

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Edoxaban (LIXIANA®) : nouvel anticoagulant oral pour le traitement et la prévention secondaire des maladies thromboemboliques

A.J. SCHEEN (1), P. LANCELLOTTI (2)

RÉSUMÉ : L'edoxaban (Lixiana®) est un nouvel anticoagulant oral agissant comme inhibiteur sélectif du facteur de coagulation Xa. Il a été bien étudié dans le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire dans l'essai clinique Hokusai-VTE et dans la prévention des embolies systémiques et cérébrales chez des patients avec fibrillation auriculaire d'origine non valvulaire dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48. Dans ces deux essais cliniques contrôlés, l'edoxaban a prouvé sa non-infériorité en termes d'efficacité par rapport à un traitement de référence par warfarine, tout en démontrant une supériorité en termes de sécurité, avec une diminution significative des saignements majeurs et/ou non majeurs mais cliniquement significatifs, et, dans ENGAGE AF-TIMI 48, une réduction significative des hémorragies cérébrales et fatales. L'edoxaban est prescrit à la dose de 60 mg une fois par jour, à réduire à 30 mg une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale (clairance de créatinine entre 15 et 50 ml/min), un poids inférieur ou égal à 60 kg et/ou un traitement concomitant par certains inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine. Lixiana® est remboursé dans le traitement et la prévention post-accident aigu de la maladie thromboembolique veineuse ainsi que chez les patients avec une fibrillation auriculaire non valvulaire et la présence d'au moins un autre facteur de risque.

MOTS-CLÉS : Anticoagulant – Edoxaban – Embolie pulmonaire – Fibrillation auriculaire – Thrombose veineuse profonde

EDOXABAN (LIXIANA®) : NEW ORAL ANTICOAGULANT FOR THE TREATMENT AND SECONDARY PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC DISEASE

SUMMARY : Edoxaban (Lixiana®) is a new oral anticoagulant that selectively inhibits Xa coagulation factor. It was carefully evaluated in the treatment and secondary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in the Hokusai-VTE trial and in the prevention of systemic and cerebral embolisms in patients with non valvular atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. In both studies, edoxaban has proven its non-inferiority regarding its efficacy compared with warfarin as reference treatment while demonstrating a superiority regarding safety. Especially, it was associated with a significantly lower incidence of major and/or non-major but clinically relevant bleeding episodes compared with warfarin, and a significant reduction in cerebral and fatal hemorrhages was shown in ENGAGE AF-TIMI 48. Edoxaban is prescribed at a dose of 60 mg once daily, which should be reduced to 30 mg once daily in patients with renal impairment (creatinine clearance between 15 and 50 ml/min), a body weight below or equal 60 kg and/or a concomitant therapy with some strong P-glycoprotein inhibitors. Lixiana® is reimbursed for the treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease as well as in patients with non valvular atrial fibrillation and the presence of at least another risk factor.

KEYWORDS : Anticoagulant – Atrial fibrillation – Edoxaban – Pulmonary embolism – Venous thromboembolism

INTRODUCTION

Pendant longtemps, les seuls médicaments anticoagulants oraux disponibles ont été les agents anti-vitamine K (warfarine et dérivés coumariniques), dont le plus prescrit dans notre région est l'acénocoumarol (Sintrom®). Leur utilisation impose un suivi régulier de l'INR («International Normalized Ratio») et le respect de mesures diététiques avec l'évitement de certains aliments susceptibles de modifier les stocks de vitamine K. Par ailleurs, ils sont sujets à des interférences médicamenteuses et leur indice thérapeutique est étroit. Un sous-dosage expose au risque de thrombose tandis qu'un surdosage accroît le risque d'hémorra-

gies, parfois gravissimes, voire fatales, en particulier lorsqu'elles surviennent au niveau de l'encéphale.

