

L'art de l'anticoagulation en néphrologie : Où en sommes-nous? Où allons-nous?

RYAN KERZNER, B.SC., B.PHARM., M.SC.

PHARMACIEN EN THROMBOSE

HÔPITAL GÉNÉRAL JUIF

3 OCTOBRE, 2025



Divulgations

Honoraires de conférencier: Valeo Pharma, Pfizer

Subventions de recherche: Aucunes

Commandites: Aucunes

Actions de compagnies pharmaceutiques: Aucunes

Objectifs

- Présenter l'état actuel de l'anticoagulation chez les patients atteints de l'insuffisance rénale chronique.
- Explorer les limites des connaissances actuelles et les complexités liées à l'utilisation des AOD, notamment en insuffisance rénale avancée.
- Introduire les inhibiteurs du facteur XI comme nouvelle classe thérapeutique prometteuse en anticoagulation, avec un potentiel de réduction du risque hémorragique, en mettant l'accent sur leur pertinence chez les patients insuffisants rénaux.

Les Anticoagulants en Insuffisance Rénale Chronique

OÙ EN SOMMES-NOUS?

Cas Patient

Homme de 67 ans

Rx: Apixaban 2.5mg BID pour FA *de novo* avec nouvel AVC

Antécédents: IRCT (dialysé), hypertension, diabète, anémie

Poids: 83kg

Médicaments: amlodipine, bisoprolol, clonidine, insuline, calcium, vitamine d, calcitriol, sevelamer, epoetin alfa, fer IV

Pouvons-nous utiliser un AOD pour un patient dialysé ?

Insuffisance Rénale Chronique

Stade	1	2	3a	3b	4	5
Catégorie DFGe	Normale ou augmentée	Diminution légère	Diminution légère à modérée	Diminution modérée à sévère	Diminution sévère	Insuffisance rénale chronique terminale
DFGe (mL/min/1.73m ²)	≥ 90	60-89	45-59	30-44	15-29	< 15

DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé

IRC et Risque FA & TEV

↑ Risque FA

- ~2x risque DFG < 60
- ~20x risque IRCT

IRC:

- ↑ âge et maladie CV
- ↑ taille OG & VG
- ↑ inflammation
- ↑ Activation du SRAA
- Altération du métabolisme minéral (P)
- Altération de la structure cardiaque, de la fonction endothéliale et de la calcification vasculaire

↑ Risque de TEV

IRC: état d'hypercoagulabilité

- Inflammation systémique
- Stress oxydatif
- ↑ Activation du SRAA
- Malnutrition
- Anémie
- Microalbuminurie
- Hyperhomocystéinémie
- Hyperparathyroïdie
- Altération du métabolisme osseux et minéral
- Profil altéré des isoformes d'apolipoprotéine
- Hyperréactivité plaquettaire

IRCT: insuffisance rénale chronique terminale; CV: cardiovasculaire; OG: oreillette gauche;
VG: ventricule gauche; SRAA: système rénine angiotensine aldostérone; P: phosphore

Aursulesei V, et al. (2019)
Bansal N, et al. (2014)
Wing S, et al (2024)

IRC et Risque Hémorragique

- ↓ Agrégation et adhésion plaquettaires
- L'état pro-hémorragique est potentialisé
 - Anémie liée à l'IRC
 - Facteurs iatrogènes extrinsèques (AINS, antithrombotiques, antibiotiques, procédures invasives, méthodes de dialyse)
 - lésions GI

AOD – Pharmacocinétique

	Dabigatran Etexilate (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Substrat P-gp	Oui	Oui	Oui	Oui
Métabolisme	Conjugation via glucoronidation (mineur)	Métabolisme hépatique (67%) CYP 3A4 CYP 2J2	Métabolisme hépatique (25%) CYP 3A4 (principalement)	Peu métabolisé (< 10%)
Élimination	-Principalement inchangé dans l'urine (85 %) -Fécale (6%)	-Inchangé dans les urines (33%) -Métabolites dans l'urine (33 %) -Fécale (33%)	-Principalement fécale -Rénale (27%)	-Inchangé dans les urines (50%) -Fécale (50%)

Eliquis. monographie; Pradaxa. monographie; Lixiana. Monographie .Xarelto. Product monographie.

Recommandations Posologiques - FA

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Dose Régulière	5mg BID	150mg BID	60mg DIE	20mg DIE
Dose Réduite	2.5mg BID	110mg BID	30mg DIE	15mg DIE
Indication pour dose ↓	2 des 3: -âge ≥ 80 -Pd ≤ 60 kg -Créat ≥ 133 µmol/L	âge ≥ 80 ou âge ≥ 75 avec ≥ 1 facteur de risque de saignement (incluant ClCr 30-50 mL/min)	1 critère: -ClCr 15-50 mL/min - Pd ≤ 60 kg - Inhibiteur puissant P-gp	ClCr 15-49 mL/min
ClCr < 30	Pas de recommandations de dose si ClCr 15-24. Non-recommandé < 15	Contrindiqué si ClCr < 30	Pas recommandé si ClCr < 15	ClCr 15-30: Utiliser avec prudence

Eliquis. monographie; Pradaxa. monographie; Lixiana. Monographie .Xarelto. Product monographie.

Recommandations Posologiques – TEV Aiguë

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Dose Régulière	10mg BID x 7 jours, puis 5mg BID	150mg BID	60mg DIE	15mg BID x 21 jours, puis 20mg DIE
Dose Réduite	-	110mg BID	30mg DIE	-
Indication pour dose ↓	-	âge ≥ 80 or âge ≥ 75 avec ≥ 1 facteur de risque de saignement (incluant ClCr 30-50 mL/min)	1 critère: -ClCr 15-50 mL/min - Pd ≤ 60 kg - Inhibiteur puissant P-gp	-
ClCr < 30	-ClCr 15-30: Utiliser avec prudence (↑ risqué de saignement) -ClCr < 15: Non recommandé	Contrindiqué si ClCr < 30	Non recommandé si ClCr < 15	ClCr 15-30: Utiliser avec prudence

Anticoagulants en IRCT pour la FA

Devrons-nous anticoaguler ?

- Exclues des essais cliniques; limitations des études observationnelles
- ↑ Risque de saignement (incl. AVC hémorragique)
- Pertinence de la classification de FA?
 - Paroxystique, persistant, permanent
- FA: vrai prédicteur d'AVC en HD?
 - CHADS2, CHADS-VASc, CHADS-65 --> Applicable?
 - Scores de saignement?
- Interactions médicamenteuses
- Meta-analyse: Warfarine vs aucun anticoagulant
 - Incidence d'AVC ischémique était semblable : HR 0,96 (IC à 95 % : 0,82–1,13)
 - Warfarine: ↑ saignements majeurs : HR 1,46 (IC à 95 % : 1,05–2,04)

Antagonistes de la Vitamine K en IRC

ROGULA ET AL. (2022)

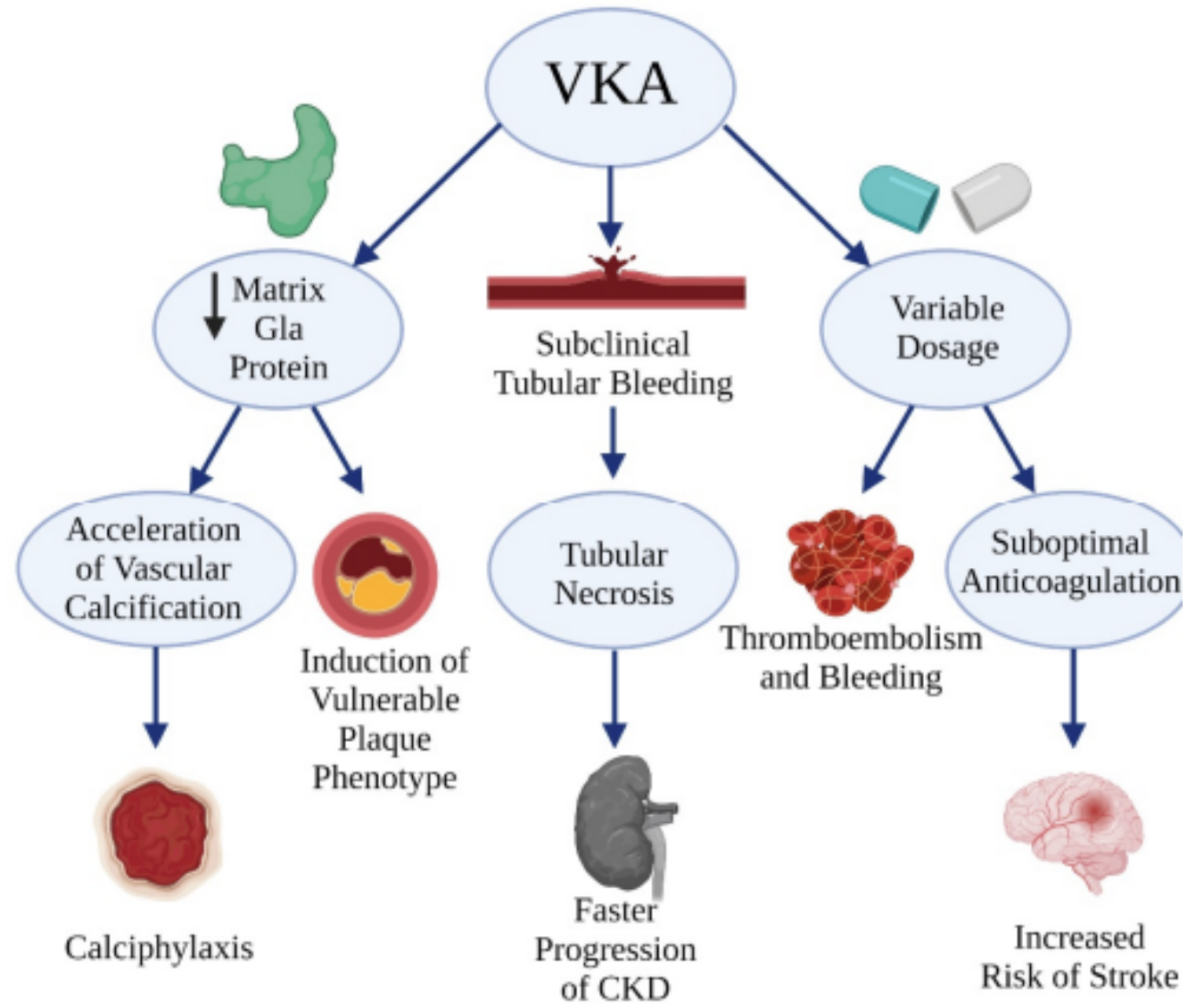


Figure 2. Disadvantages of treatment with vitamin K antagonists in chronic kidney disease (CI



