

Moins d'accidents vasculaires cérébraux et d'embolies systémiques dans l'utilisation à long terme

# L'édoxaban présente un meilleur profil de sécurité que le traitement standard

**L'efficacité et la sécurité des anticoagulants oraux d'action directe ont fait l'objet de plusieurs études au cours des dernières années. L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 a confirmé le bon profil d'efficacité et de sécurité de l'édoxaban (Lixiana®) dans le cadre d'un traitement à long terme. Par rapport à la warfarine, l'édoxaban fait baisser de manière significative les taux de saignement ainsi que la mortalité cardiovasculaire. De même, l'édoxaban révèle un bénéfice clinique net très supérieur.**

## NACO contre AVK

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV), les quatre NACO (anticoagulants oraux indépendants de la vitamine K ou anticoagulants oraux d'action directe) autorisés – apixaban, dabigatran, édoxaban et rivaroxaban – sont aussi voire plus efficaces que le traitement standard (antagonistes de la vitamine K, AVK) (1–4), indique **PD Dr Jan Steffel**, Zurich. Si l'objectif thérapeutique est la « réduction du risque d'hémorragies graves », l'édoxaban et l'apixaban présentent une supériorité significative aux AVK. Le risque d'hémorragies intracrâniennes est nettement inférieur avec tous les NACO par rapport aux AVK. Concernant la baisse de mortalité (toutes causes de décès confondues), les NACO sont supérieurs au traitement standard (5).

ENGAGE AF-TIMI 48 (4) est une étude sur 21 105 patients FANV avec un score CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 randomisés dans trois groupes traités une fois par jour avec 60 mg ou 30 mg d'édoxaban ou de warfarine (dosés sur un INR cible de 2.0–3.0). La durée moyenne de suivi était 2.8 ans. Lors de la randomisation ou au cours de l'étude, la dose a été réduite de moitié en présence de l'un des trois facteurs suivants: clairance de la créatinine réduite (CrCl 30–50 ml/min), masse corporelle ≤ 60 kg ou comédication avec un puissant inhibiteur de la P-gp tel que vérapamil, quinidine ou dronédarone.

Concernant l'efficacité, avec le principal critère d'évaluation « Risque d'AVC ou d'embolie systémique », la posologie de 60 mg d'édoxaban une fois par jour se révèle comme aussi efficace que la warfarine (HR=0.87; IC à 95 %, 0.73–1.04; p=0.08) (fig.1). Le principal critère d'évaluation de sécurité « Risque d'hémorragies graves » a pu être diminué de manière significative avec une posologie de l'édoxaban de 60 mg en comparaison avec la warfarine (HR=0.80; IC 95 %, 0.71–0.91; p < 0.001) (fig.2). Même le critère secondaire « Risque de décès ou d'hémorragie intra-

crânienne » a pu être réduit de manière significative avec l'édoxaban (HR=0.87; IC à 95 %, 0.79–0.96).

## Sans danger même pour les patients fragiles

**Pr Pierre Fontana**, Genève, a voulu savoir si les patients fragiles avec une incidence généralement supérieure d'effets secondaires, présentaient un taux d'hémorragie supérieur en cas de traitement par les NACO. Si on considère les études cliniques déjà mentionnées, la proportion de participants

plus âgés (≥ 75 ans) est comprise entre 9 et 43 %. Une méta-analyse (6) réalisée sur ce sous-groupe par rapport au risque d'AVC et d'embolie systémique n'a révélé aucune différence avec la population globale étudiée. Le risque de thromboembolie récidivante dans le groupe de patients plus âgés était même

inférieur à celui de la population globale étudiée. Concernant le risque d'hémorragies graves, on observe de faibles divergences entre les NACO. Les patients plus âgés sous rivaroxaban et dabigatran présentent un risque d'hémorragie légèrement supérieur, alors que les patients plus âgés sous traitement par apixaban et édoxaban présentent un risque inférieur par rapport à la population globale étudiée. Même en cas d'utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (30–49 ml/min), les NACO s'accompagnaient d'un risque inférieur aux AVK pour les hémorragies graves ou cliniquement pertinentes (7).

