparine AVK	sHR (IC95%)
âge (moy - sd)	**85** ans ± 10	**84** ans ± 8	
ClCr (moy - sd)	35 ml/mn ± 8	35 ml/mn ± 8	
• 15 - 30 ml/mn	**29 %**	**29%**	
Hgie maj. + Réc.	**7.7** %	**9.3** %	**0.87** (0.3 – 2.9) p non inf. =0.19
• **Hgie maj.**	**6.7** %	**6.2** %	**1.25** (0.3 – 4.9)
• **Récidive**	**1.0** %	**3.1** %	**0.25** (0.0 – 3.0)

1. Clairance Créat / Cockcroft-Gault
2. Direct Factor Xa Inhibitors

Mismetti et al. *ISTH Paris* 2026

Traitement de la MTEV si MRC 5D : Apixaban vs AVK

USRDS 2014-2018 : 11 565 pts **dialysés + MTEV** sous apixaban vs Warfarine

Age	**59 ans**
Obésité	57 %
IDM	54 %
P2Y12-i / ASA	21 %
atcd MTEV	38 %
atcd Hgie majeure	10 %
Cancer actif	20 %
Apixaban 5 mg bid	50 %

Caractéristiques idem des pts sous Apix 5 mg et 2.5 mg

Incidences à M6	Apixaban n=2302	Warfarine n=9263	HR IPTW‡ (IC95%)
Hgie majeure	10.3 %	13.7 %	**0.81** (0.70 – 0.94)
Récidive MTEV	6.6 %	6.3 %	**0.83** (0.69 – 1.002)

HR (IC95%)	Apix 5 mg bid / Warf 1150 / 9263	Apix 2.5 mg bid / Warf 933 / 9263
Hgie majeure	**0.76** (0.62 – 0.93)	**0.68** (0.54 – 0.85)
Récidive MTEV	**0.76** (0.58 – 0.98)	**0.81** (0.62 – 1.06)

‡ IPTW : inverse probability treatment weights

Ellenbogen et al. J Hosp Med 2022;17:809–18.

ESC guidelines 2026 : CVD et CKD

ESC European Society of Cardiology

European Heart Journal (2026) **00**, 1–102
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag098

ESC GUIDELINES

2026 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and chronic kidney disease, in collaboration with the European Renal Association (ERA)

ESC guidelines CKD. Damman et al. Eur Heart J 2026

ESC guidelines 2026 : MRC et anticoagulation

• **FA**	- DXI ‡ over AVK si MRC 4	**IIa B1**
	- apixaban2.5mg bid or AVK si MRC 5 (<15 ml/mn/1.73 m^2)	**IIb C**
	- DXI dose réduite over AVK si MRC 5D (dialyse)	**IIb C**
• **MTEV**	- DXI *instead of* HBPM/AVK si MRC 4	**IIb C**
	- apixaban 2.5 mg bid or AVK si MRC 5 (<15 ml/mn/1.73 m^2)	**IIb C**
	- DXI instead of HBPM/AVK si MRC 5D (dialysé)	**IIb C**

DXI : Direct factor Xa Inhibitors

ESC guidelines CKD. Damman et al. Eur Heart J 2026

Merci pour toutes ces années !!!