Depuis quelques années, de nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) ont été commercialisés, avec comme objectifs, si possible, une efficacité supérieure, mais surtout une meilleure sécurité et une plus grande facilité d'emploi (1). Nous avons déjà présenté, dans la rubrique le «Médicament du mois» le rivaroxaban (Xarelto®), un inhibiteur direct, sélectif du facteur de coagulation Xa (2), et le dabigatran (Pradaxa®), un inhibiteur direct et sélectif du facteur de coagulation IIa (thrombine) (3). Les premières indications ont été dans le suivi d'une chirurgie orthopédique programmée des membres inférieurs (hanches et genoux) pour prévenir le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP). Par la suite, les indications ont été étendues avec le traitement, et non plus la simple prévention, de la TVP et de l'EP. L'EP reste une complication redoutable et les NACOs occupent maintenant

(1) Professeur ordinaire émérite, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU, Site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Professeur d'Imagerie fonctionnelle en Echocardiographie. GIGA Cardiovascular Sciences, Heart Valve Clinic. Université de Liège. Responsable du Service des Soins intensifs cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU, Site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

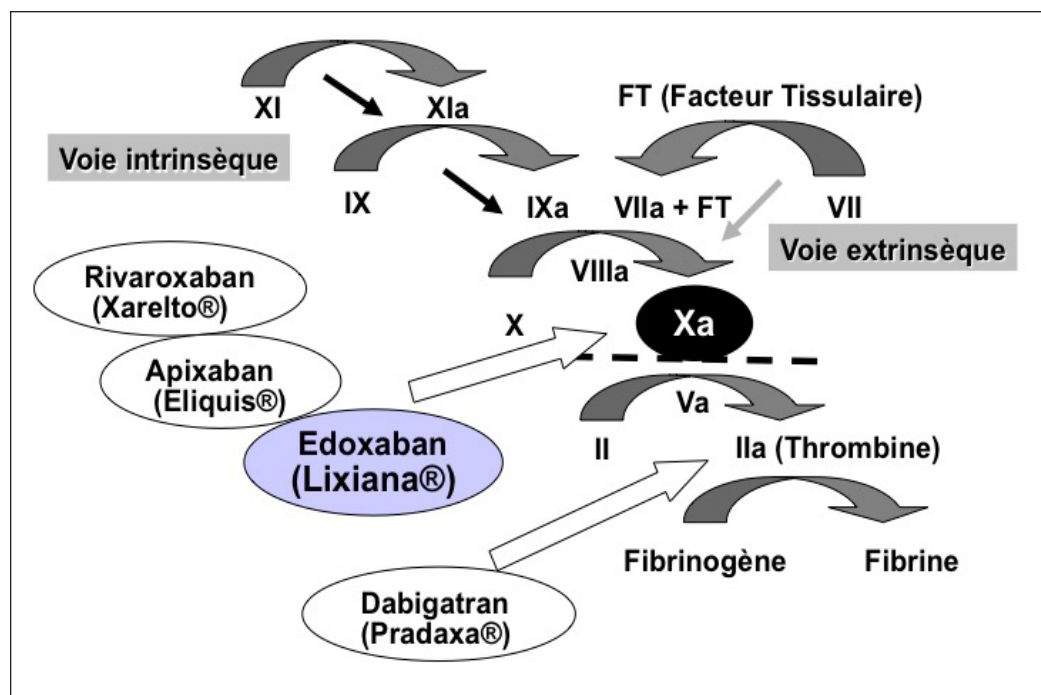


Figure 1. Site d'action de l'edoxaban dans le schéma de la coagulation sanguine illustrant son inhibition sélective du facteur Xa, en comparaison avec les trois autres NACOs déjà disponibles en Belgique.

une place dans son traitement selon les dernières recommandations européennes détaillées précédemment dans la revue (4). Par ailleurs, une autre indication, très importante, reconnue aux NACOs est la prévention thromboembolique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire d'origine non valvulaire (FANV). On sait, en effet, que la survenue d'un thrombus intracardiaque n'est pas rare chez ces patients, avec potentiellement un risque d'embolie systémique, particulièrement redoutable si elle provoque un accident vasculaire cérébral (AVC). Cette complication peut être prévenue par une anticoagulation correcte, avec un indice thérapeutique favorable, à condition d'éviter la prescription ou, à tout le moins, d'ajuster le dosage en conséquence, chez les patients à haut risque hémorragique (5). La FANV est une pathologie cardiaque dont la prévalence est en augmentation, en particulier dans la population âgée, ce qui pose souvent un dilemme thérapeutique aux praticiens quant à la décision de traiter et au choix du traitement avec le meilleur rapport bénéfices/risques (6). Les NACOs occupent dorénavant une place particulière dans le traitement des patients avec FANV selon les dernières recommandations européennes (7).

Depuis la commercialisation du rivaroxaban et du dabigatran, un autre NACO a été mis à la disposition des praticiens, l'apixaban (Eli-

quis®), un inhibiteur du facteur Xa (8). Nous présentons ici les caractéristiques principales d'un quatrième NACO, l'edoxaban, commercialisé sous le nom de Lixiana® par la firme Daiichi-Sankyo, ainsi que les résultats intéressants obtenus dans deux grandes études cliniques avec ce médicament comparé à la warfarine utilisée comme anticoagulant oral de référence (9).