Études Cliniques – $\text{ClCr} < 30\text{mL/min}$

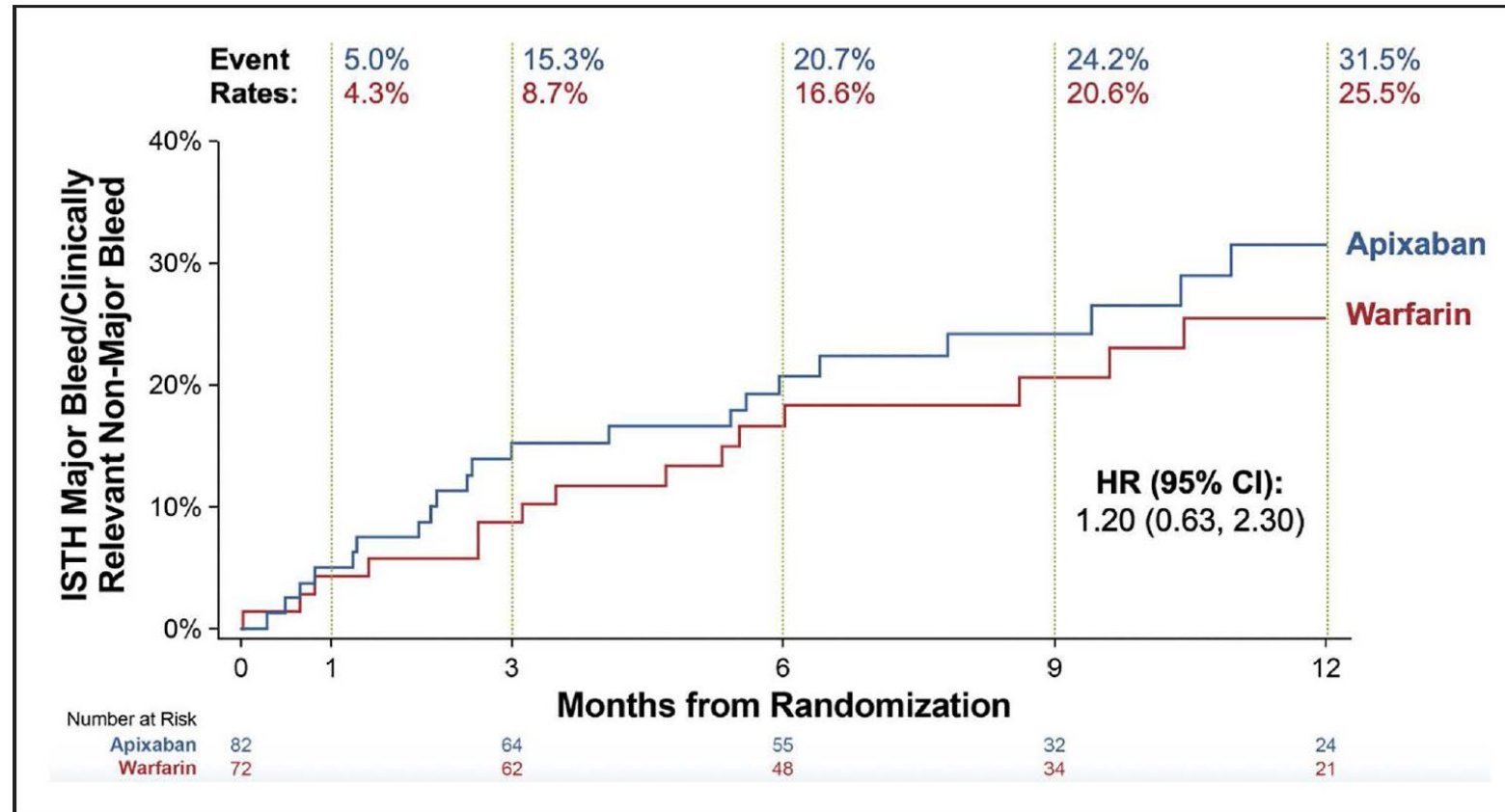
Études Observationnelles

- Beaucoup de publications comparant AOD et Warfarine
 - Efficacité similaire
 - Tendance à diminuer les saignements vs Warfarine
- Limites importantes
 - Bias +++
 - Souvent mélange d'AOD comme groupe comparateur
 - DFG/ClCr moyens non-rapportés
 - Stade 5 souvent exclus

RENAL-AF

- Essai clinique prospective, randomisée, ouverte (2022)
 - 760 patients avec IRCT (HD) avec FA
 - Warfarine (RNI 2-3) vs Apixaban 5mg BID (ou 2.5mg si âge ≥ 80 ou poids ≤ 60 kg)
 - TTR Warfarine 44%
 - Étude arrêtée prématurément (défis de recrutement) → 154 patients
 - Issue primaire: Saignement (majeur & CRNMB) - Apixaban vs. warfarine: 31.5% vs. 25.5% ($p > 0.05$)
 - AVC: 2.4% (Apix) vs. 2.8% (Warf)
- Conclusion: Pas de différences a/n saignement/AVC (mais, sans puissance stat.)

RENAL-AF

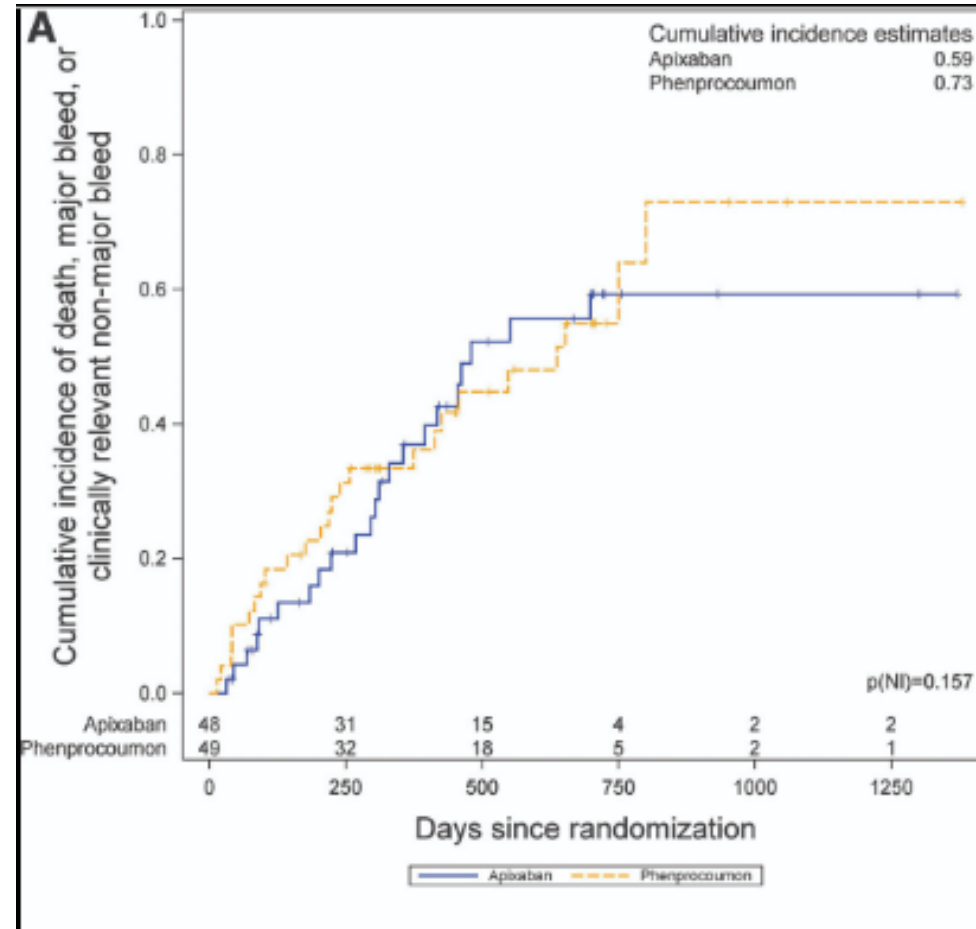


Pokorney SD. (2022)

AXADIA-AFNET 8

- Essai clinique prospective, randomisée, ouverte (2023)
 - 222 patients avec IRCT (HD) avec FA
 - Phenprocoumon (RNI 2-3) vs Apixaban 2.5mg BID
 - TTR Phenprocoumon 51%
 - Étude arrêtée prématurément (défis de recrutement) --> 97 patients
 - Issue primaire: Mortalité & Saignement (majeur & CRNMB) - Apixaban vs. Phenprocoumon: 45.8% vs. 55% ($p > 0.05$)
 - AVC: 0% (Apix) vs. 2% (Warf)
- > Conclusion: Pas de différences a/n saignement (mais, sans puissance stat.)

AXADIA-AFNET 8



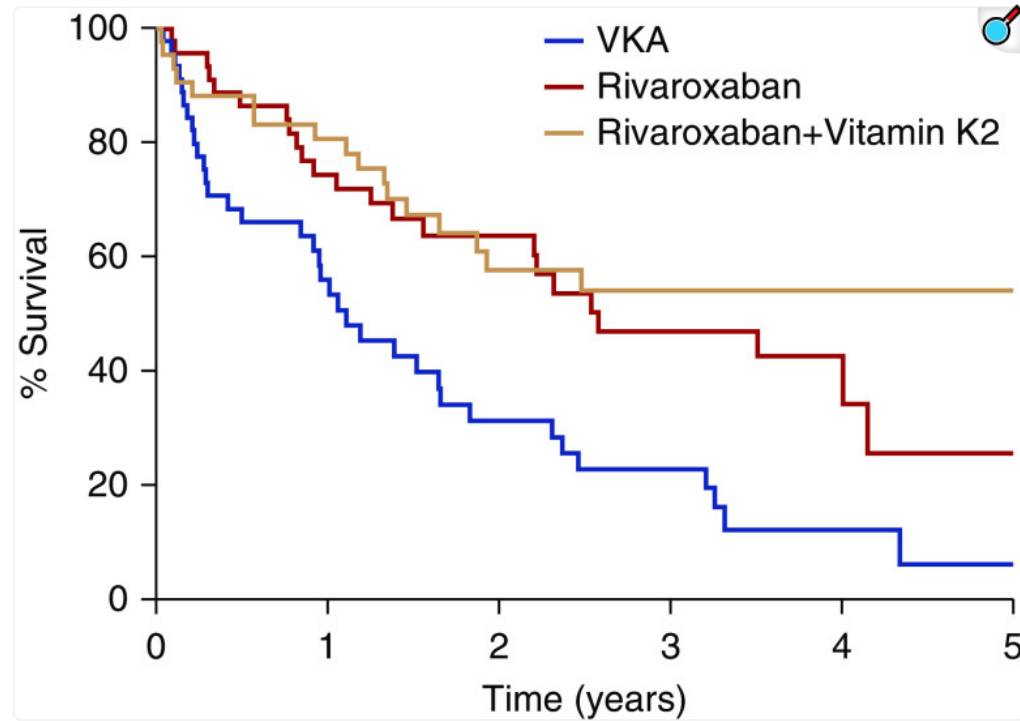
Reinecke et al (2023)

Valkyrie

- Initialement conçu pour évaluer l'effet du statut en vitamine K sur la progression de la calcification vasculaire
 - Essai clinique prospective, randomisée, ouverte (2021)
 - 132 patients avec IRCT (HD) avec FA
 - AVK vs Rivaroxaban 10mg DIE vs Rivaroxaban 10mg + Vit K
 - TTR AVK 48%
 - Issue primaire combinée: maladies CV mortelles et AVC non mortels, événements cardiaques et autres événements vasculaires
 - AVK: 79.5%
 - Rivaroxaban 10mg: 50%
 - Rivaroxaban 10mg + Vit K: 40%
- Le HR ajusté au risque concurrent était de 0,37 (IC à 95 % : 0,24–0,58).
(2 grps de Rivaroxaban vs AVK)
- Épisodes hémorragiques majeurs et potentiellement mortels : HR de 0,44 (IC à 95 % : 0,23–0,85)

De Vriese et al. (2021)

Valkyrie



Kaplan-Meier curve for the primary end point. Survival free of fatal and nonfatal cardiovascular events in the VKA (blue line), rivaroxaban (red line), and rivaroxaban and vitamin K2 (orange line) groups.

De Vriese et al. (2021)

SAFE-D

- Objectif: déterminer la faisabilité d'effectuer un essai définitif à grande échelle pour établir la stratégie d'anticoagulation optimale chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire recevant une dialyse.
 - recrutement de la population cible dans les 2 ans suivant le début de l'essai
 - rétention de > 80 % des patients randomisés dans leurs groupes de traitement attribués à 26 semaines
- Essai pilote randomisé contrôlé en groupes parallèles, ouvert, à répartition cachée (Canada & Australie)
- Warfarine (RNI 2-3) vs Apixaban 5mg BID (ou 2.5mg si âge $\geq$ 80 ou poids $\leq$ 60kg OU si médecin traitant voulait la dose ↓) vs RIEN
- 151 patients

SAFE-D

- Faisabilité:

- L'essai a été complété, le recrutement s'étant terminé dans 30 mois (un peu au-delà des deux ans prévus).
- Au moins 83 % des patients randomisés ont terminé la période d'étude de 26 semaines, ce qui témoigne d'une bonne observance.
- Warfarine: temps dans l'index thérapeutique: 58%

- Résultats cliniques

- 1 AVC hémorragique (groupe sans anticoagulation)
- Tout saignement: Apixaban (16%); Warfarine (23%); Aucun (12%)
- Décès: Apixaban (4%); Warfarine (17%); Aucun (8%)

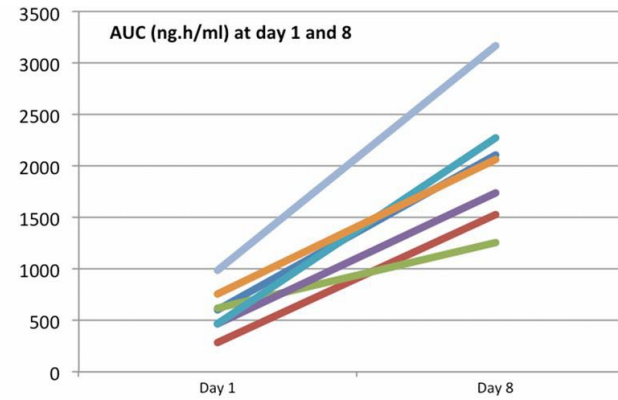
Essais cliniques à venir

Essai clinique	Population	# de patients	Anticoagulants	Issues primaires	Prévu pour:
DANWARD	Patients dialysés	717	Warfarine vs rien	Efficacité: taux d'AVC Sécurité: saignement majeur	Juillet 2027
SACK	IRC Stade 5 (avec ou sans HD)	1400	Apixaban 2.5mg BID vs rien	Efficacité: AVC ischémique ou embolie systémique Sécurité: Hémorragie intracrânienne et hémorragie mortelle	Décembre 2028
VISIONAIRE	IRC Stade 5 (avec ou sans dialyse)	1500	Edoxaban 30mg vs Warfarine vs rien	Efficacité: AVC ou embolie systémique Sécurité: Tous saignement	Décembre 2026

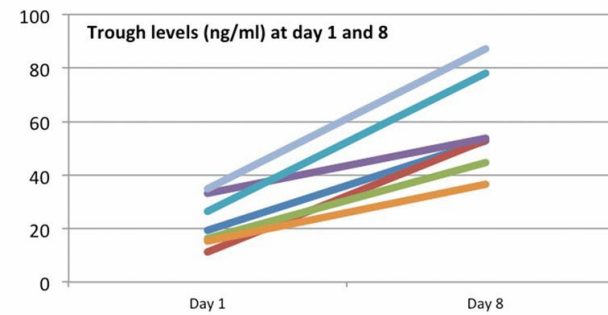
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03862859>; <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05679024>; <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06402851>

Paramètres PK de l'apixaban avec la dose de 2,5 mg BID les jours 1 et 8, montrant une accumulation significative du médicament.

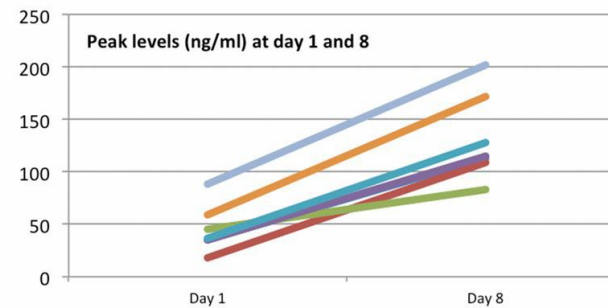
ASC



Creux

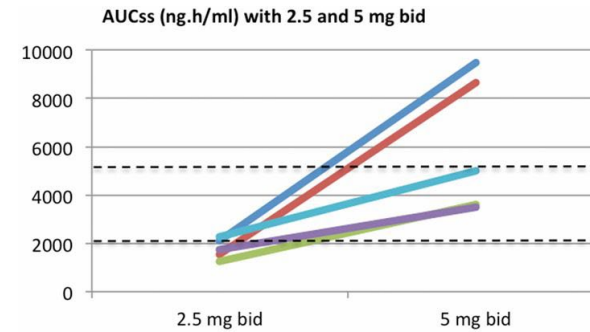


Pics

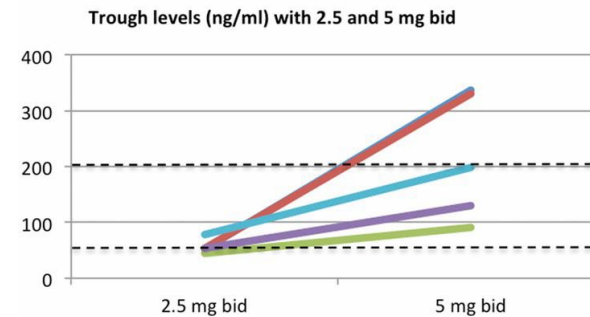


Comparaison des paramètres PK à l'état d'équilibre (c'est-à-dire après 8 jours d'administration d'apixaban) obtenus avec la dose réduite (2,5 mg BID) et avec la dose standard (5 mg BID) d'apixaban.

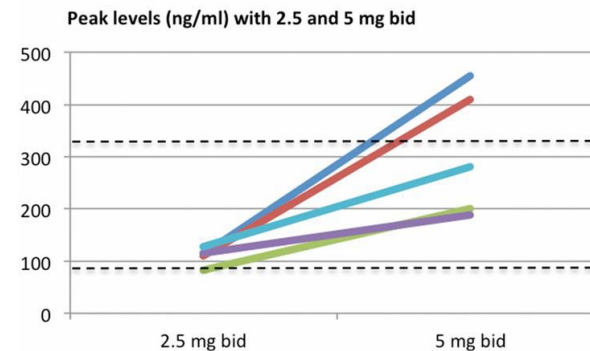
ASC



Creux



PIC



Thomas A. Mavrakanas et al. JASN 2017;28:2241-2248

RENAL-AF (Analyse PK)

- Apixaban 5mg BID
 - l'ASC médiane à l'état d'équilibre
 - RENAL-AF : 2,475 ng/mL.h
 - ARISTOTLE : 1,374 ng/mL.h
- Apixaban 2.5mg BID
 - l'ASC médiane à l'état d'équilibre
 - RENAL-AF : 1,269 ng/mL.h
 - ARISTOTLE (dose de 5mg BID) : 1,374 ng/mL.h

Lignes Directrices/Sociétés Savantes - FA

Organisation	Recommendations
CCS (2020)	• IRC Stade 4 (DFG 15-30 mL/min): nous suggérons que ces patients reçoivent un traitement antithrombotique tel que déterminé par « l'algorithme CCS » • IRC Stade 5 (DFG < 15mL/min et/ou dialysé): nous suggérons que ces patients ne reçoivent pas systématiquement un traitement antithrombotique pour la prévention des AVC dans la FA
ACC/AHA (2023)	• Pour les patients atteints de FA présentant un risque élevé d'AVC et une IRC de stade 4, un traitement par warfarine ou des doses recommandées d'AOD est raisonnable pour réduire le risque d'AVC. • Pour les patients atteints de FA présentant un risque élevé d'AVC et qui sont atteints d'IRC en phase terminale (ClCr < 15 mL/min) ou sont sous dialyse, il pourrait être raisonnable de prescrire de la warfarine (INR 2,0-3,0) ou une dose d'apixaban fondée sur des données probantes comme anticoagulant oral afin de réduire le risque d'AVC

Andrade JG et al. (2020); Jaglar JA et al. (2023)

Retour au Cas Patient

Homme de 67 ans

Rx: Apixaban 2.5mg BID pour FA *de novo* avec nouvel AVC

Poids: 83kg

Antécédents: IRCT (dialysé), hypertension, diabète, anémie

Médicaments: amlodipine, bisoprolol, clonidine, insuline, calcium, vitamine d, calcitriol, sevelamer, epoetin alfa, fer IV

Pouvons-nous utiliser un AOD pour un patient dialysé
et quelle dose ?

Retour au Cas Patient – avec des changements

Homme de 79 ans

Rx: Apixaban 2.5mg BID pour FA *de novo* avec nouve  IVC, Paroxystique

Poids: 62kg

Antécédents: IRCT (dialysé), hypertension, dia  te, anémie

Médicaments: amlodipine, bisoprolol, clonidine, ins  ne, calcium, vitamine d, calcitriol, sevelamer, epoetin alfa, fer IV, diltiazem, Citalopram

Pouvons-nous utiliser un AOD pour un patient dialysé et quelle dose ?

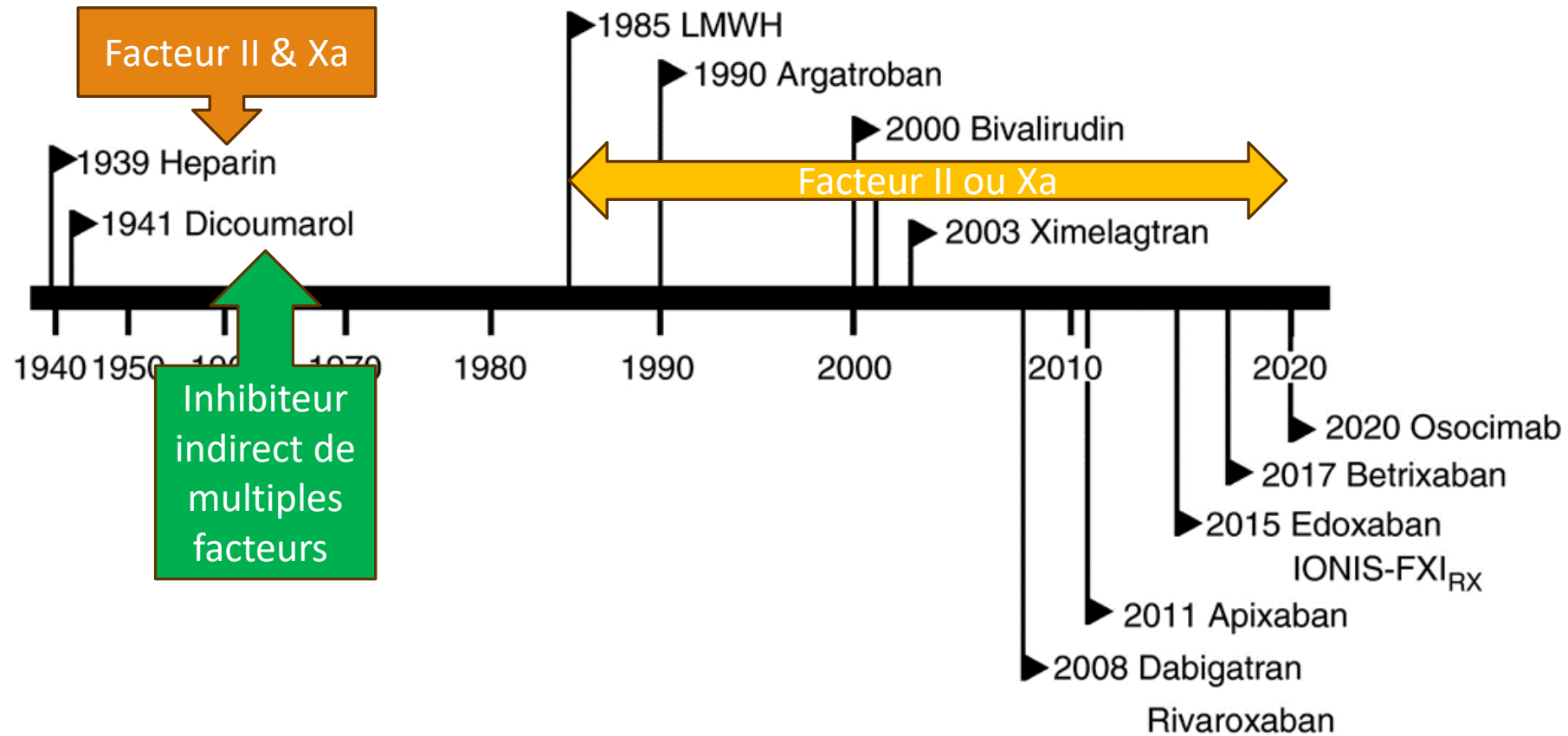
Conclusion

- IRC ↑ risque de FA et TEV
- IRC ↑ risque de saignement
- Populations peu étudiées (études de cohortes ++)...essais cliniques en cours
- IRC Stade 4-5: données supportent de considérer à utiliser les AOD, surtout apixaban (FA)
- Individualiser les traitements
- Atténuer les risques
- Impliquer les patients dans la décision

Les Anticoagulants en Insuffisance Rénale Chronique – Inhibiteurs FXI

OÙ ALLONS-NOUS?

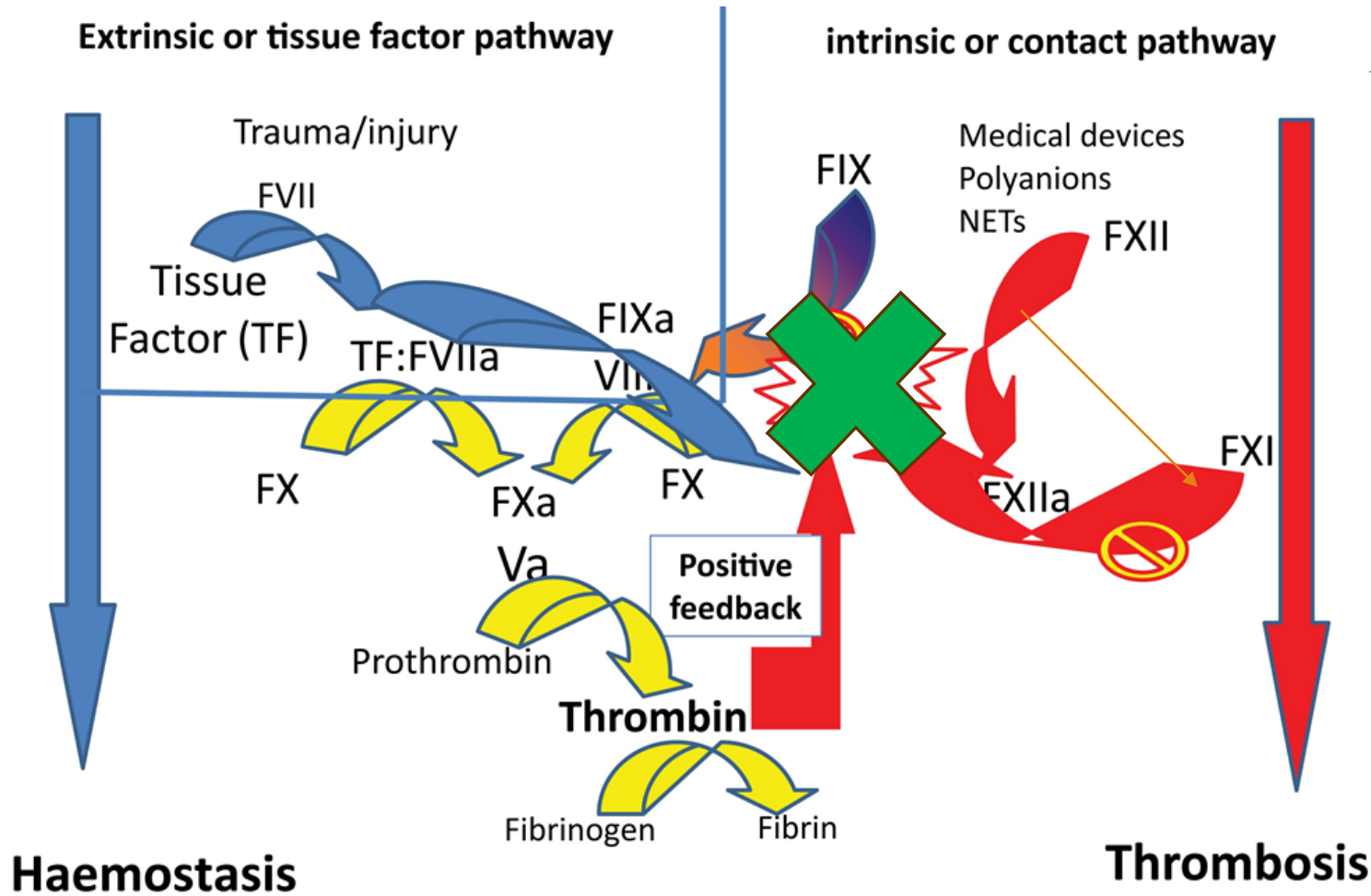
L'histoire de l'Anticoagulation



Anticoagulant idéal ?

- Efficace
 - Fonctionne pour toutes les indications
 - Systèmes veineux et artériels
 - ↓ coagulation induite par les dispositifs médicaux
- Minimiser le risque de saignement
 - Sous-utilisation/utilisation inappropriée
- PO
 - Pas pour tout le monde!
- ↓ Fréquence d'administration
- Non affecté par les dysfonctionnements rénaux/hépatiques
- Aucune surveillance/effet prévisible
- Aucune interaction médicamenteuse
- Aucune interaction alimentaire

Cascade de Coagulation



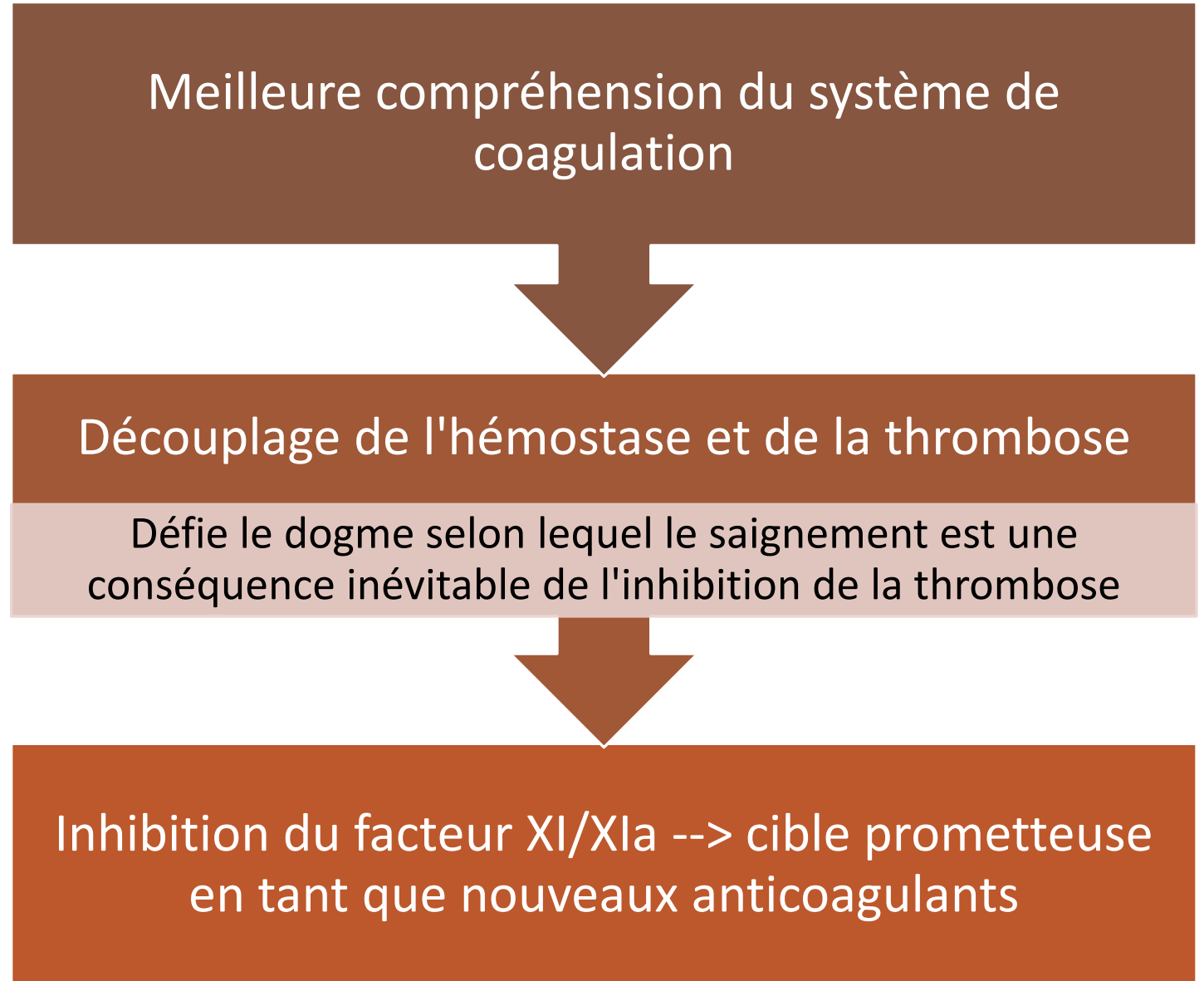
Voie intrinsèque

- Stabilisation du thrombus
- Expansion du thrombus
- « Thrombose pathologique »
- Activation
 - ↓ concentration de TF
 - Rupture de plaques d'athérosclérose
 - Corps étranger
 - Inflammation
 - Infection
 - Stase, hypoxie, lésion endothéliale

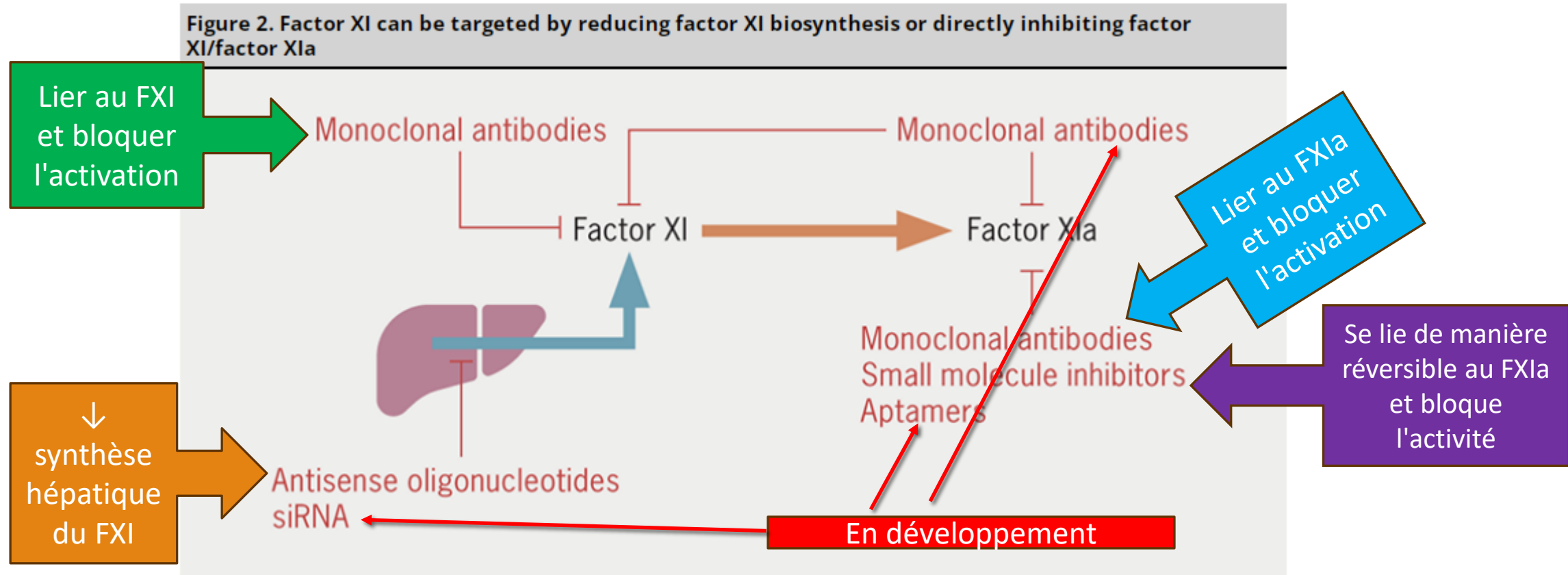
Facteur XI/XIa comme cible?

- Niveaux de facteur XI corrélés au risque thrombotique
- Déficience en facteur XI
 - Hémophilie C (déficit congénital en facteur XI) ou autres déficits génétiques en facteur XI
 - Taux ↓ de maladies cardiovasculaires
 - Taux ↓ de thromboembolie veineuse
 - Légère ↑ du risque d'hémorragie GI (généralement associé à une chirurgie/lésion/traumatisme)
 - risque = HIC (vs population générale)
 - Les saignements spontanés sont rares (vs aux autres hémophilies)
- Études animales

Facteur XI/XIa
comme cible
pour de
nouveaux
anticoagulants



Ciblage pharmacologique du FXI/FXIa



Propriétés pharmacologiques

TABLE 1 Properties of anticoagulants targeting FXI or FXII

	Antibodies	Small molecules	Natural inhibitors	ASOs	Aptamers
Mechanism	Bind target protein	Bind target protein	Bind target protein	Block biosynthesis	Bind target protein
Administration route	IV or SC	IV or oral	IV	SC	IV or SC
Administration frequency	Monthly	Daily	Daily	Weekly to monthly	Daily
Onset of action	Rapid (hours to days)	Rapid (minutes to hours)	Rapid (minutes)	Slow (weeks)	Rapid (minutes to hours)
Offset of action	Slow (weeks)	Rapid (minutes to hours)	Rapid (hours)	Slow (weeks)	Rapid (minutes to hours)
Renal excretion	No	Yes	Uncertain	No	No
CYP metabolism	No	Yes	No	No	No
Potential for drug-drug interactions	No	Yes	Unknown	No	No

Abbreviations: ASO, antisense oligonucleotide; CYP, cytochrome P450; FXI, factor XI; FXII, factor XII; IV, intravenous; SC, subcutaneous.

En Développement

oligonucléotides antisens

- IONIS-FXI_{rx}
- Fesomersen

Anticorps monoclonaux

- Osocimab
- Abelacimab
- Gruticibart (Xisomab 3G3)
- MK-2060
- REGN-9933

siRNA (Petit ARN interférent)

- RBD4059

Petites molécules

- Milvexian
- Asundexian
- Frunexian
- SHR-2285
- BMS-962212
- BMS-724296

Inhibiteurs naturels

- Ir-CPI

Aptamères

- En développement

Pourquoi cibler les patients en IRC?

- Risque ↑ thrombose et de saignement
- Comparé à la population générale:
 - 20 x ↑ Risque de FA
 - 3 x ↑ Risque de TEV
- Sous-représentés ou exclus de la plupart des essais cliniques portant sur les thérapies antithrombotiques ou anticoagulantes
- Les circuits extracorporels activent le facteur XII et initient la coagulation par la voie de contact.

Pourquoi cibler les patients en IRC?

RISQUE THROMBOTIQUE ↑

- Inflammation systémique persistante
- Suractivation du système adrénergique
- Progression accélérée de l'athérosclérose
- Calcifications vasculaires
- Troubles métaboliques causés par l'urémie
- Médicaments: (ex. érythropoïétine, inhibiteurs de la calcineurine)
- Hémodialyse

RISQUE HÉMORRAGIQUE ↑

- Anémie
- Dysfonctionnement plaquettaire
- Besoin fréquent de mise en place ou de révision d'un cathéter de dialyse
- Comorbidités avec co-médicaments
- Bioaccumulation des anticoagulants

Inhibiteurs FXI en IRC



Anticoagulants associés avec moins de saignement



Seules les petites molécules risquent de s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.



Données préliminaires: Asundexian & Milvexian sont des possibilités en IRC



Seules les petites molécules risquent d'avoir des interactions médicamenteuses



Les patients en IRC stade 5 sont exclus des essais cliniques



Données cliniques sur les inhibiteurs du facteur XI/XIa

Essais cliniques en cours



Phase 2 or 3 clinical trials with factor XI inhibitors.

Drug	Phase	Study	Design	Population	Number	Comparator	PO efficacy/safety	Status
<i>Antisense oligonucleotides FXI</i>								
IONIS-FXI	2	NCT01713361 (FXI-ASO TKA)	ROL	TKA	300	Enoxaparin	VTE ⁺ /CRB	Published
	2	NCT02553889 (IONIS-FXIRx)	RDB	ESKD	49	Placebo	Adverse event	Published
	2	NCT03358030 (EMERALD)	RDB	ESKD	213	Placebo	CRB	Completed
Fesomersen	2	NCT04534114 (RE-THINc ESRD)	RDB	ESKD	307	Placebo	CRB	Completed
<i>Monoclonal antibodies FXI</i>								
Xisomab 3G3	2	NCT03612856	RDB	ESKD	24	Placebo	Adverse event ⁺	Published
	2	NCT04465760	ROL	Cancer	50	–	CRT	Ongoing
MK-2060	2	NCT05027074 (FXI Hemodialysis Study)	RDB	ESKD	489	Placebo	AVG thrombosis	Ongoing
REGN9933	2	NCT05618808	ROL	TKA	360	Enoxaparin/Apixaban	VTE ⁺ /CRB	Ongoing
<i>Monoclonal antibodies FXIa</i>								
Osocimab	2	NCT03276143 (FOXTROT)	ROL	TKA	813	Enoxaparin/Apixaban	VTE ⁺ /CRB	Published
	2	NCT04523220 (CONVERT)	RDB	ESKD	686	Placebo	CRB	Completed
<i>Monoclonal antibodies FXI/FXIa</i>								
Abelacimab	2	EudraCT 2019-003756-37 (ANT-005)	ROL	TKA	412	Enoxaparin	VTE ⁺ /CRB	Published
	2	NCT04755283 (AZALEA-TIMI 71)	ROL ^{**}	AF	1200	Rivaroxaban	CRB	Ongoing
	2	NCT04213807 (ANT-004)	RDB	AF	28	Placebo	FXI inhibition [#]	Completed
	3	NCT05712200 (LILAC-TIMI 76)	RDB	AF	1900	Placebo	IS or SE/MB	Ongoing
	3	NCT05171049 (ASTER)	ROL	CAT	1655	Apixaban	VTE recurrence/CRB	Ongoing
	3	NCT05171075 (MAGNOLIA)	ROL	CAT	1020	Dalteparin	VTE recurrence/CRB	Ongoing
<i>Small molecules FXIa</i>								
Milvexian	2	NCT03891524 (AXIOMATIC-TKR)	ROL	TKA	1242	Enoxaparin	VTE ⁺ or death/AB	Published
	2	NCT03766581 (AXIOMATIC-SSP)	RDB	IS or TIA	2366	Placebo	IS ⁺ /CRB	Completed
	2	NCT03000673	ROL	ESKD	32	Heparin	Adverse event ⁺	Completed
	3	NCT05757869 (LIBREXIA-AF)	RDB	AF	15500	Apixaban	Stroke or SE/MB	Ongoing
	3	NCT05702034 (LIBREXIA-Stroke)	RDB	IS or TIA	15000	Placebo	IS	Ongoing
Asundexian	3	NCT05754957 (LIBREXIA-ACS)	RDB	AMI	16000	Placebo	CV death or AMI or IS	Ongoing
	2	NCT04218266 (PACIFIC-AF)	RDB	AF	753	Apixaban	CRB	Published
	3	NCT05643573 (OCEANIC-AF)	RDB	AF	18000	Apixaban	Stroke or SE/MB	Ongoing
	2	NCT04304534 (PACIFIC-AMI)	RDB	AMI	1592	Placebo	CV event ⁺ /CRB	Published
	2	NCT04304508 (PACIFIC-Stroke)	RDB	IS or TIA	1808	Placebo	IS ⁺ /CRB	Published
Frunexian	3	NCT05686070 (OCEANIC-Stroke)	RDB	IS or TIA	9300	Placebo	IS/MB	Ongoing
	2	NCT05040776	ROL	COVID-19	90	SOC	Adverse event ⁺	Ongoing
	2	NCT05203705	RDB	TKA	500	Enoxaparin	VTE or death/CRB	Ongoing

Vedovatia et al. (2023)

Thromboprophylaxie (arthroplastie totale du genou)

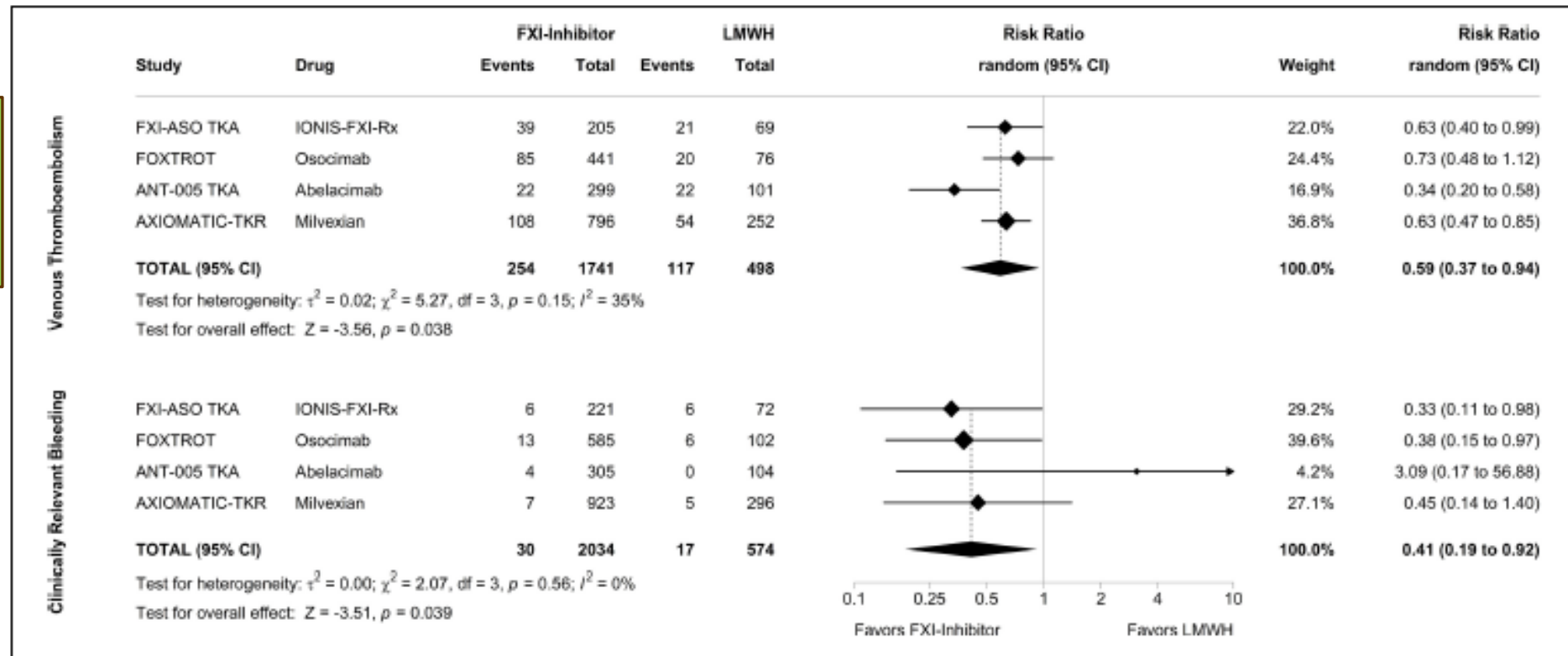
Étude clinique	# patients	Inhibiteur du facteur XI ou XIa	Comparateur	Issue d'efficacité	Issue de sécurité
FXI-ASO TKA	300	IONIS-FXIIrx	Énoxaparine 40mg DIE	Non-infériorité de IONIS-FXIIrx 200 mg; supériorité de IONIS-FXIIrx 300 mg	Taux de saignement similaires
FOXTROT	813	Osocimab	Énoxaparine 40mg DIE ou Apixaban 2.5mg BID	Non-infériorité de 0.6, 1.2 or 1.8 mg/kg osocimab post-op; supériorité de 1.8 mg/kg osocimab pré-op	Taux de saignement plus faibles pour l'osocimab, augmentant à des doses plus élevées
ANT-005 TKA	412	Abelacimab	Énoxaparine 40mg DIE	Non-infériorité de l'abelacimab 30 mg; supériorité de l'abelacimab 75 mg et 150 mg	Taux de saignement similaires
AXIOMATIC-TKR	1242	Milvexian	Énoxaparine 40mg DIE	Supériorité de la dose quotidienne totale de milvexian de 100 mg ou plus	Taux de saignement similaires

Buller et al (2015); Weitz et al (2020); Verhamme et al (2021); Weitz et al (2021)

Thromboprophylaxie (arthroplastie totale du genou)

TEV

Saignement
cliniquement
pertinent



Nopp et al (2022)

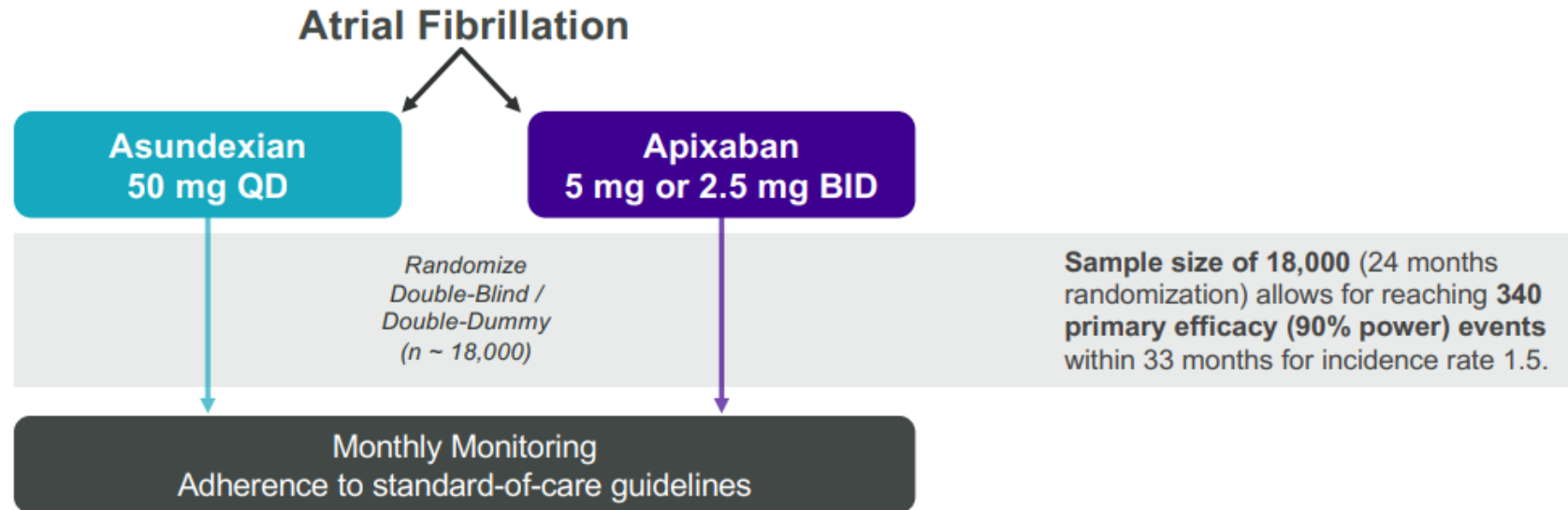
Fibrillation auriculaire - Prévention des AVC (Phase 2)

Étude clinique	# patients	Inhibiteur du facteur XI ou XIa	Comparateur	Issue d'efficacité	Issue de sécurité
ANT-004	18	Abelacimab 120mg & 180mg	Placebo	N/A - pas de puissance statistique pour évaluer	Aucun événement hémorragique cliniquement pertinent
PACIFIC-AF	755	Asundexian 20mg & 50mg	Apixaban 5mg BID	N/A - pas de puissance statistique pour évaluer	↓ 67% taux de saignement asundexian (20+50mg) vs apixaban
AZALEA-TIMI-71	1287	Abelacimab 90mg & 150mg mensuel	Rivaroxaban 20mg DIE	N/A - pas de puissance statistique pour évaluer	↓ 67% saignements majeurs ou non- majeurs cliniquement pertinents Terminée prématurément

Fibrillation auriculaire - Prévention des AVC (Phase 3)

Étude clinique	# patients	Inhibiteur du facteur XI ou XIa	Comparateur	Issue d'efficacité	Issue de sécurité
OCEANIC-AF	14,810	Asundexian 50mg DIE	Apixaban 5mg BID	Asundexian inférieur à Apixaban Terminée prématurément	Asundexian: moins de saignements majeurs
LILAC-TIMI 76	1,900 (jugé inadapté à l'AC par voie PO)	Abelacimab 150mg mensuel	Placebo	N/A Prévu pour octobre 2026	N/A
LIBREXIA-AF	20,296	Milvexian 100mg BID	Apixaban 5mg BID	N/A Prévu pour mai 2027	N/A

OCEANIC-AF Study Design



Primary Efficacy Endpoint: Stroke or Systemic Embolism

Primary Safety Endpoint: ISTH Major Bleeding

Primary Net Clinical Benefit Endpoint: Stroke or Systemic Embolism and ISTH Major Bleeding



OCEANIC-AF

CRITÈRES D'INCLUSION

- FA avec indication d'AC à vie
- CHA2DS2-VASc ≥ 3 (hommes) ou ≥ 4 (femmes)
- *Ou*
- CHA2DS2-VASc 2 (hommes) ou 3 (femmes) avec au moins un des suivants:
 - âge ≥ 70
 - antécédant AVC, AIT, ou embolie systémique
 - CKD-EPI DFG < 50 mL/min/1.73m²
 - épisode antérieur d'hémorragie majeure non traumatique
 - traitement antiplaquettaire en monothérapie actuellement prévu pour au moins les 6 prochains mois
 - ≤ 6 semaines consécutives de traitement par anticoagulant oral avant la randomisation

Piccini et al. (2024)

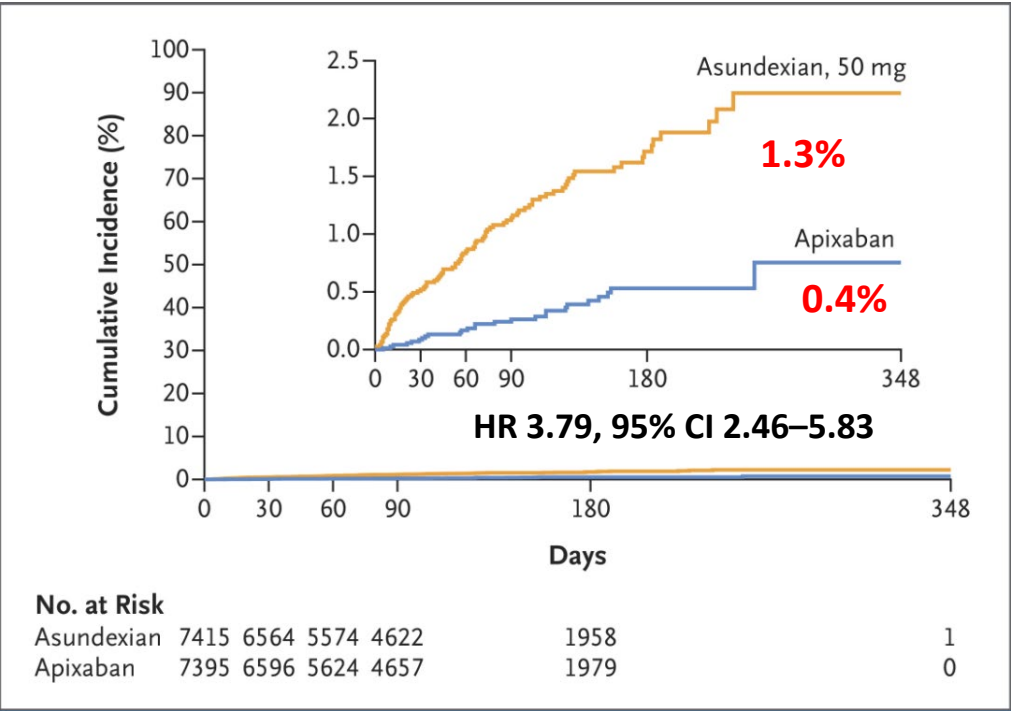
CRITÈRES D'EXCLUSION

- Prothèse valvulaire cardiaque mécanique (sauf TAVI)
- Sténose mitrale modérée à sévère
- FA uniquement due à une cause réversible (p.ex.: thyrotoxicose, endocardite, pneumonie, embolie pulmonaire)
- Traitement par ablation réussi sans FA récurrente documentée ni occlusion/exclusion de l'appendice auriculaire gauche (AAG) ou plan d'ablation ou d'occlusion/exclusion de l'AAG
- AVC ischémique récent
- **DFG < 25 mL/min/1.73m² ou sous dialyse ou devant commencer une dialyse dans les 12 prochains mois**
- Nécessité d'une AC chronique pour une indication différente de la FA, par exemple, valve cardiaque mécanique ou thrombus cardiaque ventriculaire gauche (thrombus auriculaire est autorisé), ou une double thérapie antiplaquettaire

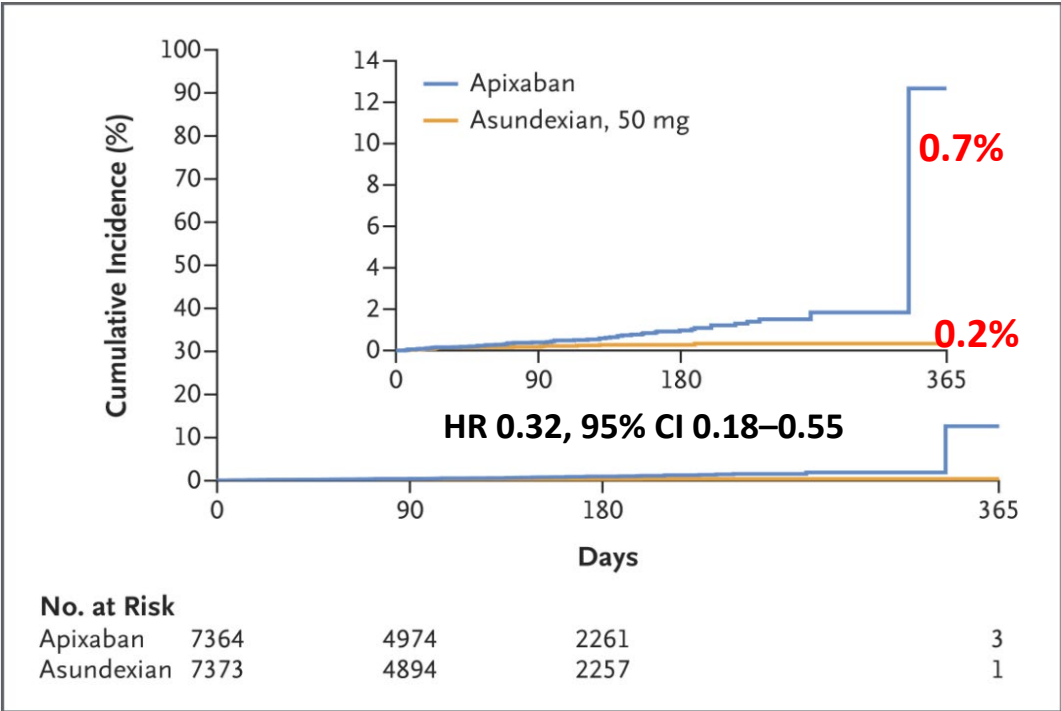
TAVI: Implantation d'une valve aortique par voie percutanée

Oceanic-AF

INCIDENCE CUMULATIVE DES AVC OU DES EMBOLIES SYSTÉMIQUES.



INCIDENCE CUMULATIVE DES SAIGNEMENTS MAJEURS ISTH.



OCEANIC-AF

➤ CISD a recommandé l'arrêt précoce de l'étude

- En 11 mois : ils ont inscrit 14 830 des 18 000 participants prévus
- Infériorité de l'Asundexian par rapport à l'Apixaban pour la prévention des AVC et embolies systémiques

➤ Ce qui s'est passé?

- Asundexian n'est peut-être pas assez efficace par rapport à l'Apixaban
- Peut-être qu'avec la FA, lors du blocage du FXI, un mécanisme d'échappement permet une ↑ thrombose
- Peut-être qu'Asundexian 50 mg n'était pas la bonne dose à étudier
 - PACIFIC-AF, 50mg --> ↓ 92% activité FXI aux concentrations minimales et 94 % aux concentrations maximales
 - Cependant, pour prévenir efficacement la formation de caillots --> il faut > ↓ 99 % dans les concentrations de FXIa
- Les taux d'AVC étaient en fait inférieurs aux attentes dans le groupe Apixaban

➤ Ce n'est pas la fin!

CISD: comité indépendant de surveillance des données

Piccini et al. (2024)

AVC Ischémique

Étude clinique	# patients	Inhibiteur du facteur XI ou XIa	Comparateur	Issue d'efficacité	Issue de sécurité
PACIFIC-STROKE (Phase 2)	1808	Asundexian 10mg, 20mg, 50mg DIE Avec antiplaquettaire habituel	Placebo	Aucune différence significative dans l'incident de l'issue combiné des infarctus cérébraux & des AVC ischémiques symptomatiques récurrents	Aucune différence significative pour les saignements majeurs ou non majeurs cliniquement pertinents
AXIOMATIC-SSP (Phase 2)	2366	Milvexian 25mg die, 25mg bid, 50mg bid, 100mg bid, 200mg bid Avec antiplaquettaire habituel	Placebo	Aucune différence significative dans l'incident de l'issue combiné des infarctus cérébraux & des AVC ischémiques symptomatiques récurrents	Aucune différence significative pour les saignements majeurs
OCEANIC-STROKE (Phase 3)	12,255	Asundexian	Placebo	N/A	N/A
LIBREXIA-STROKE (Phase 3)	15,000	Milvexian 25mg BID	Placebo	N/A	N/A

Prévu octobre 2025

Prévu décembre 2026

Shoamanesh et al. (2022); Sharma et al. (2024); <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05686070>; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05702034>

Syndrome coronarien aigu

Étude clinique	# patients	Inhibiteur du facteur XI ou XIa	Comparateur	Issue d'efficacité	Issue de sécurité
PACIFIC-AMI (phase 2)	1601	Asundexian 10mg, 20mg, 50mg DIE Avec antiplaquettaire habituel	Placebo	N/A - pas de puissance statistique pour évaluer	Aucune différence significative dans les événements hémorragiques significatifs
LIBREXIA-ACS (Phase 3)	16,000	Milvexian Avec antiplaquettaire habituel	Placebo	N/A	N/A
				Prévu décembre 2026	

Thrombose associée au cancer

Étude clinique	# patients	Inhibiteur du facteur XI ou XIa	Comparateur	Issue d'efficacité	Issue de sécurité
ASTER	1655	Abelacimab 150 mg mensuel	Apixaban 10mg BID x 7 jours, puis 5mg BID	N/A	N/A
				Prévu février 2027	
MAGNOLIA	1020	Abelacimab 150 mg mensuel	Daltéparin 200 unités/kg DIE x 1 mois, puis 150 unités/kg DIE	N/A	N/A
				Prévu février 2027	

Prévention de la thrombose du cathéter veineux central

Étude clinique	# patients	Inhibiteur du facteur XI ou XIa	Comparateur	Issue d'efficacité	Issue de sécurité
Pfeffer et al. (NCT04465760)	22	Gruticibart 2mg/kg IV via cathéter	Traitement usuel	Incidence de thrombose associée au cathéter au jour 14: Gruticibart: 12.5% Groupe témoin: 40%	Gruticibart a été bien toléré et sans réactions à la perfusion, sans événements indésirables liés au médicament ni saignement cliniquement pertinent.