## Bilan pour les patients fragiles

- Les NACO constituent une bonne option thérapeutique même chez les patients fragiles.
- La prudence est recommandée cependant chez les patients très fragiles qui accumulent plusieurs facteurs de risque comme une masse corporelle < 50 kg, un âge avancé, une clairance rénale inférieure à 50 ml/min et chez les patients polymédiqués.

## Recommandations du rapport d'experts suisses sur l'utilisation de l'édoxaban dans la pratique quotidienne

Les experts émettent les recommandations suivantes (8): La fonction rénale doit être contrôlée au minimum quatre fois par an, si nécessaire plus souvent. La posologie est fixée en fonction de la clairance de la créatinine. Pour une clairance CrCl ≥ 50 ml/min, la posologie standard de 60 mg en une prise par jour doit être administrée et pour CrCl 30–49 ml/min une dose de 30 mg une fois par jour. Si la clairance de la créatinine passe en-dessous de 30 ml/min, l'édoxaban n'est pas recommandé.

Dans le cas d'une utilisation non conforme, de l'oubli d'une prise, le comprimé doit être administré dans un délai de 12 h après la prise prévue. Si ce n'est pas possible, omettre cette prise et continuer avec la prise prévue suivante. En cas de double prise, il faut poursuivre avec la posologie normale, sans omettre un comprimé lors de la prise suivante. En cas de prise incertaine, prendre un comprimé, puis poursuivre avec le schéma posologique normal.

En présence d'hémorragies aiguës, la prise d'édoxaban doit être interrompue et l'hémorragie doit être arrêtée avec les mesures appropriées. En cas de mesure invasive ou chirurgicale et de risque d'hémorragie faible, il n'est pas nécessaire d'arrêter l'édoxaban. L'intervention doit avoir lieu lorsque la concentration est la plus faible. L'administration d'édoxaban peut être reprise 6 h après l'intervention et en cas d'hémostase satisfaisante.

## Effets secondaires et interactions médicamenteuses

Avant le début du traitement par NACO, PD Dr Steffel souligne qu'il convient de tenir compte des interactions médicamenteuses. Interagissent en particulier avec les NACO les médicaments dont la biotransformation est favorisée par l'iso-enzyme CYP3A4 et qui sont résorbés par la P-gp. En cas de comédication avec différents antiarythmiques, antibiotiques, antiviraux et antimycosiques, la posologie doit être adaptée en conséquence. Dans le traitement par rifampicine, l'édoxaban interagit avec CYP3A4/CYP2 plus faiblement que les autres NACO. Pour les fongostatiques tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole et le voriconazole, l'édoxaban est également le NACO avec le taux le plus faible d'interactions médicamenteuses (9). Par ailleurs, en comédication avec des antiphlogistiques (naproxène) et des immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporo-