MÉCANISME D'ACTION

L'edoxaban est un inhibiteur direct et réversible, hautement sélectif, du facteur Xa, la sérine protéase située dans la voie commune finale de la cascade de la coagulation. Il inhibe le facteur Xa libre et interrompt l'activité de la prothrombinase (Figure 1). Cette inhibition du facteur Xa dans la cascade de coagulation diminue la formation de thrombine, allonge le temps de coagulation et réduit le risque de formation de thrombus. Les effets pharmacodynamiques de l'edoxaban apparaissent rapidement, en 1 à 2 heures, ce qui correspond à l'exposition maximale au médicament (C_{max}) selon les données pharmacocinétiques. Ils peuvent être mesurés par le dosage de l'activité anti-facteur Xa et sont prévisibles, bien corrélés à la dose et à la concentration plasmatique d'edoxaban (9).

PHARMACOCINÉTIQUE

L'edoxaban est rapidement absorbé par voie orale, avec une biodisponibilité absolue d'environ 62 % et des concentrations plasmatiques maximales ($C_{\max}$) atteintes en 1 à 2 heures. La prise d'aliments augmente la $C_{\max}$ dans une mesure variable, mais elle a un effet minime sur l'exposition totale (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques ou ASC) de telle sorte que le médicament peut être pris pendant le repas ou à distance de celui-ci. Le volume de distribution moyen est de 107 litres et les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 3 jours, sans risque d'accumulation avec une prise par jour. La pharmacocinétique est linéaire avec une relation proportionnelle entre les concentrations plasmatiques obtenues et les doses d'edoxaban de 15 mg à 60 mg (9).

L'edoxaban sous forme inchangée est la forme prédominante dans le plasma. La molécule est métabolisée par hydrolyse (par la carboxylestérase 1) ou par conjugaison, mais relativement peu par oxydation via les CYP3A4/5 (< 10 %), avec la présence de trois métabolites actifs. L'edoxaban est un substrat du transporteur d'efflux glycoprotéine P (P-gp), mais pas des transporteurs d'influx (anions ou cations organiques). La clairance totale estimée est de 22 litres/heure, avec une clairance rénale qui représente plus ou moins 50 % de celle-ci. Environ 35 % de la dose administrée sont éliminés par voie rénale et le reste est éliminé par le métabolisme hépatique et l'excrétion biliaire/intestinale. Après administration orale, le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) est de 10 à 14 heures, ce qui permet une prise par jour en clinique (9).

L'âge, le sexe et l'origine ethnique n'ont pas d'influence sur la pharmacocinétique de l'edoxaban, si l'on prend en compte le poids corporel et la fonction rénale. La $C_{\max}$ et l'exposition totale (ASC) se sont révélées être augmentées de, respectivement, 40 % et 13 % chez les patients ayant un poids médian faible (55 kg) par rapport aux patients ayant un poids médian élevé (84 kg) et, dans les études cliniques de phase III, détaillées plus loin, la dose d'edoxaban était diminuée de moitié chez les patients pesant ≤ 60 kg. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de créatinine ou $\text{ClCr} > 50 - 80$ ml/min), modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min) et sévère ($\text{ClCr} < 30$ ml/min mais non dialysés), les ASC plasmatiques sont augmentées de, respectivement, 32 %, 74 % et 72 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Par ailleurs, chez les

patients atteints d'insuffisance rénale, le profil des métabolites est modifié et les métabolites actifs sont formés en quantités plus importantes. La modélisation pharmacocinétique de population indique que l'exposition est multipliée par deux environ chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, ce qui justifie les adaptations posologiques discutées plus loin (9).

L'edoxaban est un substrat de la P-gp, un transporteur d'efflux. Dans les études pharmacocinétiques, l'administration concomitante d'edoxaban avec des inhibiteurs de la P-gp a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de l'edoxaban, ce qui demande de réduire la dose de moitié (30 au lieu de 60 mg en une prise par jour) en cas de co-administration avec l'érythromycine, la dronédarone, le kétoconazole et la ciclosporine (9). La notice scientifique, très détaillée à ce propos, peut être consultée pour plus de précisions à propos de ces interactions médicamenteuses et des recommandations pratiques qui en découlent.

EFFICACITÉ CLINIQUE

1) TRAITEMENT ET PRÉVENTION SECONDAIRE DE LA TVP SYMPTOMATIQUE

L'efficacité de l'edoxaban dans le traitement et la prévention secondaire de la TVP symptomatique, avec ou sans EP, a été investiguée dans l'étude clinique Hokusai-VTE (10), dont les principaux résultats ont déjà été présentés dans un article de la revue en 2013 (11).

Dans cette étude pivot, 8.292 patients avec une complication aiguë de TVP ou d'EP ont reçu, de façon aléatoire, un traitement héparinique initial (énoxaparine ou héparine non fractionnée) suivi de l'edoxaban 60 mg une fois par jour ou de la warfarine dont la dose a été adaptée pour atteindre un INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0. Si nécessaire, la dose d'edoxaban était réduite à 30 mg en fonction des caractéristiques cliniques du patient, discutées par ailleurs dans le présent article (faible poids, fonction rénale altérée, inhibiteur de la P-gp concomitant). La durée de traitement allait de 3 mois à 12 mois selon la situation clinique jugée par l'investigateur pour mimer, autant que possible, la situation rencontrée en pratique clinique. Il faut cependant noter que 40 % des patients ont reçu un traitement de plus de 12 mois. Le critère principal d'efficacité était la récurrence d'événements thromboembo-

TABLEAU I. PRINCIPAUX RÉSULTATS D'EFFICACITÉ ET DE SÉCURITÉ DE L'ÉTUDE CLINIQUE HOKUSAI-VTE

	Edoxaban N (%/an)	Warfarine N (%/an)	HR (IC 95 %)
EFFICACITE (événements thrombo-emboliques)			
Récidive ETEVS	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) P < 0,001 pour non-infériorité
EP (avec ou sans TVP)	73 (1,8)	83 (2,0)	
TVP seulement	57 (1,4)	63 (1,5)	
SECURITE (saignements)			
Majeurs et NMCS	349 (8,5)	423 (10,3)	0,81 (0,71; 0,94) = 0,004 pour supériorité
Majeurs	56 (1,4)	66 (1,6)	0,84 (0,59; 1,21)
NMCS	298 (7,2)	368 (8,9)	0,80 (0,68; 0,93)
Tous	895 (21,7)	1.056 (25,6)	0,82 (0,75; 0,90)
ETEVS : événements thromboemboliques veineux symptomatiques. EP : embolie pulmonaire. TVP : thrombose veineuse profonde. NMCS : non majeurs cliniquement significatifs. HR : hasard ratio. IC : intervalle de confiance.			

liques veineux symptomatiques, définie comme le critère composite de récurrence de TVP symptomatique, d'EP symptomatique non fatale, et d'EP fatale survenant chez les patients pendant la période de 12 mois de l'étude. Les critères secondaires d'efficacité incluaient le critère clinique composite de récurrence d'événements thromboemboliques veineux et de décès toutes causes.

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau I (1^{ère} partie). Quel que soit le critère considéré, l'edoxaban s'est révélé non inférieur à la warfarine et ce, que la dose utilisée ait été de 60 mg par jour ou réduite à 30 mg chez les patients *ad hoc* (12), ou encore que les patients aient présenté ou non une EP. Il est à noter que dans le groupe recevant la warfarine, le temps médian passé dans l'intervalle thérapeutique, à savoir un INR compris entre 2,0 et 3,0, a été de 65,6 %, ce qui est satisfaisant. La différence entre les deux bras de traitement concerne la tolérance, avec un moindre risque hémorragique sous edoxaban (voir plus loin). Au vu des résultats de cette étude Hokusai-VTE (10), l'edoxaban est indiqué dans le traitement et la prévention secondaire de la TVP et de l'EP (13).

TABLEAU II. PRINCIPAUX RÉSULTATS D'EFFICACITÉ ET DE SÉCURITÉ DE L'ÉTUDE CLINIQUE ENGAGE AF-TIMI 48

	Edoxaban N (%/an)	Warfarine N (%/an)	HR (IC 95 %)
EFFICACITE (événements thrombo-emboliques)			
Premier AVC/ EES	182 (1,18)	232 (1,50)	0,79 (0,63; 0,99) P < 0,0001 pour non-infériorité
Premier AVC ischémique	135 (0,87)	144 (0,93)	0,94 (0,75; 1,19)
Premier AVC hémorragique	40 (0,26)	76 (0,49)	0,53 (0,36; 0,78)
SECURITE (saignements)			
Majeurs	418 (2,75)	524 (3,43)	0,80 (0,71; 0,91) P = 0,0009 pour supériorité
Intra-crâniens	61 (0,39)	132 (0,85)	0,47 (0,34; 0,63) P < 0,0001 pour supériorité (*)
Fatals	32 (0,21)	59 (0,38)	0,55 (0,36; 0,84) P = 0,0059 pour supériorité
NMCS	1214 (8,67)	1.396 (10,15)	0,86 (0,80; 0,93)
Tous	1.865 (14,15)	2.114 (16,40)	0,87 (0,82; 0,92)
AVC : accidents vasculaires cérébraux. EES : événements emboliques systémiques. NMCS : non majeurs cliniquement significatifs. HR : hasard ratio. IC : intervalle de confiance. (*) Entraînant le décès : HR = 0,58 (0,35 ; 0,95); p = 0,0312.			

2) PRÉVENTION DES ÉVÉNEMENTS EMBOLIQUES DANS LA FANV

L'étude pivot ENGAGE AF-TIMI 48 (14) est une grande étude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle, avec double placebo, en groupes parallèles, qui a enrôlé 21.105 patients présentant une FANV et un risque modéré à élevé d'AVC et d'événements emboliques systémiques, avec un score CHADS2 moyen de 2,8 (5). Il s'agit de l'étude la plus vaste et la plus longue réalisée avec un NACO dans la prévention de l'AVC chez des patients avec FANV. Les patients ont été randomisés dans trois groupes de traitement comprenant l'edoxaban 30 mg une fois par jour, l'edoxaban 60 mg une fois par jour ou la warfarine. Chez les patients des deux groupes de traitement par edoxaban, la dose était diminuée de moitié en présence d'un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min), poids faible (≤ 60 kg) ou traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp. La durée médiane

de suivi de l'étude a été de 2,8 ans. Dans le groupe recevant la warfarine, le temps médian passé dans l'intervalle thérapeutique (INR de 2,0 à 3,0) a été de 68,4 %, ce qui est plus élevé que la moyenne observée en pratique clinique. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau II (1^{ère} partie). L'edoxaban 60 mg a été non inférieur à la warfarine pour le critère principal d'efficacité composite comprenant les AVC et les événements emboliques systémiques. Il n'y avait pas de différences significatives pour les autres critères secondaires d'efficacité en comparaison au traitement par warfarine. Par contre, il y a eu une différence significative en termes d'accidents hémorragiques (voir plus loin). Dès lors, comparativement à la warfarine, l'edoxaban 60 mg a amélioré significativement le bénéfice clinique net (premier AVC, événements emboliques systémiques, saignement majeur ou décès toutes causes) avec un risque relatif (RR) de 0,89 et un intervalle de confiance (IC) à 95 % compris entre 0,83 et 0,96 ($P = 0,0024$) (14).

Depuis l'article *princeps* paru dans le New England Journal of Medicine en 2013 (14), l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 a fait l'objet de plusieurs autres analyses. Certaines visaient à mieux interpréter les résultats obtenus, comme la relation entre la dose d'edoxaban, les concentrations plasmatiques, l'activité anti-facteur Xa, et les événements cliniques (15) ou encore l'influence éventuelle de caractéristiques génétiques susceptibles d'influencer les réponses thérapeutiques dans les groupes edoxaban ou warfarine (16). D'autres ont démontré que les résultats obtenus étaient consistants dans différents sous-groupes de patients : les sujets âgés (17), ceux avec une fonction rénale altérée (18) ou une insuffisance cardiaque (19), les patients ayant déjà présenté un AVC préalable (20) ou encore ceux à risque de chute (21). Une autre analyse s'est focalisée spécifiquement sur les AVC (22). Elle a montré que l'edoxaban est aussi efficace que la warfarine pour protéger contre tous les types d'AVC, tout en réduisant le risque des AVC hémorragiques. La plus haute dose d'edoxaban est aussi efficace que la warfarine pour réduire le risque d'AVC ischémiques tandis que la plus faible dose s'est révélée un peu moins efficace. Enfin, une autre analyse s'est particulièrement intéressée à la mortalité dans les deux groupes. La mortalité globale et cardiovasculaire a été réduite dans le groupe edoxaban par rapport au groupe warfarine, essentiellement en raison d'un moindre

risque de saignements majeurs sous edoxaban (voir plus loin) (23).

