

Staffs de Médecine Polyvalente Nationaux

AOD

Inhibiteurs directs du facteur Xa

Inhibiteur direct du facteur IIa

Patrick Mismetti

CHU de St-Etienne

INSERM U1059 SAINBIOSE

FCRIN INNOVTE

GIHP

Disclosure : Bayer, BMS, Pfizer, Leo Pharma, Sanofi,

Germaine

- 78 ans 43 kg créat. = 100 μ mol/l Cockcroft-Gault = 28 ml/mn DFG_{Ge} (CKD-EPI) = 46 ml/mn

- Introduction anticoagulation à J5 ?
- AOD et 45 kg / DFG 28 ml/mn - 46 ml/mn ?
- Posologie optimale des AOD ?

Délai introduction AOD si AVC sur FA : early vs late

OPTIMAS : early / late AOD si AVC / FA ≤ 4 jours vs 7 -14 j par rapport début symptômes

OPTIMAS	Early n=1814	Late n=1807	
âge	77 ans (74 - 84)	78 ans (71 – 84)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc	5 (4-6)	5 (4-6)	
NIHSS 0-4/ 5-10 / 11-15	57 % / 28 % / 8 %	58 % / 28 % / 8 %	
Thrombolyse / thrombectomie	23 % / 7 %	21 % / 8 %	
C. Principal ‡ J90	3.3 %	3.3 %	p non inf = 0.0003
Hgie Maj EC J90	0.4 %	0.7 %	
HIC sympto. J90	0.6 %	0.7 %	
Récidive AVCIA J90	2.4 %	2.3 %	

‡ AVC/ES + AVC unknown + Hgie intra crânienne (HIC) sympto à J90

Germaine

- 78 ans 43 kg créat. = 100 μ mol/l Cockcroft-Gault = 28 ml/mn DFG_{Ge} (CKD-EPI) = 46 ml/mn

○ Introduction anticoagulation à J5 : OUI

○ AOD et 45 kg / DFG 28 ml/mn - 46 ml/mn ?

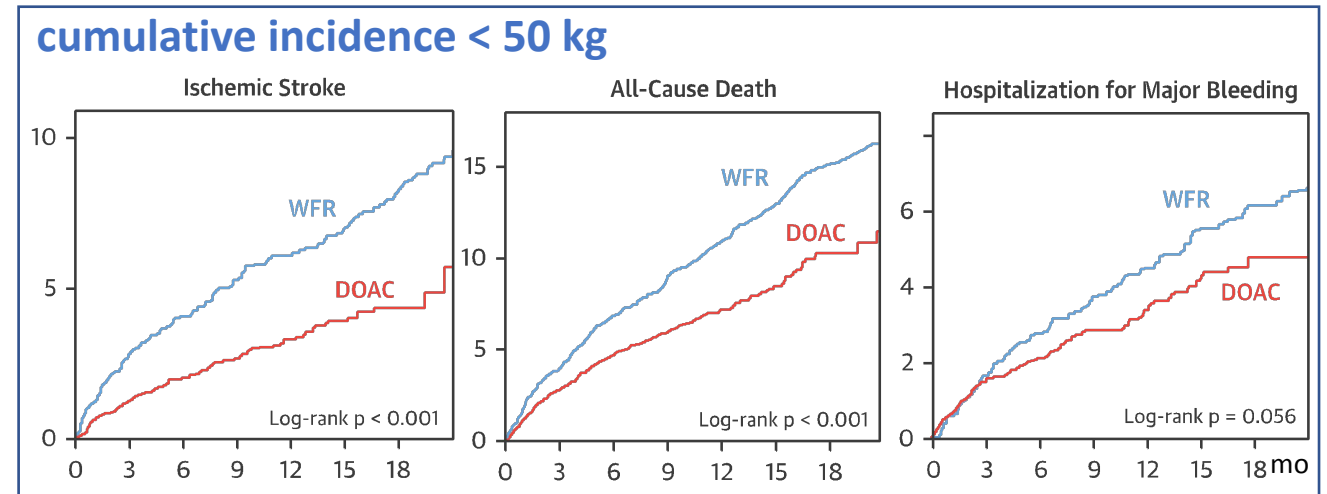
○ Posologie optimale des AOD
?

que sait-on des AOD si petit poids corporel ?