Insuffisance rénale terminale nécessitant hémodialyse

Étude clinique	# patients	Inhibiteur du facteur XI ou XIa	Comparateur	Issue d'efficacité	Issue de sécurité
Walsh et al. (NCT02553889)	49	IONIS-FXIIrx 200mg, 300mg	Placebo	Activité FXI: 200mg: ↓ 56% 300mg: ↓ 70.7%	Saignement majeur : 200mg: 0% 300mg: 6.7% Placebo: 7.7% (probablement non lié au Tx)
Lorentz et al. (NCT03612856)	24	Xisomab 3G3 0.25mg/kg, 0.5mg/kg (circuit HD)	Placebo	fréquence des événements occlusifs nécessitant un échange de circuit: 0.25mg/kg: ↓ 68% 0.5mg/kg: ↓ 50%	Pas de saignement
EMERALD (jamais publié)	210	IONIS-FXIIrx 200mg, 250mg, 300mg (hebdomadaire)	Placebo	N/A	Saignement (tout) 200mg: 3.8% ; 250mg: 5.6% 300mg: 6%; placebo: 5.7%

Walsh et al. (2021); Lorentz et al. (2021); <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03358030>

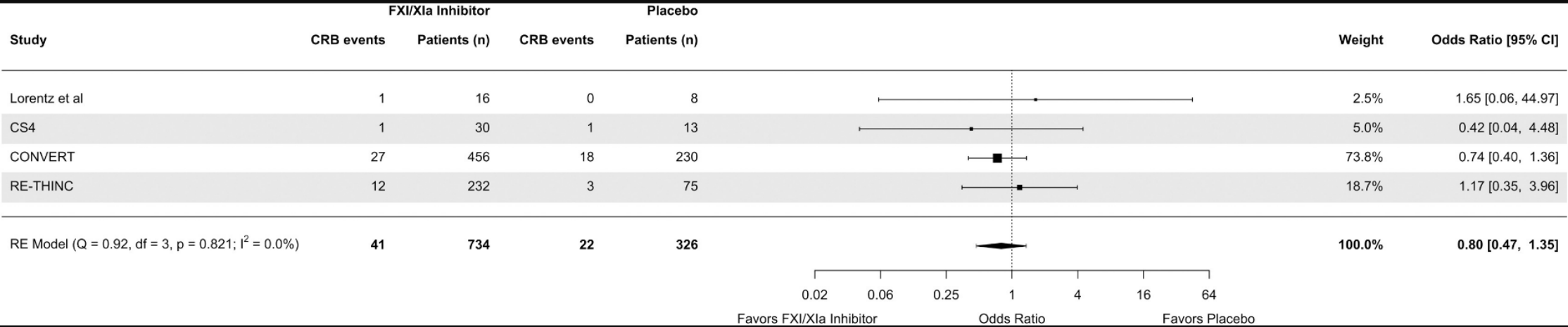
Insuffisance rénale terminale nécessitant hémodialyse

Étude clinique	# patients	Inhibiteur du facteur XI ou XIa	Comparateur	Issue d'efficacité	Issue de sécurité
RE-THINc ESRD	307	Fesomersen 40mg, 80mg, 120mg SC mensuel	Placebo	FXI activity: 40mg: ↓ 53.6% 80mg: ↓ 71.3% 120mg: ↓ 86.0%	Saignement (Tous) 40mg: 6.5%; 80mg: 5.1% 120mg: 3.9%; placebo: 4%
CONVERT	686	Osocimab 105mg dose de charge & 52.5mg mensuel, 210mg dose de charge & 105mg mensuel	Placebo	N/A	Saignement (Tous) 105/52.5mg: 6.9% 210/105mg: 4.9% Placebo: 7.8% EAS: 51%, 47% and 43% respectivement
NCT03000673	32	Milvexian 100mg & 300mg	Énoxaparine 40mg & Héparine IV	N/A	Aucuns EAS Effets adverses non-sérieux: 100mg:12.5%; 300mg: 12.9%, Enox 40mg: 9.7%; HNF: 6.3%

Insuffisance rénale terminale nécessitant hémodialyse

Étude clinique	# patients	Inhibiteur du facteur XI ou XIa	Comparateur	Issue d'efficacité	Issue de sécurité
FXI Hemodialysis Study (NCT05027074) Phase 2	506	MK-2060	Placebo	Délai avant le premier événement de thrombose du greffon artérioveineux	Saignement Effets adverses
Étude terminée. En attente					

Insuffisance rénale terminale



Steiner et al. (2024)

Conclusion

- Les inhibiteurs de FXI/XIa font partie d'une classe prometteuse d'anticoagulants
- Ils sont associés à une ↓ significative du risque hémorragique
- Possibilité de jouer un rôle important chez les patients dialysés
- +++ essais cliniques en cours

Références - IRC

Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2020 Dec;36(12):1847-1948.

Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019;42(8):774-782. doi:10.1002/clc.23196

Bansal N, Hsu CY, Go AS. Intersection of cardiovascular disease and kidney disease: atrial fibrillation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(3):275-282. doi:10.1097/01.mnh.0000444820.80249.56

De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, et al. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol*, 32 (2021), pp. 1474-1483

Elenjickal EJ, Travlos CK, Marques P, et al. Anticoagulation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2024;55(2):146-164. doi:10.1159/000535546

Eliquis. Monographie. Pfizer Canada ULC & Bristol-Myers Squibb Canada Co. Version: 10 Jan 2025.

Harel Z, Smyth B, Badve SV, et al. Anticoagulation for Patients with Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2025;36(5):901-910. doi:10.1681/ASN.0000000000000495

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03862859>

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05679024>

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06402851>

Références - IRC

Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2023 Nov 30. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.017.

Lixiana. Monographie. Servier Canada Inc. Version: 5 Jan 2024.

Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, et al. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. JASN Jul 2017, 28 (7) 2241-2248; DOI: 10.1681/ASN.2016090980

Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, et al. Apixaban for patients with atrial fibrillation on hemodialysis: a multicenter randomized controlled trial. Circulation. 2022;146(23):1735–45.

Pradaxa. Monographie. Boehringer Ingelheim Canada Ltd. Version: 22 Avr 2024

Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP,, et al Association between use of warfarin for atrial fibrillation and outcomes among patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e202175.

Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R,, et al. A randomized controlled trial comparing apixaban with the vitamin K antagonist phenprocoumon in patients on chronic hemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. Circulation. 2023;147(4):296–309.

Rogula, S.; G ąsecka, A.; Mazurek, T.; Navarese, E.P.; Szarpak, Ł.; Filipiak, K.J. Safety and Efficacy of DOACs in Patients with Advanced and End-Stage Renal Disease. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 1436. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031436>

Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhawe N, Schaubel DE, He K, Tilea A, Stack AG, Balkrishnan R, Yao X, Noseworthy PA, Shah ND, Saran R, Nallamothu BK. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. Circulation. 2018; 138:1519–1529. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418

Wing, Sara L. et al. Oral Anticoagulation Use in Individuals With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Review. Seminars in Nephrology, Volume 44, Issue 2, 151517

Xarelto product monograph. Bayer Inc. Version: 27 Mar 2024.

Références - FXI

- Buller HR, Bethune C, Bhanot S, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015;372:232–40. doi: 10.1056/NEJMoa1405760.
- Capodanno, D., Alexander, J.H., Bahit, M.C. *et al*. Factor XI inhibitors for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41569-025-01144-z>
- Fredenburgh JC, Weitz JJ. New anticoagulants: Moving beyond the direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2021; 19: 20–29. <https://doi.org/10.1111/jth.15126>
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05712200>
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05757869>
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05686070>
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05702034>
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05754957>
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05171049>
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05171075>
- <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03358030>
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03000673>

Références - FXI

- Lorentz CU, Tucker EI, Verbout NG, et al. The contact activation inhibitor AB023 in heparin-free hemodialysis: results of a randomized phase 2 clinical trial. *Blood* 2021;138(22):2173–84.
- Muscente F, De Caterina R. The new in anticoagulation: factor XI inhibitors, *European Heart Journal Supplements*, Volume 25, Issue Supplement_B, April 2023, Pages B65–B68, <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad070>
- Nopp, S., Kraemmer, D., & Ay, C. (2022). Factor XI Inhibitors for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: A Review on the Rationale and Update on Current Evidence. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 903029. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.903029>
- Pfeiffer, M. A. et al. Factor XI inhibition for the prevention of catheter-associated thrombosis in patients with cancer undergoing central line placement: a phase 2 clinical trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 44, 290–299 (2024).
- Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, Gorog DA, Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, doubleblind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet* 2022;399(10333):1383–90
- Piccini JP, Patel MR, Steffel J, et al. Asundexian versus apixaban in patients with atrial fibrillation *N. Engl. J. Med.* (2024), 10.1056/NEJMoa2407105
- Rao SV, Kirsch B, Bhatt DL, et al. A multicenter, phase 2, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, dose-finding trial of the oral factor XIa inhibitor asundexian to prevent adverse cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction. *Circulation* 2022;146:1196–1206.
- Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP, et al. Abellacimab versus Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2025;392:361-71. DOI: 10.1056/NEJMoa2406674
- Sammut MA, Elamin N, Storey RF. Factor XI and XIa inhibition: a new approach to anticoagulant therapy. *Br J Cardiol* 2024;31:49–54. doi:10.5837/bjc.2024.018
- Sharma M, Molina CA, Toyoda K, et al. Safety and efficacy of factor XIa inhibition with milvexian for secondary stroke prevention (AXIOMATIC-SSP): a phase 2, international, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Lancet Neurol.* 2024;23(1):46-59. doi:10.1016/S1474-4422(23)00403-9
- Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, et al. Factor XIa inhibition with asundexian after acute noncardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet* 2022;400(10357):997–1007.

Références - FXI

- Steiner D, Kraemmer D, Nopp S, A systematic review of safety and efficacy of Factor XI/XIa inhibitors in patients with endstage kidney disease on hemodialysis. *Kidney Int Rep.* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.10.007>.
- Vedovatia MC, Becattinia C, Agnelli G. A new strategy for anticoagulation: The factor XI inhibitors. *Eur. J. Intern. Med.* 2023; 116: 8-15. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.08.001
- Verhamme P, Yi BA, Segers A, et al. Abelaclimab for prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2021;385:609–17. doi: 10.1056/NEJMoa2105872.
- Walsh M, Bethune C, Smyth A, et al. Phase 2 study of the factor XI antisense inhibitor IONIS-FXIRx in patients with ESRD. *Kidney Int Rep* 2021;7(2):200–9.
- Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323:130–9. doi: 10.1001/jama.2019.20687.
- Weitz JI, Strony J, Ageno W, et al. Milvexian for the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2021;385:2161–72. doi: 10.1056/NEJMoa2113194.
- Weitz, J.I., Tankó, L.B., Floege, J. *et al.* Anticoagulation with osocimab in patients with kidney failure undergoing hemodialysis: a randomized phase 2 trial. *Nat Med* **30**, 435–442 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02794-7>
- Weitz JI, Alzayer H. XI before X: The Promise of Factor XI Inhibitors. *Kidney Int Rep.* 2025. Volume 10, Issue 1, 4-6. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.10.033
- Winkelmayr WC, Lensing AWA, Thadhani RI, et al. A Phase II randomized controlled trial evaluated antithrombotic treatment with fesomersen in patients with kidney failure on hemodialysis. *Kidney Int.* 2024;106(1):145-153. doi:10.1016/j.kint.2024.02.024.
- Yi BA, Freedholm D, Widener N, Wang X, Simard E, Cullen C, Al-Saady NM, Lepor NE, Coulter S, Lovern M, Bloomfield D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Abelaclimab (MAA868), a novel dual inhibitor of Factor XI and Factor XIa. *J Thromb Haemost* 2022;20(2):307–15. <https://doi.org/10.1111/jth.15577>.