Enfin, une étude de phase 3b (ENSURE-AF), publiée récemment dans le Lancet, a comparé l'efficacité et la sécurité de l'edoxaban ($n = 1.095$; 60 mg par jour, dose éventuellement réduite à 30 mg par jour selon les mêmes critères que dans les deux études précédentes) avec celles d'une combinaison classique d'énoxaparine-warfarine ($n = 1.104$) chez des patients devant subir une cardioversion pour une FANV (24). Les résultats ont montré un très faible taux d'événements cardiovasculaires majeurs (critère primaire d'efficacité composite associant AVC, événement embolique systémique, infarctus du myocarde et mortalité cardiovasculaire), non différent dans les deux groupes. Il en a été de même pour le critère primaire de sécurité (saignements majeurs et non majeurs mais cliniquement significatifs) (24).

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

La sécurité de l'edoxaban a été évaluée dans les deux grandes études de phase III menées chez 8.292 patients présentant un événement thromboembolique veineux (TVP et EP) (étude Hokusai-VTE) (10) et chez 21.105 patients présentant une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) (14). L'exposition moyenne à l'edoxaban 60 mg (incluant la dose réduite à 30 mg) était de 251 jours dans l'étude Hokusai-VTE (10) et de 2,5 ans dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (14). La sécurité d'emploi a surtout évalué le risque de saignements. Dans les deux études, les effets indésirables les plus fréquents liés aux saignements rapportés avec l'edoxaban 60 mg, sur la base des termes évalués par un comité d'adjudication, étaient l'hémorragie des tissus mous sous-cutanés (jusqu'à 5,9 %) et l'épistaxis (jusqu'à 4,7 %), tandis que l'hémorragie vaginale était l'effet indésirable lié aux saignements les plus communément observés (9,0 %) dans l'étude Hokusai-VTE seulement. En fait, les saignements peuvent survenir dans tous les sites/organes, y compris dans le cerveau, et peuvent être sévères, voire fatals. Les autres effets indésirables les plus fréquemment observés sous edoxaban étaient une anémie, un rash cutané, et des anomalies du bilan hépatique.

Dans l'étude Hokusai-VTE (10), le critère principal de tolérance était les saignements cliniquement significatifs (combinant saignements majeurs et saignements non majeurs mais cliniquement significatifs) et ce critère

était observé de façon significativement moins fréquente (- 19 %; $P=0,004$) dans le groupe edoxaban par rapport au groupe warfarine (Tableau I, 2^{ème} partie). Il y avait numériquement moins de saignements majeurs (- 16 %), et une diminution significative des saignements non majeurs mais cliniquement significatifs (- 20 %) et de tous les saignements (- 18 %). Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (14), le critère principal d'évaluation était les saignements majeurs, avec, ici aussi, une réduction significative (- 20 %; $P=0,0009$) du risque en faveur du groupe edoxaban 60 mg par rapport au groupe warfarine (Tableau II, 2^{ème} partie). Dans cette grande étude, tous les saignements étaient réduits de façon significative dans le groupe edoxaban par rapport au groupe warfarine, que ce soit les saignements intracrâniens (- 53 %), les saignements fatals (- 45 %), les saignements non majeurs mais cliniquement significatifs (- 14 %) et les saignements de tout type (- 13 %) (Tableau II, 2^{ème} partie).

INDICATIONS DE L'EDOXABAN

Les deux indications actuellement reconnues pour l'edoxaban par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), sur la base des résultats des deux grandes études précédemment décrites, ENGAGE AF-TIMI 48 (14) et Hokusai-VTE (10), sont les suivantes :

- prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que: insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT);
- traitement et prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP chez les patients adultes.

Il est important de noter que l'edoxaban n'est pas recommandé en alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une EP et hémodynamiquement instables ou chez les patients susceptibles d'être traités par thrombolyse ou embolectomie pulmonaire, car la sécurité et l'efficacité de l'edoxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques critiques. Par ailleurs, l'edoxaban n'a pas été étudié chez les patients porteurs de valvulopathies ou de remplacement valvulaire, et son utilisation n'est pas recommandée dans ces circonstances.

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

L'edoxaban (Lixiana®) est remboursé dans les trois indications suivantes :

- **Patient avec une TVP aiguë** : immédiatement après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours pour le traitement et la prévention de récurrence de TVP et d'EP à la suite d'une TVP aiguë. Une demande de prolongation peut être introduite pour la prévention secondaire si, du fait de son profil de risque, le patient nécessite de recevoir un traitement prolongé avec edoxaban, après un traitement antérieur de 3 ou 6 mois, jusqu'à maximum 12 mois après la manifestation d'une TVP aiguë.
- **Patient avec une EP aiguë** : immédiatement après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours pour le traitement et la prévention de récurrence de TVP et EP à la suite d'une EP aiguë. La prolongation du remboursement du traitement par edoxaban peut être demandée si, du fait de son profil de risque, le patient nécessite de recevoir un traitement prolongé, après un traitement antérieur de 3 ou 6 mois, jusqu'à maximum 12 mois après la manifestation d'une EP aiguë.
- **Patient avec une FANV associée à un ou plusieurs autres facteurs de risque suivants** :
 - antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique;
 - fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %;
 - insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA);
 - âge ≥ 75 ans ou âge ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.

Après la première demande dans le cadre d'une FANV, la prolongation peut être obtenue à condition de s'engager à tenir à la disposition du médecin conseil les éléments de preuve qui démontrent que le patient se trouve dans la situation attestée justifiant une prolongation.

L'edoxaban sera administré à une dose de 1 x 30 mg par jour au lieu de 1 x 60 mg par jour dans les situations cliniques suivantes :

- insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine (ClCr) de 15 à 50 ml/min);
- traitement concomitant par un inhibiteur de la P-gp (dronédarone, ciclosporine, érythromycine ou kétoconazole);
- poids faible ≤ 60 kg.

Par ailleurs, sur le plan pratique, il faut savoir qu'en cas de relais de l'edoxaban 30 mg vers un anticoagulant de type antivitamine K, seuls deux conditionnements d'edoxaban 10 x 15 mg sont remboursables.

Malgré cette complexité apparente, les conditions de remboursement accordées par l'INAMI permettent au médecin de ne pas se justifier quant au dosage choisi (remboursement, peu importe si c'est la posologie 15, 30 ou 60 mg), ni quant au nombre et à la taille des boîtes prescrites.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

L'edoxaban (Lixiana®) est disponible sous forme de comprimés pelliculés à trois dosages, 15 mg, 30 mg et 60 mg. Pour la prévention de l'AVC et de l'embolie artérielle systémique, la dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FANV, le traitement doit être poursuivi à long terme. Dans le traitement et la prévention secondaire de la TVP et de l'EP, la dose recommandée d'edoxaban est également de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours (à noter que l'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément). La durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (mais d'au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque transitoires (par exemple chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents (cancer, par exemple) ou d'une TVP/ EP idiopathique.

Au vu des données pharmacocinétiques déjà commentées (9), la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg au lieu de 60 mg en une prise par jour chez les patients qui présentent un ou plusieurs des facteurs cliniques déjà mentionnés et repris dans les conditions de remboursement.

La sécurité et l'efficacité de l'edoxaban chez la femme enceinte ou chez les femmes qui allaitent n'ont pas été établies. L'edoxaban n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 ml/min) ni chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, et il est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique

associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Comme les autres anticoagulants, l'edoxaban doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque accru de saignement, quel qu'il soit, et le traitement doit être immédiatement interrompu en cas d'hémorragie sévère. Par ailleurs, l'administration concomitante de médicaments modifiant l'hémostase (en particulier les antiagrégants plaquettaires) peut majorer le risque de saignement. Enfin, l'administration concomitante d'edoxaban et d'autres anticoagulants est contre-indiquée.

Si le médecin veut débiter un traitement par edoxaban chez un patient déjà sous anticoagulant coumarinique, il faut arrêter l'antivitamine K et commencer le traitement par edoxaban lorsque l'INR est $\leq 2,5$. Si le patient est sous héparine ou un autre NACO, il faut commencer le traitement par edoxaban au moment de la prochaine administration de cet autre anticoagulant qui sera interrompu. À l'inverse, si le médecin veut arrêter l'edoxaban et débiter un autre traitement anticoagulant, les modalités précises sont détaillées dans la notice scientifique en fonction des différentes options possibles.

Si l'anticoagulation doit être interrompue pour diminuer le risque de saignement en cas d'intervention chirurgicale ou d'autres interventions (endoscopiques, par exemple), le traitement par edoxaban doit être arrêté le plus tôt possible et de préférence au moins 24 heures avant l'intervention et ne sera repris qu'après avoir eu la garantie quant à l'obtention d'une hémostase adéquate. Bien que le traitement par l'edoxaban ne nécessite pas de surveillance de routine, l'effet de l'anticoagulation peut être estimé par un dosage quantitatif étalonné de l'activité anti-facteur Xa, ce qui peut aider à la décision clinique dans des situations particulières, par exemple, en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence. À ce jour, il n'y a pas d'antidote disponible, contrairement au Praxbind® pour le dabigatran (Pradaxa®) (25). Cependant, une alternative peut être envisagée, telle celle mentionnée dans le certificat complémentaire de protection (CCP) du médicament. En cas de saignement engageant le pronostic vital ne pouvant pas être contrôlé par les mesures telles qu'une transfusion ou le rétablissement de l'hémostase, l'administration d'un concentré de 4 facteurs du complexe prothrombinique à la dose de 50 UI/kg inverse les effets de l'edoxaban, 30 minutes après la fin de la perfusion.

CONCLUSION

L'edoxaban est un nouveau NACO, ciblant sélectivement le facteur Xa, ayant démontré un bon profil d'efficacité/sécurité dans le traitement et la prévention secondaire de la TVP et de l'EP, d'une part, dans la prévention des embolies systémiques et cérébrales chez les patients avec FANV, d'autre part.

BIBLIOGRAPHIE

- Peters P, Defraigne JO, Gothot A.— Anticoagulants oraux : nouveaux horizons. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 37-44.
- Scheen AJ.— Rivaroxaban (Xarelto®) : nouvel anticoagulant oral, inhibiteur direct sélectif du facteur Xa. *Rev Med Liege*, 2009, **64**, 538-543.
- Lancellotti P, Scheen AJ.— Dabigatran éxilate (Pradaxa®) : anticoagulant oral, inhibiteur direct sélectif de la thrombine. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 588-592.
- Melissopoulou M, Ancion A, Lancellotti P, et al.— Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'embolie pulmonaire. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 594-599.
- Melon P, Lancellotti P.— Recommandations Européennes 2010 pour le traitement anti-thrombotique de la fibrillation auriculaire : nouveaux scores pour l'évaluation des risques d'accident vasculaire cérébral et de saignement. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 580-582.
- Kulbertus H, Lancellotti P.— La fibrillation auriculaire : une épidémie du troisième âge ? *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 301-308.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, 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: Executive summary. *Eur Heart J*, 2016, Jun 9. pii: ehv058. [Epub ahead of print].
- Greig SL, Garnock-Jones KP.— Apixaban: a review in venous thromboembolism. *Drugs*, 2016, **76**, 1493-1504.
- Bounameaux H, Camm AJ.— Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs*, 2014, **74**, 1209-1231.
- Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al.— Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 1406-1415.
- Sprynger M.— L'étude clinique du mois. Hokusai-VTE : edoxaban versus warfarine dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 548-551.
- Verhamme P, Wells PS, Segers A, et al.— Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism. An analysis of the randomised, double-blind Hokusai-VTE trial. *Thromb Haemost*, 2016, **116**, 747-753.
- Shirley M, Dhillon S.— Edoxaban: a review in deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Drugs*, 2015, **75**, 2025-2034.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.— Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 2093-2104.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al.— Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*, 2015, **385**, 2288-2295.
- Mega JL, Walker JR, Ruff CT, et al.— Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*, 2015, **385**, 2280-2287.
- Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al.— Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc*, 2016, **5**, pii: e003432.
- Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al.— Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation*, 2016, **134**, 24-36.
- Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, et al.— Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur J Heart Fail*, 2016, **18**, 1153-1161.
- Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, et al.— Outcomes with edoxaban versus warfarin in patients with previous cerebrovascular events: findings from ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48). *Stroke*, 2016, **47**, 2075-2082.
- Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al.— Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: ENGAGE AF-TIMI 48 analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2016, **68**, 1169-1178.
- Giugliano RP, Ruff CT, Rost NS, et al.— Cerebrovascular events in 21105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin : effective anticoagulation with Factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48. *Stroke*, 2014, **45**, 2372-2378.
- Giugliano RP, Ruff CT, Wiviott SD, et al.— Mortality in patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban or warfarin : insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Am J Med*, 2016, **129**, 850-857 e852.
- Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al.— Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*, 2016, **388**, 1995-2003.
- Yogarathnam D, Ditch K, Medeiros K, et al.— Idarucizumab for reversal of dabigatran-associated anticoagulation. *Ann Pharmacother*, 2016, **50**, 847-854.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Professeur André Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be