	AOD	Warfarine
N total < 60 kg	14 103	7 575
N post-matching PS	12 810	6 692
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3.92 ± 1.6	3.97 ± 1.8
≥ 75 ans	43 %	47 %
ClCr (ml/mn)	79 ± 23	79 ± 20
Dose réduite	60 %	-
< 50 kg	28 %	28 %

AOD utilisable chez les sujets de petit poids

Extremely Low Body Weight: < 50 kg		
Pooled Direct Oral Anticoagulant Versus Warfarin	p Value	
Ischemic Stroke	<0.001	
Intracranial Hemorrhage	0.002	
Hospitalization for GI Bleeding	0.724	
Hospitalization for Major Bleeding	0.047	
All-Cause Death	<0.001	
Composite Outcome	<0.001	



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%)
Événements 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			

□ **AOD *possiblement* plus efficace et aussi sûr que AVK pour DFG < 30 ml/mn**

Germaine

- 78 ans 43 kg créat. = 100 μ mol/l Cockcroft-Gault = 28 ml/mn DFG_{Ge} (CKD-EPI) = 46 ml/mn

○ Introduction anticoagulation à J5 : OUI

○ AOD et 45 kg / DFG 28 ml/mn - 46 ml/mn : OUI

○ Posologie optimale des AOD ?

Posologie optimale des AOD et Maladie Rénale Chronique (MRC)

AMM

- Apixaban 5 mg bid 2.5 mg bid si 2 FDR / <60 kg - > 80 ans – créat <133 μ mol/l
- Rivaroxaban 20 mg od 15 mg od mg si DFG <50 ml/mn
- **Non recommandés si DFG < 15 ml/mn**

Recos

- si DFG < 30 ml/mn
 - AOD raisonnable AHA ¹ grade IIb *FDA approval / apixaban*
 - prudence et 2.5 mg bid ESC ² et KDIGO ³

Germaine 5 mg bid pour AMM

2.5 mg bid pour ANSM ⁴ – ESC ² – KDIGO ³

Germaine

- 78 ans 43 kg créat. = 100 μ mol/l Cockcroft-Gault = 28 ml/mn DFG_{Ge} (CKD-EPI) = 46 ml/mn

- Introduction anticoagulation à J5 : OUI
- AOD et 45 kg / DFG 28 ml/mn - 46 ml/mn : OUI
- Posologie optimale des AOD : apixaban 2.5 mg bid

Gaston

- 76 ans 70 kg créat. = 115 $\mu\text{mol/l}$ Cockcroft-Gault = 45 ml/mn DFG_{Ge} (CKD-EPI) = 48 ml/mn
- **remplacement valvulaire aortique mécanique** il y a 6 mois
- Hospitalisé en MP après court séjour en MIR pour pp hypoxémiante - **sous HNF curative iv se**

- **Switch HNF iv se vers HBPM ?**
- **Passage aux AOD ?**

Gaston 2 Idem mais **remplacement valvulaire aortique biologique** il y a 6 mois

- **Switch HNF iv se vers HBPM ?**
- **Passage aux AOD ?**

HBPM ou HNF pour les valves

Méta-analyse bridging **HBPM vs HNF** : 6 études - 1366 pts avec proth. valv. card. et indication chirurgicale

	HBPM N=852	HNF N=514	RR HBPM vs HNF (IC95%)	p	I ²
Hgie majeure toutes chir.	9.3 %	10.1 %	0.94 (0.68 ; 1.30)	0.73	0 %
E. Thromboembolique	0.6 %	1.9 %	0.34 (0.12 ; 0.95)	0.04	0 %
Décès	0.6 %	1.4 %	0.52 (0.16 ; 1.66)	0.27	0 %

AOD et prothèses valvulaires cardiaques ?

Prothèse méca M + A

RE-ALIGN

Dabigatran vs AVK - 252 pts

inefficace et moins sûr

Eikelbomm et al. N Engl J Med 2013

Prothèse méca Aortique

PROACT-Xa

Apixaban vs AVK - 1 000 pts

arrêt pour inefficacité

Wang et al. NEJM Evid 2023

Valvulopathie rhum.

INVICTUS

Rivaroxaban vs AVK - 4 500 pts

inefficace

Connolly et al. N Engl J Med 2022

Bio-prothèses

RIVER

Rivaroxaban vs AVK – 1 005 pts

Guimares et al. N Engl J Med 2020

	AOD		AVK		HR (IC95%)
• AVC	0.6 %	vs	2.4 %		0.25 (0.07 ; 0.88)
• Hgie maj	1.4 %	vs	2.6 %		0.54 (0.21 ; 1.35)

Gaston

- 76 ans 70 kg créat. = 115 $\mu\text{mol/l}$ Cockcroft-Gault = 45 ml/mn DFG_e (CKD-EPI) = 48 ml/mn
- remplacement valvulaire **aortique mécanique** il y a 6 mois
- Hospitalisé en MP après court séjour en MIR pour pp hypoxémiante - **sous HNF curative iv se**

○ Switch HNF iv se vers HBPM OUI

○ Passage aux AOD NON

Gaston 2 Idem mais remplacement valvulaire aortique **biologique** il y a 6 mois

○ Switch HNF iv se vers HBPM OUI

○ Passage aux AOD OUI

Gertrude

- 70 ans 135 kg 1,70 m □ IMC = 46.7 kg/m² DFG_{Ge} (CKD-EPI) = 80 ml/mn
- FA permanente sur terrain HTA + DNID et atcd AIT (CHADS-VA ≥ 5)

- Anticoagulation par AOD ?

AOD si obésité et FA : dose standard sans monitoring

- Méta-analyses de registres + RCTs 17 études – 142 256 pts **poids > 120 kg et/ou IMC > 40 kg/m²**

AOD vs AVK si FA	événements	RR (IC95%)
	AVC /embols	0,69 (0,60 – 0,80)
	Hgie majeure	0,54 (0,41 – 0,70)

Elfar et al. BMC Cardiovasc Dis 2024;24:74

- Méta-analyse sur données individuelles de 4 RCTs (COMBINE-AF) 2 902 pts avec **IMC > 40 kg/m²**

AOD vs AVK si FA	événements	RR (IC95%)
	AVC /embols	0,92 (0,53 – 1,59)
	Hgie majeure	1,15 (0,83 – 1,60)

Patel et al. Circulation 2024;149:932-43.

AOD si obésité et MTEV : dose standard sans monitoring

US database depuis 2014... □ 115 119 VTE pts – 39% sous Apixaban / 61% sous Warfarine

	Non obèse n=112 044 (72%)	30-40 kg/m ² n=23 344 (15%)	> 40 kg/m ² n=19 751 (13%)
Réc. MTEV / AOD	4.6 %/an	5.2 %/an	5.3 %/an
Hgie majeure / AOD	4.0 %/an	4.8 %/an	4.5 %/an

Cohen et al. *J Clin Med* 2021;10:200.

Méta-analyse 8 études – 30 895 pts obèse **>120 kg et/ou >40 kg/m²** avec MTEV 41 % sous AOD

	AOD n=12 755	Hep/AVK n=18 140	OR (IC95%) I ²
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%

Park et al. *BMC Cardiovasc Disord* 2023;23:100.

Gertrude

- 70 ans 135 kg 1,70 m □ IMC = 46.7 kg/m² DFG_e (CKD-EPI) = 80 ml/mn
- FA permanente sur terrain HTA + DNID et atcd AIT (CHADS-VA ≥ 5)

○ Anticoagulation par AOD OUI

Gerlinda hospitalisée en MP à hier (vendredi) à 21 h via les aux urgences

- **70 ans 68 kg** DFG_{Ge} (CKD-EPI) = **70 ml/mn**
- **EP** sur angio-TDM avec VD/VG = 1 – troponine <LSN + **TVP suro-poplitée non provoquée**
- Hémoglobine = **10 g/dl** - atcd de gastrite sous IPP
- Votre attitude ce samedi matin devant cette EP de gravité intermédiaire faible ?