PD Dr J. Steffel



Pr P. Fontana

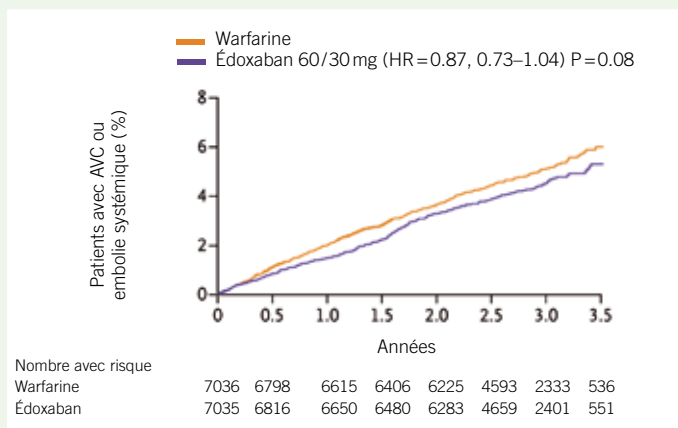


Fig. 1: Courbe Kaplan-Meier du critère par rapport à l'efficacité

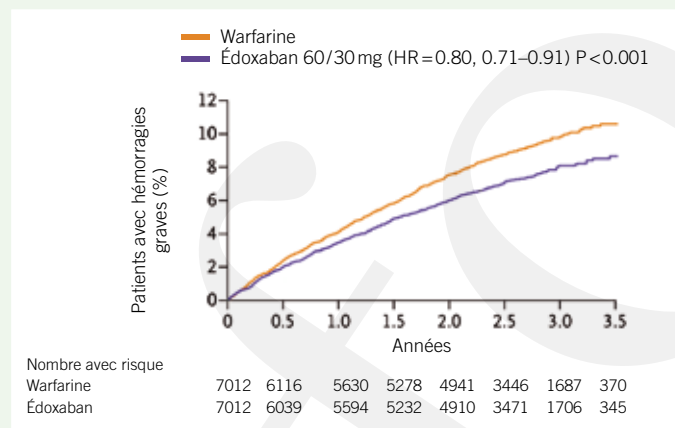


Fig. 2: Courbe Kaplan-Meier du critère par rapport à la sécurité

rine), l'édoxaban présente aussi de meilleures options thérapeutiques que les autres NACO.

### Ajustement posologique

Pour les quatre NACO autorisés, un ajustement posologique est possible si nécessaire. C'est le cas du rivaroxaban avec une CrCl de 30–49 ml/min, du dabigatran pour les patients avec un risque d'hémorragie et une CrCl de 30–49 ml/min, de l'apixaban en présence de deux des facteurs de risque suivants (âge >80 ans, poids ≤60 kg et une concentration en créatinine > 1,5 mg/dl) et de l'édoxaban pour un poids ≤60 kg, une CrCl ≤50 ml/min et/ou la prise de puissants inhibiteurs de la P-gp.

Une réduction de la dose d'édoxaban uniquement en raison de l'âge n'est pas indiquée. (Des données issues d'études sur des patients d'un âge supérieur ou inférieur à 65 ans étaient comparables.)

Une sous-analyse de l'étude ENGAGE AF-TIMI48 (10) a comparé des patients avec un risque de chute accru, c'est-à-dire un groupe à risque élevé d'AVC/embolie systémique et des patients sans risque de chute sous traitement par AVK ou édoxaban. Il s'est avéré que le traitement par édoxaban des patients exposés à un risque de chute se traduisait par une réduction plus importante du risque absolu d'hémorragie intracrânienne, d'hémorragie potentiellement mortelle et du taux de mortalité (toutes causes confondues) que le traitement par warfarine.

### Conclusion

Les quatre NACO commercialisés s'avèrent efficaces avec en même temps un bon profil de sécurité dans la réduction du risque d'AVC et de thromboembolie. Ils se distinguent dans la fréquence d'administration, la prise associée aux repas, le taux d'effets secondaires et l'utilisation possible chez des sous-populations spéciales. Le traitement par anticoagulants des patients doit par conséquent être envisagé au cas par cas.

### Bilan pour l'édoxaban (Lixiana®)

- L'édoxaban a permis de réduire le risque d'hémorragies graves de 20 %.
- Comparé à la warfarine, l'édoxaban entraîne une réduction significative du risque d'hémorragies intracrâniennes et fatales de 50 % environ.
- L'édoxaban présente également de bonne efficacité et sécurité chez les patients fragiles.
- L'administration de l'édoxaban est indépendante de la prise d'aliments.
- L'édoxaban est sans lactose.
- L'édoxaban présente un potentiel d'interactions et d'effets secondaires plus faible que les autres inhibiteurs du facteur Xa.