○ **Anticoagulation par AOD ?**

- **Quand ?**
- **Lequel de préférence ?**
- **Quelle posologie ?**

Gerlinda hospitalisée en MP à hier (vendredi) à 21 h via les aux urgences

- **70 ans 68 kg** DFG_{Ge} (CKD-EPI) = **70 ml/mn**
- **EP** sur angio-TDM avec VD/VG = 1 – troponine <LSN + **TVP suro-poplitée non provoquée**
- Hémoglobine = **10 g/dl** - atcd de gastrite sous IPP
- Votre attitude ce samedi matin devant cette EP de gravité intermédiaire faible ?

○ **Anticoagulation par AOD ?**

- **Quand :** à différer lundi ou mardi matin / gastroscopie
HBPM curative en attendant : demi-vie HBPM 4h versus 12 h / AOD
- **Lequel de préférence ?**
- **Quelle posologie ?**

DXI et traitement de la MTEV : étude COBRRA

Etude randomisée ouverte avec évaluation à l'aveugle des événements

- **apixaban** 10 mg bid / 7 jours puis 5 mg bid versus **rivaroxaban** 15 mg bid / 21 jours puis 20 mg od
- **CP** : hémorragie cliniquement relevante

	Apixaban n=1372	Rivaroxaban n=1388	OR (IC95%)	p
Hgie Clin. Relevante	3.0 %	6.0 %	0.44 (0.30 – 0.63)	<0.0001
Récidive sympto MTEV	1.0 %	1.0 %	1.00 (0.46 – 2.17)	ns
Mortalité	0.1 %	0.3 %	0.25 (0.03 – 2.25)	ns

Gerlinda hospitalisée en MP à hier (vendredi) à 21 h via les aux urgences

- **70 ans 68 kg** DFG_{Ge} (CKD-EPI) = **70 ml/mn**
- **EP** sur angio-TDM avec VD/VG = 1 – troponine <LSN + **TVP suro-poplitée non provoquée**
- Hb = **10 g/dl** - atcd de gastrite sous IPP
- Votre attitude ce samedi matin devant cette EP de gravité intermédiaire faible ?

○ **Anticoagulation par AOD ?**

- **Quand :** à différer lundi ou mardi matin / gastroscopie
HBPM curative en attendant : demi-vie HBPM 4h versus 12 h / AOD
- **Lequel de préférence :** apixaban de préférence / risque Hgique gastro-intestinal
- **Quelle posologie ?**

Gerlinda hospitalisée en MP à hier (vendredi) à 21 h via les aux urgences

- **70 ans 68 kg** DFG_e (CKD-EPI) = **70 ml/mn**
- **EP** sur angio-TDM avec VD/VG = 1 – troponine <LSN + **TVP suro-poplitée non provoquée**
- Hb = **10 g/dl** - atcd de gastrite sous IPP
- Votre attitude ce samedi matin devant cette EP de gravité intermédiaire faible ?

○ **Anticoagulation par AOD ?**

- **Quand :** à différer lundi ou mardi matin / gastroscopie
HBPM curative en attendant : demi-vie HBPM 4h versus 12 h / AOD
- **Lequel de préférence :** apixaban de préférence / risque Hgique gastro-intestinal
- **Quelle posologie :** 10 mg bid pendant 7 jours même si 48 à 72 heures d'HBPM
puis 5 mg bid pour 6 mois puis ...

Gustave

- 70 ans 76 kg 1,70 m DFG_e (CKD-EPI) = 50 ml/mn. Hémoglobine 13 g/dl
- EP de gravité intermédiaire faible + TVP distale
- ADK prostate métastatique sous antagoniste GnRH + enzalutamide depuis 5 mois

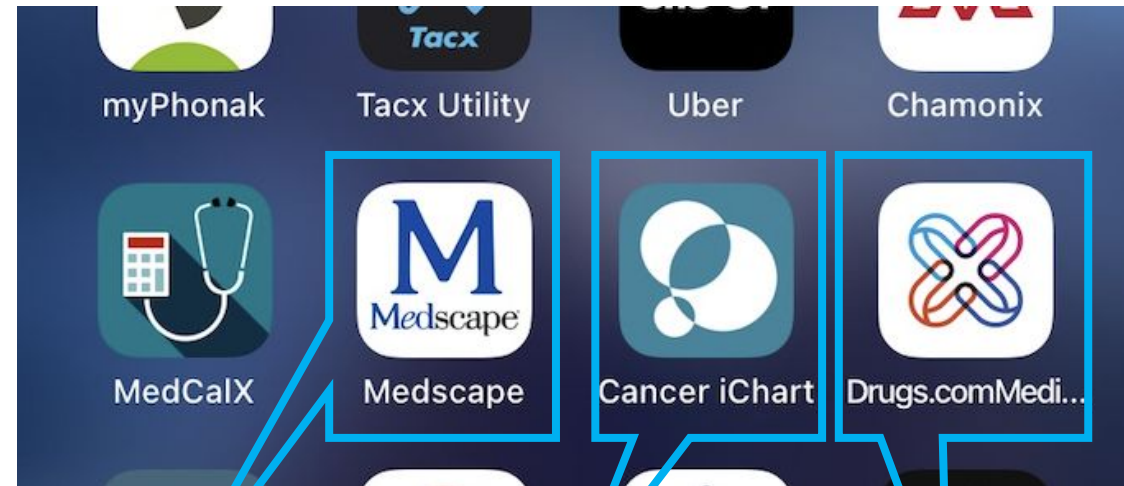
○ À J7 d'un traitement par HBPM

□ switch vers AOD ?

AOD et interaction médicamenteuse

capture écran mobile

AOD + enzalutamide
?



Medscape®

US

Privé

Free

mise à jour 2025

cancer lchart®

UK

Univ. Liverpool

Free

mise à jour 2025

Drugs.com

US

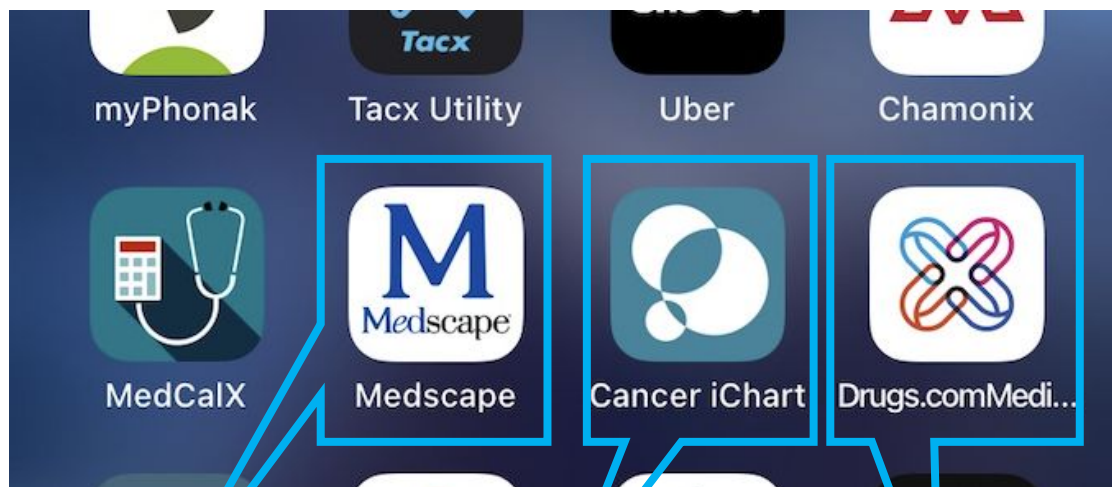
Privé

Free

mise à jour 2025

AOD et interaction médicamenteuse

capture écran mobile



Medscape®

US

Privé

Free

mise à jour 2025

cancer lchart®

UK

Univ. Liverpool

Free

mise à jour 2025

Drugs.com

US

Privé

Free

mise à jour 2025

Medscape®

< Interaction Checker

View Interactions Found

— enzalutamide

— apixaban

Drugs.com®

< > **Drugs.com®**
Know more. Be sure.

Interactions between your
drugs

Major apixaban ⇌ enzalutamide
Applies to: apixaban, enzalutamide

Cancer lchart®

< Back Results Restart

Do Not Coadminister

Enzalutamide

Apixaban

Gustave

- 70 ans 76 kg 1,70 m DFG_e (CKD-EPI) = 50 ml/mn. Hémoglobine 13 g/dl
- EP de gravité intermédiaire faible + TVP distale
- ADK prostate métastatique sous antagoniste GnRH + enzalutamide depuis 5 mois

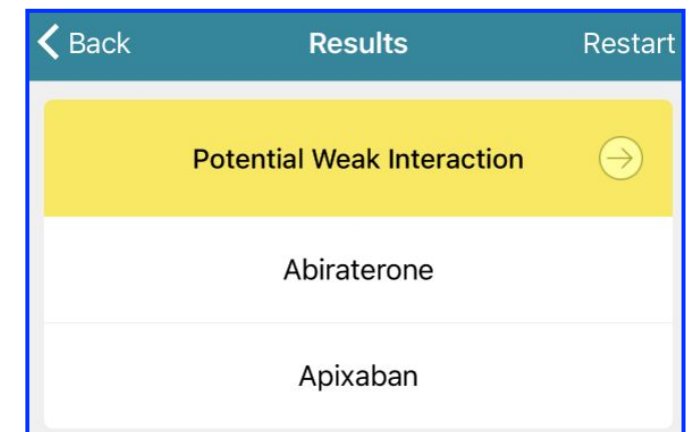
○ À J7 d'un traitement par HBPM

☐ switch vers AOD ?

NON ☐ poursuite HBPM

discussion alternative *anticancéreuse*

Cancer Ichart®



Gustave

- 70 ans 76 kg 1,70 m DFG_e (CKD-EPI) = 50 ml/mn. Hémoglobine 13 g/dl
- EP de gravité intermédiaire faible + TVP distale
- ADK prostate métastatique sous antagoniste GnRH + enzalutamide depuis 5 mois

○ À J7 d'un traitement par HBPM

☐ switch vers AOD : OUI si alternative anticancéreuse

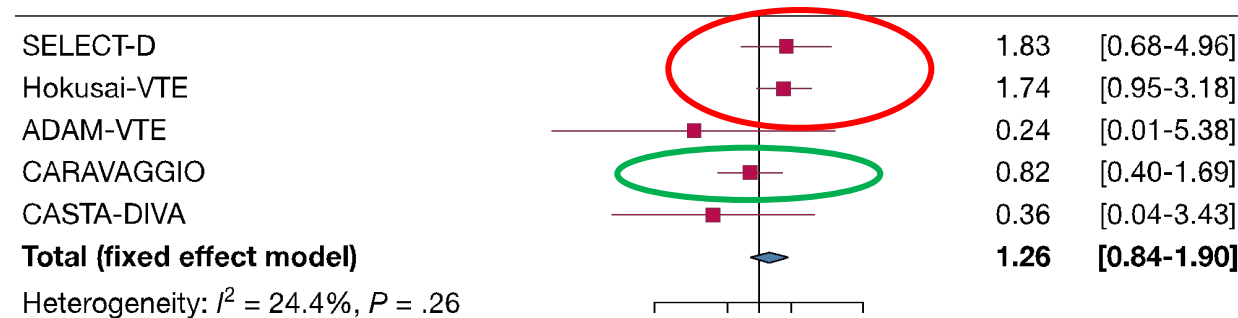
☐ lequel ?

Traitement des CAT[†] : AOD versus HBPM prolongée

Méta-analyses AOD vs HBPM prolongées : 5 études

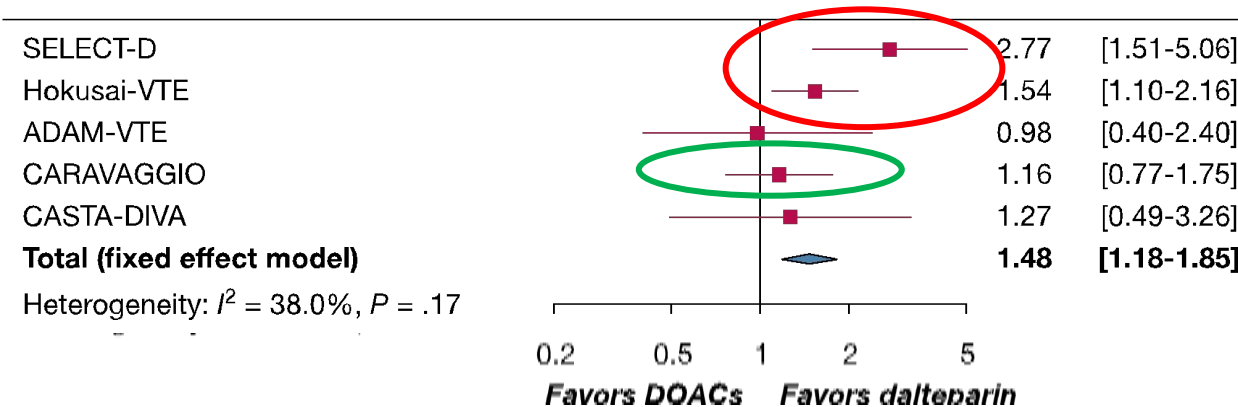
récursive **HR = 0.63 (0.47 – 0.86)** Hgie majeure **HR = 1.26 (0.84 – 1.90)** Hgie CRNM[‡] **HR = 1.48 (1.18 – 1.85)**

- Hgie majeure



Rivaroxaban
 Edoxaban
 Apixaban

- Hgie CRNM[‡]



[†] Cancer-Associated Thrombosis

[‡] Clinically Relevant Non Major

Traitement des CAT : population générale

French guidelines for the treatment of CAT – 2023 update *endorsed by INNOVTE & SPLF*

Isabelle Mahé^{a,*}, Guy Meyer^b, Philippe Girard^c, Laurent Bertoletti^d, Silvy Laporte^e,
Francis Couturaud^f, Patrick Mismetti^d, Olivier Sanchez^g, for the Best Practice Guidelines for
VTE Management Working Group

- **treatment for at least 6 months following the diagnosis of CAT** **1+**
- **Low-Molecular-weight heparins (LMWH) with no switch to VKA** **1+**
- **Apixaban** **1+**
- **Rivaroxaban alternatively except in case of digestive or urogenital,** **2+**

Gustave

- 70 ans 76 kg 1,70 m DFG_e (CKD-EPI) = 50 ml/mn. Hémoglobine 13 g/dl
- EP de gravité intermédiaire faible + TVP distale
- ADK prostate métastatique sous antagoniste GnRH + enzalutamide depuis 5 mois

○ À J7 d'un traitement par HBPM

☐ **switch vers AOD :** OUI si alternative anticancéreuse

☐ **lequel :** apixaban de préférence

Gérardine

- 70 ans 76 kg 1,70 m DFG_{Ge} (CKD-EPI) = 50 ml/mn.
- **EP de gravité intermédiaire faible + TVP distale**
- Atcd de comitialité sous carbamazépine

○ **Anticoagulation par AOD ?**

Gérardine

- 70 ans 76 kg 1,70 m DFG_e (CKD-EPI) = 50 ml/mn.
- EP de gravité intermédiaire faible + TVP distale
- Atcd de comitialité sous carbamazépine

○ Anticoagulation par AOD : NON ou OUI si alternative anti-épileptique

Drugs.com®



Interactions between your drugs

Major carBAMazepine ⇌ apixaban
Applies to: carbamazepine, apixaban

4 questions en pratique en dehors du cancer

- staphylocoque *rifampicine*
- HIV *ritonavir ...*
- mycose *azolés*
- épilepsie *CBZ - barbituriques*