### Bibliographie:

1. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. (Étude comparative du dabigatran et de la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.) N Engl J Med 2009;361:1139-51
2. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. (Étude comparative du rivaroxaban et de la warfarine dans le traitement de la fibrillation auriculaire non valvulaire.) N Engl J Med 2011;365:883-91
3. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. (Étude comparative de l'apixaban et de la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.) N Engl J Med 2011;365:981-92
4. Giugliano rp et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. (Étude comparative de l'édoxaban et de la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.) N Engl J Med 2013;369:2093-104
5. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955-62
6. Sharma M et al. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. (Efficacité et dangers des anticoagulants oraux directs chez les patients âgés dans la prévention de l'AVC en cas de fibrillation auriculaire et dans la prévention secondaire de la thromboembolie veineuse: revue systématique et méta-analyse.) Circulation 2015;132:194-204
7. Sardar P et al. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. (Nouveaux anticoagulants oraux chez les patients insuffisants rénaux: une méta-analyse des essais randomisés.) Can J Cardiol 2014;30:888-97
8. Steffel J et al. Schweizer Expertenbericht zur Anwendung von Edoxaban in der täglichen Praxis. Rapport d'experts suisses sur l'utilisation de l'édoxaban dans la pratique quotidienne. EMH Schweizerischer Arztverlag 2016
9. Heidbuchel H et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. (Guide pratique actualisé de l'Association européenne du rythme cardiaque sur l'usage des anticoagulants non antagonistes de la vitamine K chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire non valvulaire. Eurpace 2015;17:1467-507
10. Steffel J et al. Présentation à l'AHA 2015; résumé 11748 et soumis à la publication

**LIXIANA®** (Edoxaban (sous forme de tosilate)). Inhibiteur direct du facteur Xa. **C:** Compr. pell. de 60, 30 et 15 mg. **I:** Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. Traitement des patients adultes atteints de thromboembolies veineuses (TEV) y compris thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP) suite à un traitement préalable par héparine fractionnée ou non fractionnée pendant 5 jours et prévention de la récurrence des TEV. **P:** 60 mg 1x par jour, pris avec ou sans nourriture. 30 mg 1x par jour en cas de ClCr de 15-50 ml/min, de poids corporel ≤60 kg ou d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp). **CI:** Hypersensibilité au principe actif/excipients; hémorragies aiguës cliniquement significatives; patients avec maladie hépatique avec coagulopathie et un risque de saignement cliniquement significatif; lésions ou maladies, si à risque significatif d'hémorragie majeure; utilisation concomitante d'autres anticoagulants; grossesse, allaitement. **PC:** Risque hémorragique; insuffisance rénale; insuffisance hépatique; arrêt de l'anticoagulant en cas d'interventions chirurgicales ou invasives; anesthésie rachidienne/péridurale; anticoagulants, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et thrombolytiques; patients avec valves cardiaques artificielles. **IA:** Inhibiteurs de la P-gp; anticoagulants, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et **EI:** hémorragies, les plus fréquentes étant vaginales ou cutanées des parties molles, hémorragies du tractus gastro-intestinal inférieur et épistaxis; anémie, éruptions cutanées et anomalies de la fonction hépatique. **E:** compr. pell. à 60 mg et 30 mg: 28\*, 98\*; emballage hospitalier à 100 x 1 compr. pell.; compr. pell. à 15 mg: 10\*; emballage hospitalier à 10 x 1 compr. pell.; Liste: B. \*admis par les caisses-maladie. **Titulaire de l'autorisation:** Daiichi Sankyo (Suisse) SA, 8800 Thalwil. Pour des informations détaillées, veuillez voir <http://www.swissmedinfo.ch>.

### MENTIONS LEGALES

Reportage et rédaction Dr Heidrun Ding

Source: Quadrimed, symposium satellite de la société Daiichi Sankyo, 29.1.16, Crans-Montana

Avec le soutien de Daiichi Sankyo (Suisse) SA, Thalwil © Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach