



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

Présentée et soutenue publiquement par :

Martin BROUÉ

Le 10 OCTOBRE 2014

Titre :

**APIXABAN, NOUVEL ANTICOAGULANT ORAL :
REVUE DE PHARMACOLOGIE,
ET IMPLICATION POUR LA PRATIQUE OFFICINALE**

JURY

PRÉSIDENT

Monsieur le Professeur P.SIÉ

MEMBRE

Madame le Professeur B.SALLERIN

MEMBRE

Madame le Docteur M.CHARPIN

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur P.SIÉ

FACULTÉS DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES – UNITÉ D'HÉMATOLOGIE

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse le Professeur Pierre Sié pour sa disponibilité, son écoute et ses conseils avisés.

Au Professeur Brigitte Sallerin pour me faire l'honneur de participer à ce jury de soutenance.

Au Docteur Monique Charpin pour me faire l'honneur de participer à ce jury de soutenance et pour m'avoir accompagné, soutenu et beaucoup appris sur le métier de pharmacien d'officine.

A ma famille, à mes proches, à Marie.

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: CASCADE D'ACTIVATION DES FACTEURS DE COAGULATIONS	8
FIGURE 2 : RECONSTITUTION SCHEMATIQUE DE LA STRUCTURE DE L'APIXABAN LIE FACTEUR XA.....	13
FIGURE 3 : COMPARAISON DE L'ABSORPTION D'APIXABAN A DIFFERENTES DOSES UNIQUES DE 0,5 A 50 MG	15
FIGURE 4 : VOIES DE BIOTRANSFORMATION DE L'APIXABAN CHEZ L'HOMME. [1]	17
FIGURE 5 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'APIXABAN ET DE SES METABOLITES M2, M4 ET M7	18
FIGURE 6 : INR, TEMPS DE CEPHALINE AVEC ACTIVATEUR, TEMPS DE PROTHROMBINE DU JOUR 1 AU JOUR 7 D'EXPOSITION A L'APIXABAN. [6]	19
FIGURE 7 : REPONSE DES ETUDES DE PHASE II A L'EXPOSITION QUOTIDIENNE A L'APIXABAN. [8]	20
FIGURE 8 : INDEX D'UTILITE THERAPEUTIQUE EN FONCTION DE L'EXPOSITION QUOTIDIENNE A L'APIXABAN ET EN FONCTION DU SCHEMA THERAPEUTIQUE. [8].....	21

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : VALEURS DES K_i IN VITRO DE L'INHIBITION DES ENZYMES HUMAINES PAR L'APIXABAN A 25°C [3]	14
TABLEAU 2 : REPARTITION DES METABOLITES RADIOACTIFS DANS L'URINE ET LES SELLES APRES UNE DOSE ORALE DE [14C] APIXABAN CHEZ LA SOURIS, LE RAT, LE LAPIN, LE CHIEN ET L'HOMME.	16
TABLEAU 3 : INDICATIONS DES AODs.	31
TABLEAU 4 : ESSAIS RANDOMISES DES AODs DANS LE TRAITEMENT PREVENTIF DE LA TVP POST CHIRURGICALE. METHODOLOGIE DES ESSAIS ET CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION.	32
TABLEAU 5 : RESULTATS DES ESSAIS RANDOMISES DES AODs DANS LE TRAITEMENT PREVENTIF DE LA TVP POST CHIRURGICALE. LES RESULTATS SONT RAPPORTES EN RR (RISQUE RELATIF) AVEC UN IC 95%.	34
TABLEAU 6 : ESSAIS RANDOMISES DES AODs DANS LE TRAITEMENT DE LA FANV. METHODOLOGIE DES ESSAIS ET CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION	35
TABLEAU 7 : RESULTATS DES ESSAIS RANDOMISES DES AODs DANS LE TRAITEMENT DE LA FANV. LES RESULTATS SONT APPORTES EN RR (RISQUE RELATIF) AVEC UN IC 95%.	38
TABLEAU 8 : ESSAIS RANDOMISES DES AODs DANS LE TRAITEMENT DE LA MTeV. METHODOLOGIE DES ESSAIS ET CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION.	38
TABLEAU 9 : RESULTATS DES ESSAIS RANDOMISES DES AODs DANS LE TRAITEMENT DE LA MTeV ET DES ETUDES D'EXTENSION. LES RESULTATS SONT APPORTES EN RR (RISQUE RELATIF) AVEC UN IC 95%.	41
TABLEAU 10 : RECAPITULATIFS DES EVENEMENTS RAPPORTES LORS DES ETUDES CLINIQUES	46
TABLEAU 11 : INHIBITEURS DU CYP3A4 ET DE LA PGP	48
TABLEAU 12 : INDUCTEURS DU CYP3A4 ET DE LA PGP	49

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES FIGURES	3
LISTE DES TABLEAUX	4
TABLE DES MATIÈRES.....	5
RAPPEL SUR L'HÉMOSTASE.....	7
INTRODUCTION.....	9
PARTIE I : APIXABAN, PRÉSENTATION D'UN AOD	11
1. STRUCTURE, ACTIVITÉ CHIMIQUE ET MECANISME D'ACTION	12
2. DONNÉES PHARMACODYNAMIQUES.....	14
3. DONNÉES PHARMACINÉTIQUES	15
3.1. ABSORPTION	15
3.2. DISTRIBUTION	16
3.3. METABOLISATION ET ELIMINATION	17
3.4. PHARMACOCINETIQUE CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN.....	19
3.5. PHARMACOCINETIQUE DANS LA MTEV DES POPULATIONS CIBLES	20
3.6. DOSES.....	22
PARTIE II : PLACE THERAPEUTIQUE ACTUELLE.....	23
1. INDICATIONS.....	24
2. LES ESSAIS CLINIQUES PIVOTS	24
2.1. <i>PROPHYLAXIE DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES PERIOPERATOIRE</i>	24
2.1.1. METHODOLOGIE	24
2.1.2. RESULTATS	26
2.2. <i>FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE</i>	27
2.2.1. METHODOLOGIE	27
2.2.2. RESULTATS	28
2.3. <i>MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE</i>	28
2.3.1. METHODOLOGIE	28
2.3.2. RESULTATS	29
3. ESSAIS ABANDONNES	30
4. COMPARAISONS ENTRE LES AOD	31
4.1. <i>INDICATIONS</i>	31
4.2. <i>ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LA PREVENTION DES MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES VEINEUSES APRES PTH ou PTG</i>	32
4.2.1. POINT COMMUN ENTRE LES ETUDES	32
4.2.2. DIFFERENCES ENTRE LES ETUDES	33
4.2.3. DISCUSSION	34
4.3. <i>ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LE TRAITEMENT DE LA FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE</i>	35
4.3.1. POINTS COMMUNS ENTRE LES ETUDES.....	35
4.3.2. DIFFERENCES ENTRE LES ETUDES	36
4.3.3. DISCUSSION	36

4.4. ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LE TRAITEMENT CURATIF DES MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES VEINEUSES.....	38
4.4.1. POINTS COMMUNS ENTRE LES ETUDES.....	39
4.4.2. DIFFERENCES ENTRE LES ETUDES	39
4.4.3. DISCUSSION	40
PARTIE III : MISE EN PRATIQUE POUR LE PATIENT ET LE PRATICIEN.....	42
1. PRESCRIPTION.....	43
2. RELAIS DE TRAITEMENT	44
3. DONNÉES CLINIQUES	45
3.1. CONTRE-INDICATION	45
3.2. EFFETS INDESIRABLES.....	45
4. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	47
4.1. INTERACTION AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS DE L'HEMOSTASE.....	47
4.2. INTERACTIONS AVEC LES INHIBITEURS DU CYP3A4 ET DE LA P-GP.....	47
4.3. INTERACTIONS AVEC LES INDUCTEURS DU CYP3A4 ET DE LA P-GP	48
5. SECURITE	49
6. SURVEILLANCE	49
7. EDUCATION THERAPEUTIQUE	50
7.1. ETAPES D'INITIATION ET DE SUIVI	50
7.2. EDUCATION DU PATIENT	51
CONCLUSION	54
REGISTRE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES	55
BIBLIOGRAPHIE.....	56

RAPPEL SUR L'HÉMOSTASE

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes permettant d'arrêter le processus hémorragique par la formation d'un thrombus. La finalité de cette action est le maintien de la fluidité du sang.

Elle se divise en trois phases distinctes : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire fait intervenir les plaquettes et des protéines adhésives matricielles et plasmatiques (comme le facteur de Willebrand), ainsi que la paroi du vaisseau altéré afin de former un agrégat plaquettaire qui arrête l'hémorragie.

La coagulation est la phase à laquelle les anticoagulants interviennent. Il s'agit d'une cascade de réaction enzymatique qui génère la thrombine. Cette thrombine permet d'activer le fibrinogène en fibrine qui constituera le squelette du thrombus.

Cette phase doit non seulement s'effectuer de façon rapide, mais elle doit surtout être limitée dans le temps et l'espace, correspondant à la taille de la brèche. Cette limite est assurée par différentes molécules : les facteurs de coagulations.

Certains de ces facteurs, et ils seront détaillés ultérieurement, sont des cibles d'interruption de ce processus de coagulation. Ils se fixent sur la surface phospholipidiques des plaquettes grâce à des complexes dépendant de la vitamine K. La première génération d'anticoagulants oraux intervient à ce niveau.

Cette cascade d'activation, où le produit de chaque réaction devient le substrat de la suivante, est initiée de manière extrinsèque (traumatisme tissulaire) ou intrinsèque (contact du sang avec les cellules sous endothéliales).

Le schéma suivant résume de manière succincte ce mécanisme.

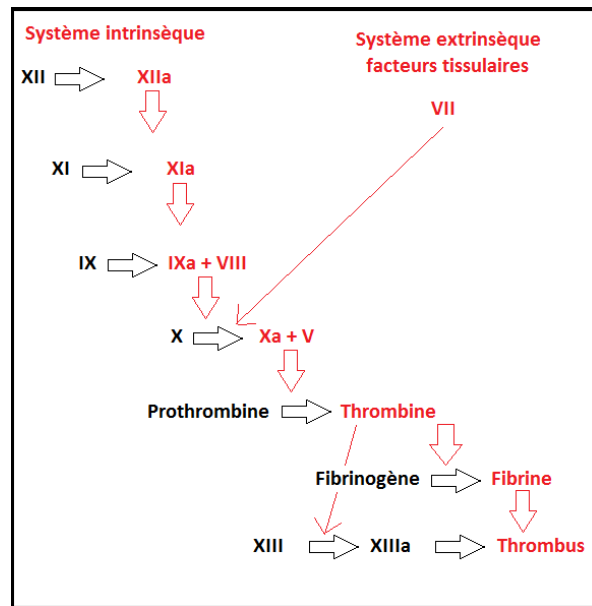


Figure 1: Cascade d'activation des facteurs de coagulations

On différencie les voies d'activation extrinsèques faisant intervenir le facteur tissulaire et le facteur VII, et la voie intrinsèque dont le point de départ est l'activation du facteur XII.

Le facteur XIIIa est une proenzyme stabilisatrice du réseau de fibrine. Celui-ci est présent dans le plasma de manière passive et est activé par la thrombine.

Le thrombus est constitué de monomères de fibrine ayant polymérisé. Il est alors consolidé par des liaisons covalentes créées par le Facteur XIII. Enfin le caillot se resserre sur lui-même, en emprisonnant des éléments figurés du sang indispensables à la fibrinolyse, grâce à des pseudopodes émis par les plaquettes activées.

Cette étape est caractérisée par de nombreux mécanismes de régulation négative de la coagulation, notamment l'antithrombine. Il s'agit d'une protéine plasmatique inhibitrice, capable de complexer avec certaines enzymes de la coagulation. Ce complexe est recréé en thérapeutique par l'injection d'héparine. Les sulfates d'héparane sont responsables de la liaison entre l'antithrombine et sa cible.

La fibrinolyse, ou destruction du caillot, est assurée par la plasmine. Elle est activée par le plasminogène absorbé lors de la formation du caillot. Cette réaction intervient au bout de 6 à 8 jours en raison de la présence d'inhibiteurs de la fibrinolyse, qui permettent la totale réparation du vaisseau dans ce laps de temps.

INTRODUCTION

Depuis le milieu du XXème siècle, les Anti vitamines K (AVK) sont utilisés comme anticoagulants par voie orale.

Leur action persiste après l'arrêt du traitement, car l'effet anticoagulant est lié à la cinétique des facteurs vitamine K dépendants, qui est relativement longue (10 à 72h). Ils disposent d'antidotes (Vitamine K ou facteurs de coagulation vitamine K dépendant préparés à partir de plasma, appelés Concentrés de Complexe) en cas d'hémorragies liées à un surdosage. Ils doivent être contrôlés, de façon étroite, par la mesure régulière de l'INR (International Normalized Ratio : rapport du Temps de Quick du malade à celui d'un témoin, corrigé par un indice de sensibilité propre au réactif), qui doit se situer dans un intervalle thérapeutique (habituellement entre 2 et 3). La dose est ajustée en fonction de l'INR mesuré.

Les AVK présentent de nombreuses contraintes, notamment une marge thérapeutique étroite, une grande variabilité interindividuelle et chez certains patients une instabilité de l'INR.

Cette instabilité peut avoir diverses origines : les oublis de prises, les interférences alimentaires et surtout médicamenteuses, sont autant de causes de variabilité.

En outre 15 à 20% de la variabilité interindividuelle est liée à des facteurs génétiques (polymorphismes du CYP 2C9 ou du complexe enzymatique VKORC 1).

Les prises de sang régulières, afin de contrôler l'INR, sont une contrainte pour le patient.

Dès lors, l'intérêt d'une nouvelle stratégie thérapeutique, avec un niveau d'anticoagulant stable sans ajustement posologique, est apparue : les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), plus justement appelés anticoagulants oraux directs (AOD). Ils sont à ce jour au nombre de trois, ayant une AMM en Europe: deux anti-facteur Xa, le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®), et un anti-facteur IIa, le dabigatran (Pradaxa®). Ils ont été évalués dans plusieurs indications des AVK et des héparines : Fibrillation Atriale Non Valvulaire, Traitement initial et prévention de

récidive de la Maladie Thromboembolique Veineuse (MTeV) prévention de la MTeV post-opératoire après mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou.

L'Eliquis® sera détaillé ici sous la forme d'une revue de pharmacologie. Une mise en pratique officinale, tant au niveau des prescripteurs qu'au niveau des patients, sera ensuite proposée.

PARTIE I :
APIXABAN, PRÉSENTATION D'UN AOD

L'apixaban est un anticoagulant oral direct dirigé contre le facteur Xa commercialisé sous le nom d'Eliquis®.

En 2013 il obtient l'autorisation de mise sur le marché au niveau européen, au même titre que son concurrent le rivaroxaban (Xarelto ®), dans le traitement préventif de l'embolie systémique et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant certains facteurs de risques (hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque symptomatique, âge >75ans).

Auparavant il était prescrit uniquement dans la MTeV post-opératoire, dans le cadre de pose de prothèse de hanche ou de genou.

Il a depuis été évalué dans le traitement initial de la MTeV (Thrombose Veineuse profonde des membres inférieurs et embolie pulmonaire) et la prévention des récurrences. Son dossier de demande d'autorisation dans cette indication est déposé et c'est la raison pour laquelle, cette indication sera envisagée dans ce travail.

1. STRUCTURE, ACTIVITÉ CHIMIQUE ET MECANISME D'ACTION

L'apixaban est une petite molécule sélective inhibitrice du FXa. Son nom chimique est le *1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide*. Sa formule moléculaire est le $C_{25}H_{25}N_5O_4$, qui correspond à un poids moléculaire de 459.5 g.mol^{-1} .

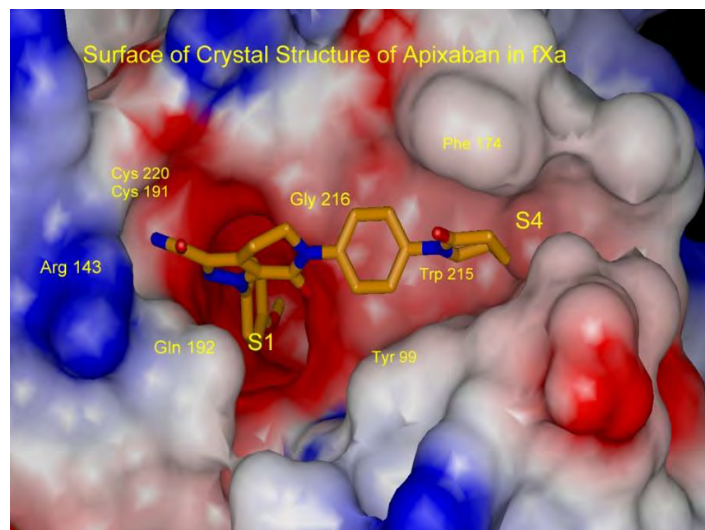


Figure 2 : Reconstitution schématique de la structure de l'apixaban lié facteur Xa

La liaison de l'apixaban à son récepteur se fait au niveau de la poche S1 (lié au p-methoxyphenyl) et de la poche hydrophobe S4 (lié à l'aryl-lactam) du facteur Xa. [1]

Lors de l'incubation avec le tripeptide Arg-Gly-Arg, l'apixaban a montré une forte affinité pour le facteur Xa libre (K_i de 0,08nM à 25°C), ou engagé dans le complexe physiologique de coagulation (facteur Va, prothrombine et phospholipides anioniques), la prothrombinase (K_i de 0,62nM). [2]

Il inhibe aussi bien le facteur Xa libre que celui lié au caillot. Il exerce de ce fait une activité anti prothrombinase.

Cet effet est très spécifique du facteur Xa, comme le montre le tableau 1, en comparaison à d'autres enzymes humaines comme les facteurs IXa ou VIIa, la plasmine ou la thrombine.

L'effet de l'apixaban ne dépend pas de la présence d'antithrombine ; il s'agit d'un inhibiteur direct. Il inhibe le facteur Xa de façon compétitive et réversible comme le montre la reprise de l'activité du facteur Xa à 37°C par l'addition d'un substrat tripeptide spécifique au complexe préformé apixaban/facteur Xa (effet associé à une constante de vitesse de dissociation d'environ 0,0113 s⁻¹). [2]

L'apixaban induit indirectement une inhibition de l'agrégation plaquettaire en réduisant l'activation de la thrombine, qui est un puissant agoniste plaquettaire.

Enzyme	K_i (nM)
Factor Xa	0.08 ± 0.03
Activated protein C	>30,000
Chymotrypsin	3,500
Factor IXa	>15,000
Factor VIIa	>15,000
Plasma kallikrein	3,700
Plasmin	>25,000
Thrombin	3,100
Tissue plasminogen activator	>40,000
Trypsin	>20,000

Tableau 1 : valeurs des K_i In vitro de l'inhibition des enzymes humaines par l'apixaban à 25°C [3]

2. DONNÉES PHARMACODYNAMIQUES

Les effets pharmacodynamiques de l'apixaban sont directement liés à son mécanisme d'action. A fortes concentrations in vitro, on observe un rallongement du Temps de Quick, et donc de l'INR, et du Temps de Céphaline avec activateur (TCA). Cependant, ces effets sont très modérés aux concentrations plasmatiques usuelles obtenues lors des traitements. Ces tests ne doivent donc pas être utilisés pour la surveillance biologique de l'apixaban.

En outre, le temps de thrombine, le dosage du fibrinogène, ou la mesure de tout autre facteur de la coagulation, ne sont pas affectés.

L'apixaban se démarque donc des autres molécules de sa génération, le dabigatran et le rivaroxaban, en ne modifiant pas les tests traditionnels de coagulation.

Seule la mesure de la concentration plasmatique d'apixaban (en ng/mL), aura un intérêt dans la gestion des risques de survenue d'accident hémorragique. [4]

L'utilisation de tests spécifiques à l'aide de plasma de calibration, étalonnés par des concentrations connues d'apixaban, permet de déterminer précisément les taux plasmatiques d'apixaban.

La spectrométrie de masse couplée à l'HPLC permet de mesurer une large gamme de concentrations avec une bonne précision. Cependant la disponibilité de ces dispositifs de dosage est réduite par le faible nombre de laboratoires équipés. On le mesure donc le plus souvent en utilisant un test anti Xa modifié, spécifique et chromogène (test Rotachrom® anti FXa par exemple). [5]

3. DONNÉES PHARMACINÉTIQUES

3.1. ABSORPTION

L'apixaban possède par voie orale une biodisponibilité de 50% pour des doses allant jusqu'à 10mg.

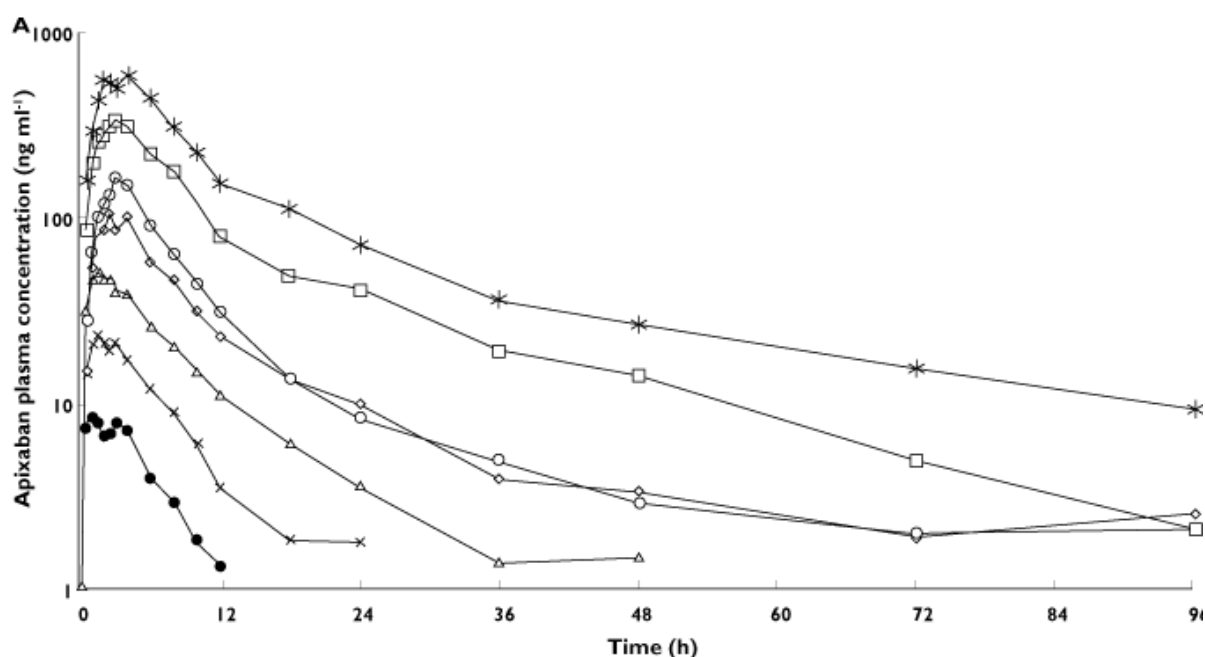


Figure 3 : Comparaison de l'absorption d'apixaban à différentes doses uniques de 0,5 à 50 mg

●, 0.5 mg apixaban oral solution (n = 6); ✕, 1.0 mg apixaban oral tablet (n = 6); ▲, 2.5 mg apixaban oral tablet (n = 6); ◆, 5 mg apixaban oral tablet (n = 6); ◻, 10 mg apixaban oral tablet (n = 6); ◻, 25 mg apixaban oral tablet (n = 6); *, 50 mg apixaban oral tablet (n = 7)

L'apixaban présente une pharmacocinétique linéaire avec l'augmentation proportionnelle de la dose jusqu'à des prises de 50 mg par voie orale. L'absorption de différentes doses uniques chez des sujets sains montre une variation interindividuelle faible à modérée des paramètres d'exposition avec un coefficient de variation, pour la C_{max} et l'AUC, d'environ 30%. [6]

Au cours de cette même étude, il a été montré que l'apixaban est absorbé rapidement, avec des concentrations maximales (C_{max}) obtenues entre 3 et 4 heures après ingestion, indépendamment de l'ingestion simultanée d'aliments, avec des repas plus ou moins riche en lipides. Il peut donc être pris avant, pendant ou après les repas.

3.2. DISTRIBUTION

La liaison aux protéines plasmatiques est de 87% et le volume de distribution est de 21 Litres.

	Mouse		Rat		Rabbit		Dog		Human	
Metabolite	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces
	%									
Apixaban	13.6	73.2	12.1	65.9	0.04	39.4	7.2	58.6	21.5	34.0
M1	Trace	N.D.	Trace	N.D.	0.1	0.4	Trace	N.D.	1.6	1.2
M2	0.5	5.9	0.2	2.9	1.4	13.4	0.7	9.4	N.D.	12.2
M3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Trace	0.7	N.D.	N.D.
M4	0.1	0.5	0.3	0.4	N.D.	0.2	0.1	0.7	N.D.	0.4
M7	0.1	3.5	0.2	2.2	N.D.	0.1	0.3	2.5	1.5	3.7
M8	N.D.	N.D.	Trace	N.D.	N.D.	N.D.	0.2	0.2	N.D.	N.D.
M9	Trace	N.D.	Trace	0.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
M10	Trace	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.1
M13	0.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	3.1
Others ^a	0.3	0.8	0.2	0.1	0.7	0.1	0.1	0.2	N.D.	1.3

Tableau 2 : Répartition des métabolites radioactifs dans l'urine et les selles après une dose orale de [14C] apixaban chez la souris, le rat, le lapin, le chien et l'Homme.

La distribution des métabolites après administration par voie orale de [C14]-apixaban est résumé dans le tableau 2. L'apixaban est le composant principal chez la souris le rat ou le chien, mais n'est qu'un composant mineur chez le lapin.

Le Métabolite M1 n'a pas été détecté dans le plasma de la souris, était présent à seulement une faible abondance relative dans le plasma des rats et des chiens (< 1 % de la radioactivité), et a été un élément important dans le plasma de lapin. Son précurseur métabolique, M2 (O -déméthyl apixaban), est un métabolite de premier plan dans le plasma des souris, des rats, des lapins et des chiens. A titre de comparaison, l'apixaban et le métabolite M1 (O- déméthylé sulfate d'apixaban) ont été les principaux composants radioactifs dans le plasma humain. [7]

3.3. METABOLISATION ET ELIMINATION

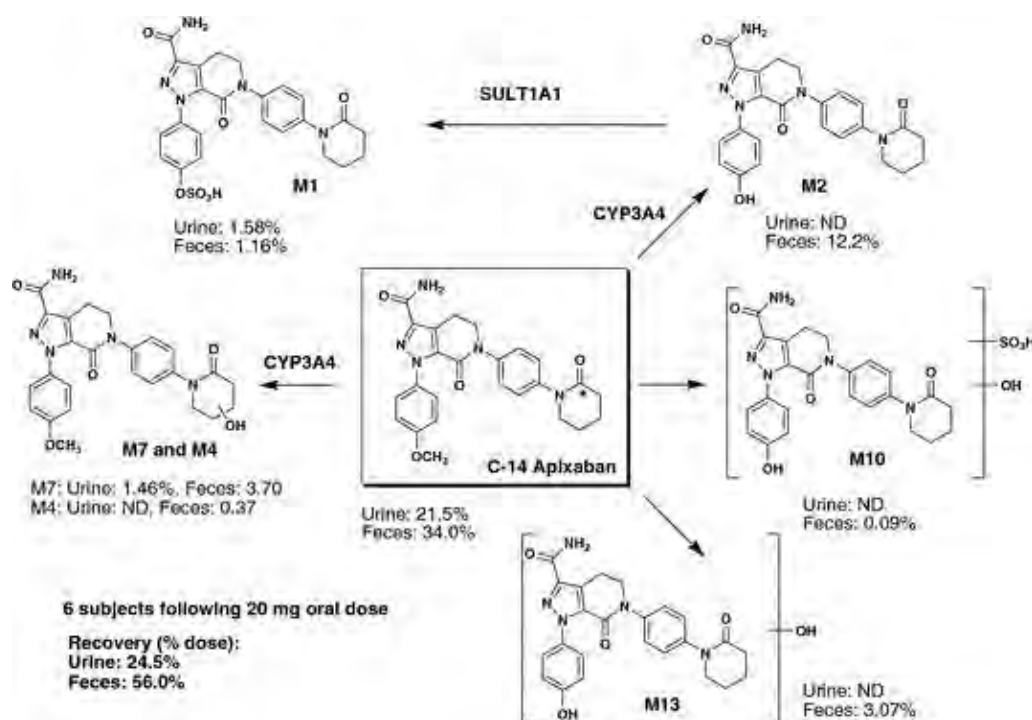


Figure 4 : Voies de biotransformation de l'apixaban chez l'Homme. [1]

L'élimination de la dose administrée est de 25% sous forme de métabolite et 50% sous forme inchangée dans les selles. [7]

L'élimination rénale représente 27% de la clairance totale (environ 3,3L/h) et sa demi-vie est de 12 heures environ. Cette demi-vie autorise le schéma thérapeutique de 2 prises par jour.

Il est à noter que l'apixaban n'est pas dialysable, du fait de sa forte fixation aux protéines plasmatiques et qu'il n'existe pour l'heure aucun antidote.

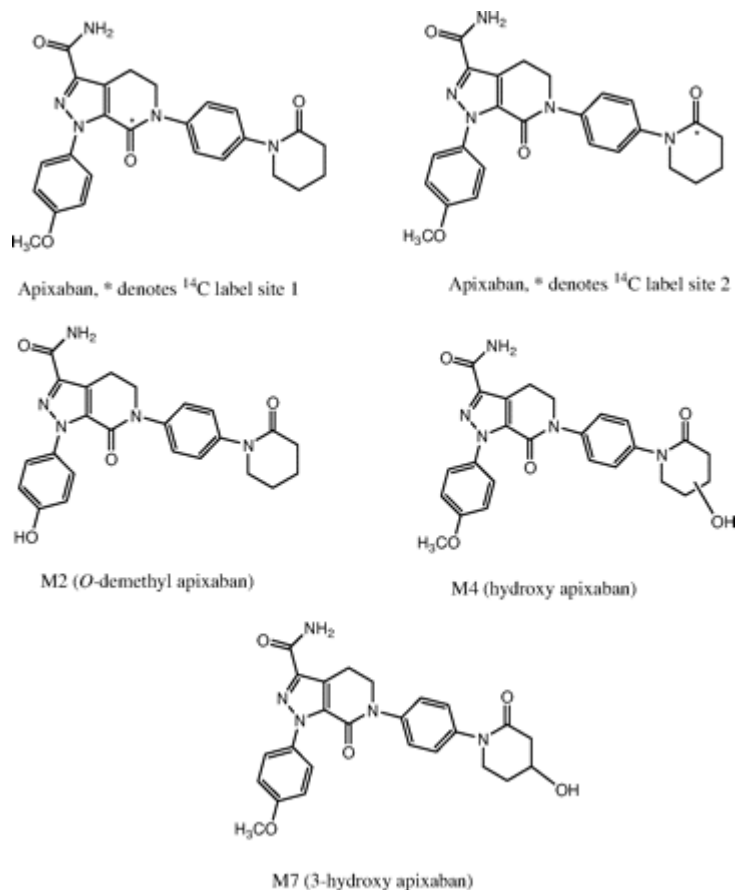


Figure 5 : Structure Chimique de l'Apixaban et de ses métabolites M2, M4 et M7

L'apixaban a montré une lente transformation métabolique lors de son incubation in vitro avec des microsomes de foie humain. Il apparaît une O-déméthylation (M2) et une hydroxylation (M4 et M7), donnant les métabolites principaux. Les cytochromes CYP3A4/5 et une activité mineure des cytochromes CYP1A2 et CYP2J2 sont à l'origine de ces métabolites.

3.4. PHARMACOCINETIQUE CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN

Les études en doses multiples sur volontaires sains ont été réalisées en double aveugle sur 8 patients randomisés par panel de dose. Les doses d'apixaban testées sont 2,5, 5, 10, et 25 mg en deux fois par jour et 10 et 25 mg en une fois par jour pendant 7 jours.

Les concentrations plasmatiques d'apixaban ont été comparées aux constantes biologiques (INR, temps de prothrombine et de céphaline activée) résumés dans la figure 6.

✕, 2.5 mg twice daily; ○, 5 mg twice daily; ▲, 10 mg twice daily; □, 25 mg twice daily;
▲, 10 mg once daily; ■, 20 mg once daily; ●, pooled placebo

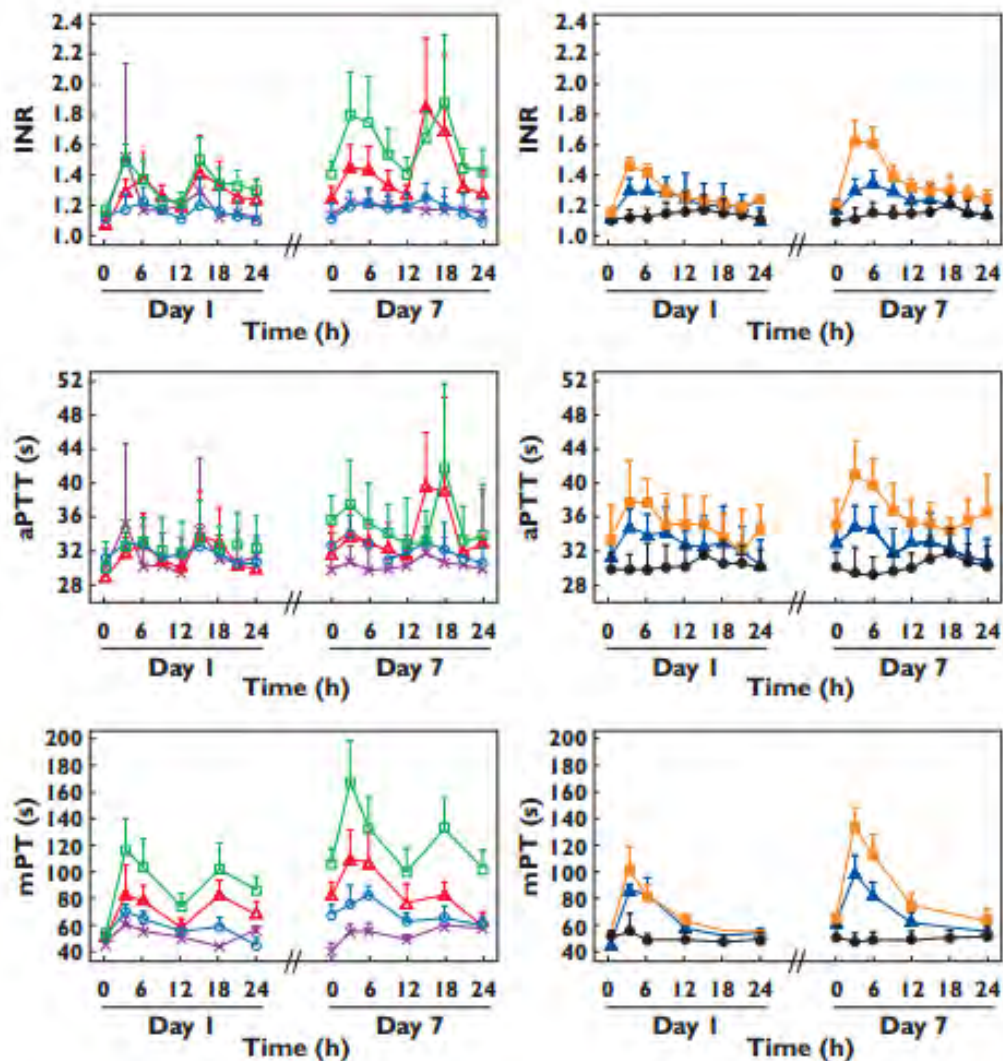


Figure 6 : INR, Temps de Céphaline avec Activateur, Temps de prothrombine du jour 1 au jour 7 d'exposition à l'apixaban. [6]

Les résultats démontrent que de multiples doses d'apixaban par voie orale semblent être bien tolérées sur une plage de 10 fois la dose initiale (2,5 mg deux fois par jour à 25 mg deux fois par jour). Ils montrent également que, de façon proportionnelle à la dose, la pharmacocinétique de l'apixaban est liée aux effets pharmacodynamiques, dans la gamme de dose examinée, avec une variabilité faible à modérée.

3.5. PHARMACOCINETIQUE DANS LA MTEV DES POPULATIONS CIBLES

Lors des études de phase II, les analyses doses-réponse ont montré que, l'aire sous la courbe de l'apixaban augmentait proportionnellement à la probabilité de saignement majeur et mineur (figure 7a), alors que la probabilité de thrombose veineuse diminuait (figure 7b).

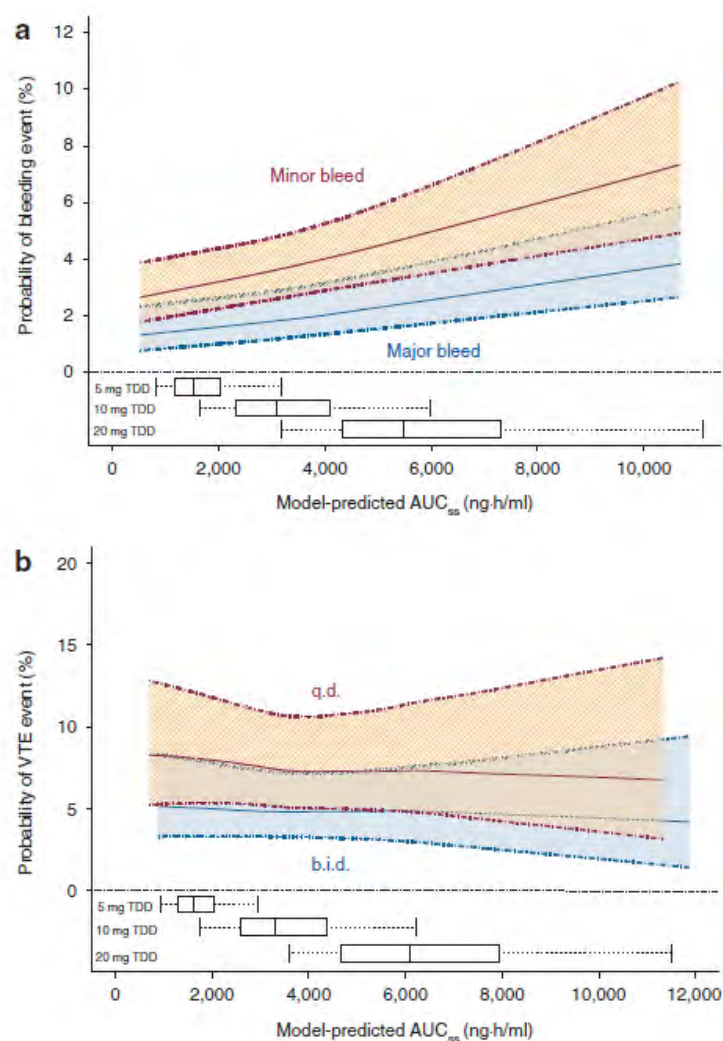


Figure 7 : Réponse des études de phase II à l'exposition quotidienne à l'apixaban. [8]

(a) Critère de tolérance : Probabilité d'évènement hémorragique en fonction de la dose quotidienne d'apixaban. (AUC) (b) Efficacité : Probabilité de MTeV en fonction de la dose quotidienne d'apixaban. (AUC).

Les zones ombrées représentent les intervalles de confiance à 90% et les boîtes à moustaches représentent l'exposition à l'apixaban (en dose totale quotidienne - TDD).

Les résultats de cette étude permet de quantifié l'index d'utilité thérapeutique (TUI : Therapeutic utility index) représenté dans la figure 8.

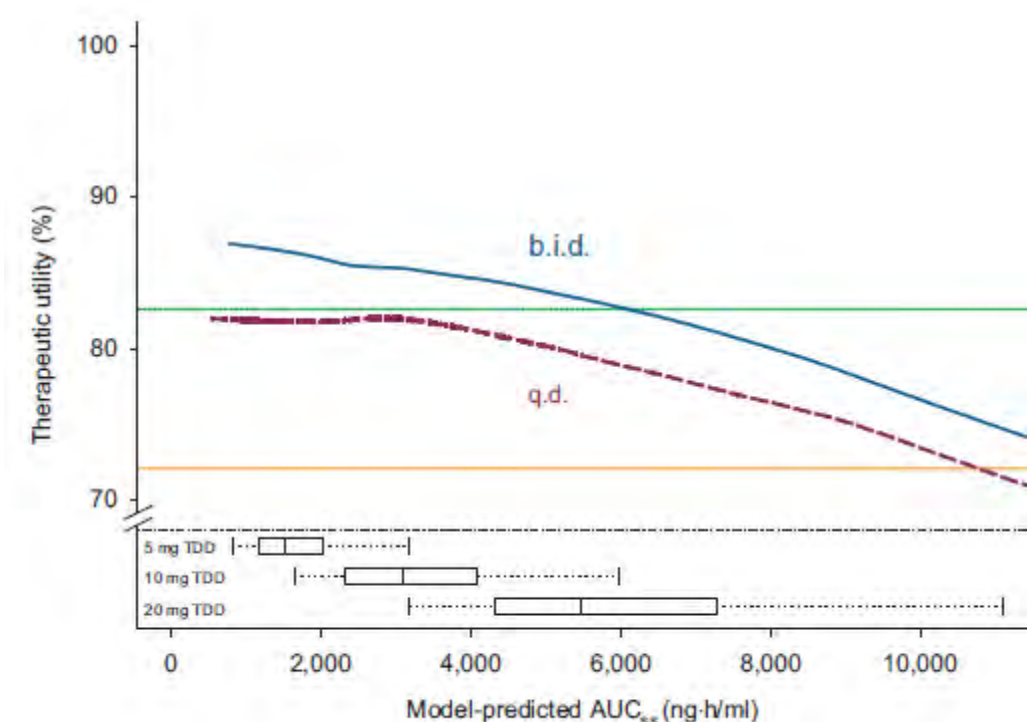


Figure 8 : Index d'utilité thérapeutique en fonction de l'exposition quotidienne à l'apixaban et en fonction du schéma thérapeutique. [8]

Les boîtes à moustaches représentent l'exposition à l'apixaban (en dose totale quotidienne).

Le TUI de l'enoxaparine est représenté par la ligne horizontale verte et le TUI de la warfarine par la ligne horizontale orange.

Ainsi le TUI semble baisser à mesure que la dose augmente et le schéma thérapeutique en deux prises par jours semble le meilleur compromis. Les schémas posologiques de 2,5 mg BID ou 5 mg BID ont donc été retenus pour les études de phase III. [8]

3.6. DOSES

A la suite des études de phase III (détaillé dans la partie II) il a été établi que la posologie varie en fonction de l'indication. Ainsi on retrouve deux formes différentes.

Les comprimés à 2.5 mg sont utilisés dans la prévention des ETEV en deux prises quotidiennes. La première dose est prise dans les 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale (cet intervalle sera déterminé par le médecin en fonction du risque de saignements). La durée du traitement est alors établie entre 10 et 14 jours dans la pose de prothèse totale de genou, et entre 32 et 38 jours pour une pose de prothèse totale de hanche (en fonctions des mêmes critères).

Les comprimés à 5 mg sont utilisés dans la prévention au long cours (années) des AVC et des embolies systémiques dans la fibrillation auriculaire. La dose usuelle est de deux prises journalières. Chez les personnes atteintes de FANV présentant au moins deux facteurs de risque supplémentaires [9] (âge > 80 ans, poids < 60kg, Créatininémie < 133 µmol/L), la dose sera réduite à deux prises de 2.5mg.

Ils sont également utilisés dans le traitement des MTeV à une dose de 10 mg deux fois par jour les 7 premiers jours, puis 5mg deux fois par jour pendant 6 mois.

PARTIE II : PLACE THERAPEUTIQUE ACTUELLE

Au cours de son développement, l'Eliquis® a démontré sa sécurité et son efficacité, pour ses indications, lors d'études menées auprès de plus de 35000 patients.

Le but premier de l'apixaban, et des ADO en général, était de remplacer les AVK dans leurs indications courantes. On y trouve notamment le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention des complications embolique de la FA non Valvulaire (cœur sain).

1. INDICATIONS

L'Eliquis® a été évalué dans de nombreuses indications. Il n'a pas reçu d'AMM pour l'ensemble des indications testées mais on peut s'attendre à ce que ces dernières se diversifient dans les années avenir.

A ce jour, l'apixaban possède l'autorisation de mise sur le marché dans la prophylaxie des thromboses veineuses profondes dans les suites de pose de prothèse de hanche et de genou, ainsi que dans le traitement de l'insuffisance cardiaque par fibrillation atriale non valvulaire.

Les différentes études portant sur les indications potentielles de l'Eliquis® vont ainsi être détaillées.

2. LES ESSAIS CLINIQUES PIVOTS

2.1. PROPHYLAXIE DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES PERIOPERATOIRE

2.1.1. METHODOLOGIE

L'apixaban en thrombo-prophylaxie a été évalué dans deux études (ADVANCE-2 et 3) comparant en double aveugle 2,5 mg d'apixaban x 2/j par voie orale à 40 mg x1/j d'enoxaparine voie SC.

La première dose a été administrée 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale pour l'apixaban et 9 à 15 heures avant l'intervention pour l'enoxaparine. Les médicaments ont été administrés pendant 10 à 14 jours dans l'étude dans la PTG et pendant 32 à 38 jours dans l'étude pour PTH.

Ces deux études devaient tester la non-infériorité de l'apixaban par rapport à l'enoxaparine et secondairement, si une non-infériorité était assurée, la supériorité de l'apixaban par rapport à l'enoxaparine était testée.

Lors de l'étude **ADVANCE-2 (PTG)** [10], 3 057 patients ont été randomisés. Plus de 91% des patients ont complété la période de traitement en respectant le protocole dans les deux groupes.

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion ont été similaires dans les 2 groupes de traitement avec un âge moyen de 66 ans (plus de 60 % avaient au moins 65 ans et 20% au moins 75 ans), une majorité de patients de sexe féminin (72 %), 36% de patients en surpoids et 22% d'obèses. Parmi les 43 % de patients avec une fonction rénale altérée, 35 % avaient une insuffisance rénale légère (Cl Cr comprise entre 51 et 80 mL/min) et 6 % une insuffisance rénale modérée (Cl Cr entre 30 et 50 mL/min). Enfin, un patient sur quatre avait au moins un facteur additionnel de risque thromboembolique.

Lors de l'étude **ADVANCE 3 (PTH)** [11] , 5 407 patients ont été randomisés. Plus de 98 % des patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude dans les 2 groupes. Un total de 91,7 % dans le groupe apixaban et 90,7 % dans le groupe enoxaparine ont complété la période de traitement.

Les caractéristiques des patients inclus ont été similaires dans les deux groupes de traitement avec un âge moyen de 61 ans (environ 12 % de 75 ans ou plus), 53 % de femmes et 90 % de caucasiens, un poids moyen d'environ 79 kg avec 32% de patients en surpoids et 15% obèses. La majorité des patients avait une fonction rénale normale (65 %) ou légèrement altérée (29,5 %). Plus d'un patient sur quatre avaient au moins un facteur additionnel de risque thromboembolique.

CRITERE D'EFFICACITE :

Le critère principal de jugement était la survenue d'ETEV et/ou décès global. Ce critère n'est pas le plus cliniquement pertinent puisqu'il mélange outre le décès toute causes, ETEV soit asymptomatiques détectées à la phlébographie bilatérale, soit symptomatiques confirmées et les embolies pulmonaires (EP) non fatales.

CRITERE DE TOLERANCE :

Le critère de tolérance sur les deux études était la survenue de toutes hémorragies majeures et tous saignements cliniquement pertinents.

2.1.2. RESULTATS

ADVANCE 2 :

L'incidence des ETEV totaux et/ou décès global, a été de 15,06% avec apixaban et de 24,37% avec enoxaparine soit une réduction en faveur de l'apixaban de 9,27% ($P < 0,0001$).

L'incidence des ETEV majeurs et/ou décès liés aux ETEV, a été de 1,09% avec apixaban et de 2,17% avec enoxaparine soit une réduction en faveur de l'apixaban de 1,04% ($P < 0,0373$). Il y a eu sept EP dont deux fatales avec apixaban versus une seule avec enoxaparine au cours du traitement puis du suivi.

Le critère de tolérance a été atteint dans 4% des cas dans le groupe apixaban et 5% dans le groupe témoin. Ce qui représente une diminution du risque relatif de 0,67%.

ADVANCE 3 :

L'incidence des ETEV totaux et/ou décès global a été de 1,39% avec apixaban et de 3,86% avec enoxaparine, soit une réduction du risque en faveur de l'apixaban de 2,47 % ($P < 0,0001$).

L'incidence des ETEV majeurs et/ou décès liés aux ETEV, a été dans la population dite d'analyse secondaire de 0,45% avec apixaban et de 1,14% avec enoxaparine, soit une réduction du risque de 0,68 % ($P < 0,0107$). Il y a eu trois EP dont une fatale avec apixaban versus neuf avec enoxaparine au cours du traitement puis du suivi.

Le critère de tolérance a été atteint dans 4,8% des cas dans le groupe apixaban et 5% dans le groupe témoin. Ce qui représente un risque relatif de 0,82%.

L'apixaban a été plus efficace que l'enoxaparine, dans les deux études, pour réduire la survenue d'un des événements suivants : ETEV et/ou décès global (critère principal de jugement), ETEV majeurs et/ou décès liés aux ETEV. Il n'a pas entraîné d'augmentation de saignements majeurs ou cliniquement pertinents.

2.2. FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE

2.2.1. METHODOLOGIE

Lors de l'étude **ARISTOTLE** [12], 18 201 patients randomisés en double aveugle, ont été inclus pour le traitement d'une FA avec au moins la présence d'un facteur de risque thrombotique supplémentaire (score CHADS2 $\geq$ 2). Plus de deux tiers des patients étaient traités par Inhibiteur de l'enzyme de conversion, 63% par beta bloquant, près de la moitié par une statine, 32% par de la digoxine et un tiers par un antiagrégant plaquettaire. La clairance était dans 80% des cas supérieure à 50 mL/min.

Le schéma posologique était l'administration d'apixaban 5 mg deux fois par jour en comparaison à la warfarine (intervalle cible d'INR de 2.0-3.0). La durée moyenne de traitement fut de 1,8 an. Le plan, initialement de non-infériorité, a été analysé en supériorité.

L'étude **AVERROES** [13] quant à elle, fût arrêtée avant son terme car l'apixaban a démontré un bénéfice net sur l'aspirine. 5599 patients avaient été randomisés en double aveugle, pour le traitement de leur FA non traitable par AVK.

Le schéma posologique était de 5mg d'apixaban 2 fois par jour contre des doses de 83 à 300mg une fois par jour.

La supériorité a été testée dans les deux études.

CRITERE D'EFFICACITE :

Le critère principal de jugement était la survenue d'infarctus ischémique ou hémorragique ou embolie systémique. Le critère secondaire était le décès de toute cause et les hémorragies intracrâniennes.

CRITERE DE TOLERANCE :

Le critère de tolérance sur les deux études était la survenue de toutes hémorragies majeures et tous saignements cliniquement pertinents.

2.2.2. RESULTATS

Les études **AVERROES** et **ARISTOTLE** ont démontré respectivement la supériorité de l'apixaban sur l'aspirine et sur la warfarine dans le traitement de la fibrillation atriale.

ARISTOTLE :

Le critère primaire a été atteint par an chez 1,27 % des patients du groupe apixaban versus 1,60 % des patients du groupe warfarine, soit un risque relatif de 0.79 % ($p < 0,001$ pour la non infériorité et $p=0,01$ pour la supériorité). Le critère secondaire a été observé chez 3.52 % par an des patients du groupe apixaban versus 3.94 % par an du groupe conventionnel, soit un risque relatif de 0.89 % ($p = 0,047$). Le critère de tolérance démontre une baisse du taux d'hémorragies majeures avec un risque relatif de 0.69% ($p < 0,001$). Cette étude a permis de prouver la supériorité de l'apixaban sur la warfarine dans la FA en causant moins d'hémorragies et en abaissant de manière significative la survenue d'ETEV.

AVERROES :

Le risque relatif d'hémorragies majeures fût de 1,13% en faveur de l'apixaban ($P=0,57$), le risque relatif de survenue d'infarctus, d'embolie systémique ou de décès pour une cause vasculaire fût de 0,66% ($p < 0,001$).

Chez les patients avec une FA non traitable par AVK, l'Eliquis® diminue le risque d'infarctus ou d'embolie systémique sans augmenter significativement le risque de saignement majeur ou d'hémorragies intracrâniennes par comparaison à l'aspirine.

2.3. MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

2.3.1. METHODOLOGIE

L'apixaban a récemment démontré sa non infériorité au traitement conventionnel (enoxaparine relayée par AVK) à la dose de 10 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis 5 mg deux fois par jour pendant 6 mois dans l'étude **AMPLIFY** [14] .

Sur les 5 395 patients qui ont été randomisés en double aveugle, on retrouvait 65% de diagnostic de thrombose veineuse profonde proximale (TVP), 25 % de diagnostic d'embolie pulmonaire (EP) et 10 % présentaient une TVP associée à une EP. Dans 89,8% des cas, ces thromboses étaient sans cause provocatrice (médicale ou chirurgicale) Environ 15% des sujets présentaient des antécédents de TVP récidivantes. De plus, il est à noter que la clairance de près de 95% des sujets était supérieure à 50 mL/min.

Dans le cadre d'un traitement d'entretien chez des patients ayant fait l'objet d'un traitement initial d'anticoagulant pendant 6 à 12 mois, l'étude **AMPILIFY-EXTEND** [15] comparait la prise d'apixaban à deux dosages versus placebo, pendant 12 mois supplémentaires.

2 486 patients, ont été randomisés en trois groupes distinct : apixaban 2,5 mg deux fois par jour, apixaban 5 mg deux fois par jour ou placebo.

CRITERE D'EFFICACITE :

Le critère principal était la survenue d'une récurrence de TVP/EP ou un décès induit par TVP/EP

CRITERE DE TOLERANCE :

Le critère de tolérance sur les deux études était la survenue de toutes hémorragies majeures et tous saignements cliniquement pertinents.

2.3.2. RESULTATS

AMPILIFY :

2,3 % des patients du groupe apixaban versus 2,7 % des patients du groupe standard ont déclaré une récurrence de TVP/EP ou un décès induit par TVP/EP, soit une réduction du risque de 16 % ($p < 0,001$ pour la non infériorité).

0,6 % des patients du groupe apixaban versus 1,8 % du groupe conventionnel ont déclaré au moins un événement hémorragique majeur ou ayant un impact clinique, soit une réduction du risque de 56 % ($p < 0,001$ pour la supériorité).

Cette étude valide donc l'hypothèse de la non infériorité de l'apixaban par rapport au traitement conventionnel associé à une réduction par 2 du risque hémorragique.

AMPLIFY-EXT :

Le critère « récurrence d'événement thromboembolique et décès induit par celui-ci » a été atteint chez 1,7 % des patients dans les groupes apixaban 2,5 mg et apixaban 5mg et chez 8,8 % des patients dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Les événements hémorragiques étaient comparables, respectivement 0,1 %, 0,2 % et 0,5 % pour les hémorragies majeures.

L'étude conclue donc au bénéfice d'un traitement d'entretien par faible dose d'apixaban (deux fois par jour) sur une durée d'un an dans les suites d'un événement thromboembolique veineux par comparaison au placebo.

3. ESSAIS ABANDONNES

L'apixaban a été évalué dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu (SCA) ayant un taux de récurrence non nul malgré l'utilisation d'une double antiagrégation plaquettaire. Ainsi, à la dose de 5mg deux fois par jour en plus du traitement antiplaquettaire habituel, l'étude APRAISE 2, menée en double aveugle versus placebo, commençait six jours après la survenue d'un SCA. Cette étude, menée sur 7392 patients, a été interrompue pour augmentation d'événements hémorragiques majeurs : risque relatif (RR) 2,59% (CI 1,50-4,46 ; $P = 0,001$). De plus cette étude n'a pas permis d'observer une baisse du risque ischémique récurrent : RR 0,95 % (CI 0,80-1,11 ; $P=0,51$). [16]

L'étude ADOPT [17], réalisée en double aveugle, double placebo, chez 6528 patients atteints de maladies ne permettant pas d'entrevoir une sortie rapide de l'hôpital, posait la question de l'utilité de l'Eliquis® dans la prévention des risques thromboemboliques. Ces patients présentaient également un facteur de risque thromboembolique supplémentaire à l'alitement.

ADOPT comparait l'apixaban, à la dose de 2,5 mg deux fois par jour pendant 30 jours (donné à partir de 3 jours d'alitement consécutifs), à l'énoxaparine sous cutanée à la dose de 40 mg par jour pendant 7 à 14 jours.

Au total l'apixaban n'a pas démontré sa supériorité à l'énoxaparine, avec un risque relatif de survenue d'évènements thromboemboliques de 0,87% (P=0,44), mais une augmentation significative de saignements majeurs : RR de 2,58% (P=0,04).

4. COMPARAISONS ENTRE LES AOD

Cette méta-analyse porte sur les différents AOD présents sur le marché lors de cette revue. Ils sont au nombre de 3 : Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban.

4.1. INDICATIONS

Les AOD ont globalement été testés dans les mêmes indications mais pour des résultats différents résumés dans le tableau 3.

	Prophylaxie TVP PTH/PTG perop	Prophylaxie TVP milieu médical	Traitement de la MTEV	FA non valvulaire	FA valvulaire	Prothèses mécaniques	Post-SCA
AVK							
Dabigatran	RENOVATE (PTH) RE-MODEL (PTG)		RECOVER (TVP)	RE-LY		RE-ALIGN	
Rivaroxaban	RECORD 1 (PTH) RECORD 2 (PTH) RECORD 3 (PTG)	Magellan	Einstein-DVT Einstein-PE Einstein Extension	ROCKETT AF			ATLAS ACS2 TIMI 51
Apixaban	ADVANCE-2 (PTG) ADVANCE-3 (PTH)	ADOPT	AMPLIFY AMPILIFY-EXTEND	ARISTOTLE AVERROES			APRAISE 2

Tableau 3 : Indications des AODs.

AMM (rouge), études phase III positives sur critère primaire (orange), étude négative (bleu) et étude positive sur critère primaire mais négative sur critère de tolérance (jaune) en comparaison au traitement conventionnel.

4.2. ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LA PREVENTION DES MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES VEINEUSES APRES PTH ou PTG

Les caractéristiques d'inclusions et les méthodologies des différents essais sont reprise dans le tableau suivant :

	Dabigatran RENOVATE (1) et RE-MODEL (2)	Rivaroxaban RECORD 1,2 et 3	Apixaban ADVANCE 2 et 3
<i>Nombre de patients sous AOD (n)</i>	1 010 (1) 2 076 (2)	4 320 (1) 2 407 (2) 2 504 (3)	1 528 (2) 2 708 (3)
<i>Type</i>	Aveugle	Aveugle	Aveugle
<i>Initiation</i>	4h post op (1) 1-4h post op demi-dose puis pleine dose (2)	6-8h post op	12 à 24h post op
<i>Entretien</i>	220 mg 1/j (1) 150mg ou 220 mg 1/j (2)	10 mg 1/j	2,5mg 2/j
<i>Durée du Traitement</i>	28-35j (1) 6-10j (2)	31-39j (1) 36j (2) 13-17j (3)	10-14j (2) 32-38j (3)
<i>Age (m)</i>	52 (1) 68 (2)	63 (1) 61 (2) 68 (3)	67 (2) 61 (3)
<i>Sexe (M%)</i>	47 (1) 35 (2)	45 (1) 46 (2) 30 (3)	29 (2) 47 (3)
<i>IMC (m)</i>	28 (1)	28 (1) 27 (2) 29 (3)	29 (2) 28 (3)
<i>Anesthésie générale (%)</i>	77 (1) 78 (2)	70 (1) 71 (2) 79 (3)	84 (2) 68 (3)
<i>Durée moyenne de l'anesthésie (min)</i>	79 (1) 90 (2)	91 (1) 93 (2) 97 (3)	95 (2) 90 (3)
<i>Antécédent de TVP (%)</i>	2,5 (1) NA (2)	2,1 (1) 1,2 (2) 3,9 (3)	2 (2) 1,5 (3)
<i>Clairance créatinine >60mL/Min (%)</i>	97 1)	NA	82 (2) 88 (3)

Tableau 4 : Essais randomisés des AODs dans le traitement préventif de la TVP post chirurgicale. Méthodologie des essais et caractéristiques des patients à l'inclusion.

4.2.1. POINT COMMUN ENTRE LES ETUDES

Il est important de repérer les similarités existant entre les essais cliniques afin de prétendre à une éventuelle comparaison entre ces anticoagulants.

Tous les essais cliniques étudiés dans le cadre de la prévention des thromboses post chirurgicale sont faits en double-aveugle, double-placebo, et ont été menés sur des patients âgés d'au moins 18 ans ayant une prothèse de la hanche ou du genou.

Les données démographiques sont relativement similaires dans ces études avec une moyenne d'âge entre 60 et 70 ans pour toutes les études (sauf Renovate), une majorité de femmes sélectionnées et un Indice de Masse Corporelle aux alentours de 28.

Dans toutes les études, le critère d'évaluation principale d'efficacité est basé sur la survenue d'une MTEV ou de décès d'une cause quelconque durant la période de traitement. Le critère de tolérance était la survenue de saignement majeur ou cliniquement pertinent.

Enfin les durées des traitements sont les mêmes pour une même opération chirurgicale.

4.2.2. DIFFERENCES ENTRE LES ETUDES

Certaines différences entre les études ont été observées rendant difficile l'interprétation et la comparaison des résultats obtenus pour les anticoagulants oraux directs.

Les études emploient l'enoxaparine d'une façon différente en Europe et en Amérique du nord. En effet, selon le continent, la dose d'enoxaparine est donnée à 40 mg une fois par jour avant l'opération (RE-NOVATE [18], RE-MODEL [19] , RECORD 1 [20] et 3 [21], et ADVANCE 2 et 3) ou 30 mg deux fois par jour 12-24 h après l'opération (RECORD 2 [22]).

Les essais cliniques du rivaroxaban et de l'apixaban ont testé leur non infériorité puis leur supériorité alors que les essais sur le dabigatran n'ont évalué que sa non infériorité et n'ont prévu aucune analyse de supériorité.

La différence majeure entre les programmes repose sur la définition des saignements. En effet, dans le programme RECORD et ADVANCE, les événements hémorragiques au niveau des organes critiques ont été différenciés des saignements au niveau du site opératoire, contrairement aux programmes RENOVATE et REMODEL.

4.2.3. DISCUSSION

Une comparaison indirecte des trois molécules à partir des données de 16 essais cliniques sélectionnés a été réalisée en minimisant le plus possible les biais qui pouvaient exister [23].

Les résultats montrent que par rapport à l'enoxaparine, le risque de thromboembolie veineuse symptomatique était plus faible avec le rivaroxaban (risque relatif de 0,48, IC 95% 0,31 à 0,75) et similaire avec le dabigatran (0,71, 0,23 à 2,12) et l'apixaban (0,82, 0,41 à 1,64).

Par rapport à l'enoxaparine, le risque relatif de saignements cliniquement pertinents était plus élevée avec le rivaroxaban (1,25, 1,05 à 1,49), similaire avec le dabigatran (1,12, 0,94 à 1,35), et plus faible avec l'apixaban (0,82, 0,69 à 0,98).

Conclusions, une plus grande efficacité des nouveaux anticoagulants est généralement associée à une tendance hémorragique supérieure.

Les nouveaux anticoagulants ne diffèrent pas entre eux de manière significative en termes d'efficacité et de sécurité.

Prévention TVP	Critères primaires combinés	Saignements majeurs et cliniquement pertinents
DABIGATRAN (RENOVATE)	0,88 (0,63-1,22)	1,6 (0,68-3,58)
DABIGATRAN (REMODEL 150mg OD)	1,07 (0,92-1,25)	0,99 (0,40-2,48)
DABIGATRAN (REMODEL 220mg OD)	0,97 (0,83-1,14)	1,15 (0,47-2,81)
RIVAROXABAN (RECORD 1)	0,30 (0,18-0,51)	1,26 (0,89-1,78)
RIVAROXABAN (RECORD 3)	0,51 (0,39-0,65)	1,20 (0,76-1,87)
APIXABAN (ADVANCE 2)	0,62 (0,51-0,74)	0,67 (0,29-1,53)
APIXABAN (ADVANCE 3)	0,36 (0,22-0,54)	0,82 (0,5-1,3)

Tableau 5 : Résultats des essais randomisés des AODs dans le traitement préventif de la TVP post chirurgicale. Les résultats sont rapportés en RR (risque relatif) avec un IC 95%.

4.3. ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LE TRAITEMENT DE LA FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE

Les caractéristiques d'inclusions et les méthodologies des différents essais sont reprise dans le tableau suivant :

	Dabigatran RE-LY	Rivaroxaban ROCKETT AF	Apixaban ARISTOTLE
<i>Nombre de patients sous AOD (n)</i>	18 113	14 264	18 201
<i>Type</i>	ouvert	Aveugle	Aveugle
<i>Entretien</i>	110 mg ou 150 mg 2/j	20 mg 1/j	5 mg 2/j
<i>Durée du Traitement</i>	2,0 an	840j	1,8 an
<i>Age (m)</i>	71	73	70
<i>Sexe (M%)</i>	65	60	65
<i>IMC (m)</i>	28	28	28
<i>TTR (%)</i>	67	56	68
<i>Evènement index (%)</i>			
<i>FA paroxystique</i>	32	18	15
<i>FA persistante ou permanente</i>	68	82	85
<i>Facteurs de risque (%)</i>			
<i>Antécédents d'infarctus ou d'embolie</i>	20	60	31
<i>Diabète</i>	23	40	25
<i>HTA</i>	79	90	85
<i>Insuffisance cardiaque</i>	32	62	36
<i>Clairance créatinine >60mL/Min (%)</i>	81	67	82 (1) 88 (3)

*Tableau 6 : Essais randomisés des AODs dans le traitement de la FAnV.
Méthodologie des essais et caractéristiques des patients à l'inclusion*

4.3.1. POINTS COMMUNS ENTRE LES ETUDES

Les études se sont déroulées de façon randomisée chez un nombre élevé de patient (de 14 000 à 18 000 patients) dont la moyenne d'âge était de 70 ans, dont les IMC moyen étaient les mêmes (28) et dont la fonction rénale étaient globalement similaire, permettant ainsi des statistiques fiables.

La posologie de la warfarine a été ajustée à un INR cible de 2-3 que ce soit dans l'étude ARISTOTLE, RE-LY [24] ou ROCKET-AF [25] et le temps passé dans la zone thérapeutique (TTR : Time in therapeutic range) est sensiblement le même.

L'efficacité primaire est définie de la même façon dans les 3 études et regroupe alors les AVC ischémiques et hémorragiques, et les embolies systémiques.

Enfin dans les 3 études on retrouve une majorité de FA persistante ou permanente par rapport aux FA paroxystiques.

4.3.2. DIFFERENCES ENTRE LES ETUDES

Les études RELY et ROCKET-AF testent toutes les deux la non-infériorité de l'anticoagulant oral face à la warfarine alors qu'ARISTOTLE teste pour la supériorité. (ROCKET utilise d'abord une analyse « per-protocole » pour les premiers tests de non infériorité puis une analyse en « intention de traiter » pour les tests de supériorité).

Une dose inférieure ,15 mg/jour au lieu de 20 mg/jour pour ROCKET, et 2,5mgx2/j au lieu de 5mgx2/j pour ARISTOTLE, a été administrée aux insuffisants rénaux, alors que cela n'a pas été fait état dans l'étude RELY.

L'étude RELY, contrairement à toutes les autres n'était pas réalisée en aveugle.

Le traitement anticoagulant était donné en ouvert dans les études RELY. En effet, le médecin et le patient étaient au courant du traitement administré.

En revanche, les études ROCKET-AF et ARISTOTLE comparent le rivaroxaban à l'enoxaparine en double aveugle, mettant ainsi en œuvre des contrôles d'INR centralisés, factices pour les patients sous rivaroxaban et apixaban, de vrais et faux surdosages afin que le patient ne se doute pas s'il est sous AVK ou non.

La définition de la tolérance n'est pas la même dans les études ARISTOTLE et ROCKET, et RELY. En effet, ARISTOTLE et ROCKET regroupent les hémorragies majeures et non majeures cliniquement pertinentes alors que RELY ne prend en compte que les hémorragies majeures.

Enfin les Facteurs de Risques sont inégalement répartis entre les études bien qu'une grande majorité des personnes testées présentaient une HTA.

4.3.3. DISCUSSION

Aucune comparaison directe entre l'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran n'a été réalisée. Seuls les résultats des études comparant chaque anticoagulant à la warfarine ont été utilisés pour faire une méta-analyse. [26]

Les trois essais cliniques comprenant 50 578 patients ont été inclus. Le risque d'accident vasculaire cérébral non hémorragique et d'événements emboliques systémiques a été similaire pour les AODs et la warfarine (RR = 0,93, IC 95% = 0,83 - 1,04), tandis que le risque de saignement intracrânien avec les AODs était inférieur à la warfarine (RR = 0,46, IC 95% 0,33 - 0,65).

De plus il est apparu que la survenue d'AVC non hémorragique, d'événements emboliques systémiques, de saignements et de la mortalité était fonction du temps passé dans l'intervalle thérapeutique.

En conclusion, les anticoagulants oraux directs ne sont pas moins efficaces que la warfarine dans la prévention des AVC non hémorragique et des embolies systémiques dans la population globale des patients traités pour une FANV.

Cependant ils sont associés à un risque plus faible d'hémorragies intracrâniennes.

Une étude canadienne évalue les différences et discute de leur pertinence potentielle quant à la décision à prendre parmi les 3 ADOs disponibles pour prévenir l'AVC lors de fibrillation auriculaire.

Le dabigatran 150 mg et l'apixaban sont significativement supérieurs au rivaroxaban mais pas significativement différents l'un de l'autre; et pour les hémorragies majeures, l'apixaban et le dabigatran 110 mg sont supérieurs au rivaroxaban et au dabigatran 150 mg, mais pas significativement différentes l'un de l'autre.

Les résultats d'efficacité et de sécurité peuvent influencer les cliniciens à choisir le dabigatran 150 mg ou apixaban lorsque le risque d'AVC est élevé, et pourraient inciter au choix de l'apixaban ou dabigatran 110 mg lorsque le risque de saignement majeur est élevé. [27]

Au vu des études, l'apixaban semble un choix plus cohérent dans le traitement de la FAnV.

	Critères primaires combinés	Saignements majeurs et cliniquement pertinents
DABIGATRAN (RE-LY 110mg BID)	0,90 (0,74-1,10)	0,80 (0,70-0,93)
DABIGATRAN (RE-LY 150mg BID)	0,65 (0,52-0,81)	0,93 (0,81-1,07)
RIVAROXABAN (ROCKETT AF)	0,88 (0,74-1,03)	1,03 (0,96-1,11)
APIXABAN (ARISTOTLE)	0,79 (0,66-0,95)	0,69 (0,60-0,80)

Tableau 7 : Résultats des essais randomisés des AODs dans le traitement de la FAnV. Les résultats sont apportés en RR (risque relatif) avec un IC 95%.

4.4. ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LE TRAITEMENT CURATIF DES MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES VEINEUSES

Les caractéristiques d'inclusions et les méthodologies des différents essais sont reprise dans le tableau suivant :

	Dabigatran RECOVER 1 et 2	Rivaroxaban EINSTEIN DVT et PE	Apixaban AMPILIFY
<i>Nombre de patients sous AOD (n)</i>	1 273 (1) 1 279 (2)	1 731 (DVT) 2 419 (PE)	2691
<i>Type</i>	aveugle	ouvert	aveugle
<i>Initiation</i>	Héparine min 5j	15mg 2/j 21j	10 mg 2/j 7j
<i>Entretien</i>	150 mg 2/j	20mg 2/j	5 mg 2/j
<i>Durée du Traitement</i>	6 mois	3,6 ou 12 mois	6 mois
<i>Age (m)</i>	55 (1) 54 (2)	56 (DVT) 58 (PE)	57
<i>Sexe (M%)</i>	57 (1) 61 (2)	57 (DVT) 54 (PE)	58
<i>TTR (%)</i>	60 (1) 57 (2)	58 (DVT), 63 (PE)	61
<i>Evènement index (%)</i>			
<i>TVP</i>	69 (1) 69 (2)	99 (DVT)	65
<i>EP</i>	21 (1) 23 (2)	75 (PE)	35
<i>TVP+EP</i>	9 (1) 8 (2)	25 (PE)	9,5
<i>Antécédent de MTEV (%)</i>	26 (1) 19 (2)	19 (DVT) 19 (PE)	17

Tableau 8 : Essais randomisés des AODs dans le traitement de la MTeV. Méthodologie des essais et caractéristiques des patients à l'inclusion.

4.4.1. POINTS COMMUNS ENTRE LES ETUDES

Les essais de traitements par AODs ont tous été menés dans un plan de non-infériorité par rapport au traitement standard.

Les critères d'inclusions se recoupent entre les différentes études avec une moyenne d'âge inférieure à 60 ans, une majorité d'homme et pour la plupart sans antécédent de MTeV.

La posologie de la warfarine a été ajustée à un INR cible de 2-3 et le temps passé dans la zone thérapeutique (TTR : Time in therapeutic range) est sensiblement le même (<60%).

Les critères d'efficacité et de sécurité ont été les mêmes sur les différentes études.

4.4.2. DIFFERENCES ENTRE LES ETUDES

Les études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE sont réalisées en ouvert contrairement aux études AMPILIFY et RECOVER qui sont menées en double aveugle.

Les patients inclus dans les études AMPILIFY et RECOVER présentent une TVP ou une EP. En revanche, le programme EINSTEIN décide de faire deux études différentes qui évaluent le rivaroxaban sur deux populations différentes : EINSTEIN-DVT porte sur des patients atteints de TVP sans embolie pulmonaire alors qu'EINSTEIN-PE évalue l'efficacité du rivaroxaban sur des patients présentant des embolies pulmonaires.

Les méthodes d'initiation du traitement anticoagulant ont été très différentes comme le montre le tableau 8, en particulier la phase d'attaque du traitement ainsi que les durées d'observation.

En effet on observe un relais d'héparine dans les études du dabigatran qui n'existe pas pour les anti Facteur Xa.

4.4.3. DISCUSSION

Comme dans les autres indications, aucun essai de comparaison directe entre les AODs n'a été publié pour le moment.

Il existe cependant certaines comparaisons indirectes comprenant l'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran, par référence à un même comparateur (AVK). [28]

Il en résulte que l'apixaban entraînerait moins de saignements majeurs et que les AODs ne se différencient pas quand à la réduction des récurrences de MTEV.

Les études d'extensions randomisées contre placebo s'adressaient aux patients inclus dans les premières études et pour lesquels le rapport bénéfice/risque des AODs était inconnu.

Les résultats indiquent qu'il existe une réduction du risque des récurrences thrombo-emboliques pour l'ensemble des AOD en concédant cependant une majoration des hémorragies majeures ou cliniquement pertinentes par rapport au groupe placebo.

Une comparaison indirecte reprenant les extensions (RE-SONATE [29], EINSTEIN-EXT [30] et AMPLIFY-EXT) démontre que la comparaison directe entre l'apixaban 2,5 mg deux fois par jour contre l'apixaban 5 mg deux fois par jour n'a montré aucune différence en terme d'efficacité. En revanche, elle montre que les saignements non cliniquement pertinents ont eu lieu deux fois moins avec l'apixaban 2,5 mg deux fois par jour (RR 0,23, IC à 95% 0,08-0,62, P = 0,004) et l'apixaban 5 mg deux fois par jour (RR 0,31, IC à 95% 0,11-0,82, P = 0,019) par rapport au rivaroxaban 20 mg une fois par jour.

L'apixaban 2,5 mg bid a montré moins d'hémorragies non majeures que le dabigatran 150 mg BID (RR 0,4, IC 95% de 0,16-0,9, p = 0,04), mais pas l'apixaban 5 mg BID.

De plus il n'y avait pas de différences entre le rivaroxaban 20 mg une fois par jour et le dabigatran 150 mg deux fois par jour.

Aucune différence de risque de MTEV récurrentes, de saignements majeurs ou mortalité n'a été observés pour toute comparaison entre n'importe quelle paire d'anticoagulants.

MTEV	Critères primaires combinés	Saignements majeurs et cliniquement pertinents
DABIGATRAN (RECOVER 1)	1,10 (0,85-1,84)	0,63 (0,47-0,84)
DABIGATRAN (RECOVER 2)	1,08 (0,64-1,80)	0,62 (0,45-0,84)
RIVAROXABAN (EINSTEIN DVT)	0,68 (0,44-1,04)	0,97 (0,76-1,07)
RIVAROXABAN (EINSTEIN PE)	1,12 (0,75-1,68)	0,90 (0,76-1,07)
APIXABAN (AMPILIFY)	0,84 (0,60-1,18)	0,44 (0,36-0,55)
DABIGATRAN (RE SONATE)	0,08 (0,02-0,25)	2,92 (1,52-5,60)
RIVAROXABAN (EINSTEIN EXT)	0,18 (0,09-0,39)	5,19 (2,30-11,7)
APIXABAN (AMPILIFY EXT 5mg BID)	0,36 (0,25-0,53)	1,62 (0,96-2,73)
APIXABAN (AMPILIFY 2,5mg BID)	0,33 (0,22-0,48)	1,20 (0,69-2,10)

Tableau 9 : Résultats des essais randomisés des AODs dans le traitement de la MTeV et des études d'extension. Les résultats sont apportés en RR (risque relatif) avec un IC 95%.

PARTIE III :
MISE EN PRATIQUE POUR LE PATIENT ET LE
PRATICIEN

L'arrivée sur le marché de différents AODs étant récente, les prescripteurs et les patients vont devoir s'habituer à ces nouvelles thérapies. Si dans le cadre de pose de prothèse de hanche ou de genou, le pharmacien ou le médecin de ville n'interviendront pas, leur rôle dans la FA sera aussi important qu'avec les AVK.

En effet même si la surveillance de l'INR n'est plus nécessaire, les règles d'observance, de surveillance et l'éducation thérapeutique du patient seront aussi importants que chez les patients sous AVK.

Ainsi on peut imaginer qu'à l'instar des entretiens de suivi AVK, il serait utile de suivre les personnes sous AOD de la même façon, afin de les sensibiliser au mieux à leur traitement et aux conséquences qu'il entraîne sur leur vie quotidienne.

1. PRESCRIPTION

Selon les diverses recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) et de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) l'Eliquis® doit être considéré comme une alternative aux AVK. Ainsi pour l'HAS « il n'existe aucun argument scientifique pour remplacer un traitement AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral » [31].

La prescription en première intention est possible. L'apixaban est ainsi recommandé dans la FAnV pour les patients avec un score de CHADS 2 supérieur à 2 [32], les patients prenant un traitement AVK, dont l'INR n'est pas maintenu dans la zone cible malgré une observance correcte, les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, les patients qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. Enfin la HAS signale que chez les plus de 75 ans il y a un sur-risque et qu'il faut les utiliser avec précaution. Toutefois, ce sur-risque est au moins aussi important avec les AVK.

Les différentes instances se réservent le droit de révision de leurs recommandations lorsque le recul en « vie réelle » sera estimé suffisant.

L'ANSM et la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) ont réalisés deux études [33], [34] sur les ADOs dans la « vraie vie », qui ne montrent pas de signal particulier et corroborent les résultats obtenus dans les études de phase II et III.

Il est important pour le pharmacien de connaître les indications, très précises, des AODs. Ainsi si l'Eliquis® a l'AMM dans la prévention de la TVP, cette AMM ne concerne que la TVP post chirurgicale après pose de prothèse (de hanche ou de genou). L'Eliquis® ne sera en aucun cas prescrit dans la prévention de la TVP post traumatique (on a vu que la prévention en milieu médicale n'a pas apportée les résultats escomptés).

De même l'Eliquis® a reçu l'AMM seulement dans la FA non valvulaire (là où les AVK ont l'AMM dans la FA valvulaire et non valvulaire).

Enfin aucun AOD n'a l'AMM dans l'anticoagulation des porteurs de valves mécaniques

Le rôle du pharmacien sera donc de vérifier la validité de la prescription en adéquation avec l'indication.

2. RELAIS DE TRAITEMENT

Le passage d'anticoagulation parentérale vers Eliquis® (et vice versa) se fait par prise de la dose suivante à l'heure prévue. En effet les demi-vies des deux molécules étant similaires, le passage de l'une à l'autre se fait facilement.

Dans le cadre d'un relais AVK vers Apixaban, le traitement par AVK doit être préalablement stoppé. L'apixaban sera débuté dès lors que l'INR est inférieur à 2.

Dans l'autre sens l'Eliquis® devra être maintenu au moins 2 jours en concomitance avec l'AVK jusqu'à que l'INR soit supérieur à 2.

Le pharmacien veillera donc au bon déroulement de la transition, notamment lors de changement vers une anticoagulation parentérale, en s'assurant du non cumul des traitements anticoagulants.

3. DONNÉES CLINIQUES

3.1. CONTRE-INDICATION

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Atteinte hépatique associé à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

Lésion ou affection considérée comme facteur de risque majeur d'hémorragie, tel qu'un ulcère gastro-intestinal (récent ou ancien), une affection maligne à risque hémorragique élevé, une lésion rachidienne ou cérébrale récente, une hémorragie intracrânienne récente, des varices œsophagiennes, une malformation artérioveineuse, un anévrisme vasculaire ou une anomalie vasculaire intracrânienne.

Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, comme les héparines non fractionnées (HNF), ou les anticoagulants oraux, sauf dans le cas de relais de traitement (vu dans le chapitre précédent).

3.2. EFFETS INDESIRABLES

La tolérance d'apixaban a été testée lors de différentes études (une de phase II et trois de phase III) [10], [11], [35], sur un panel de 5 924 patients exposés à 5 mg d'apixaban en deux prises quotidiennes de 2,5 mg.

Ces études ont été réalisées dans le cadre d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs dont la durée n'a pas excédée 38 jours. Au total, 11 % des patients traités ont présenté des effets indésirables présentés dans le tableau ci-après.

Affections	Fréquent (≥ 1/100 to < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)
Hématologiques et du Système lymphatique	Anémie (dont anémie postopératoire, anémie hémorragique, et paramètres biologiques correspondants)	Thrombocytopénie (dont diminution de la numération plaquettaire)	
Système immunitaire			Hypersensibilité
Oculaires			Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)
Vasculaires	Hémorragie (dont hématome, hémorragie vaginale, urétrale)	Hypotension (dont hypotension liée à la procédure)	
Respiratoires, Thoraciques et Médiastinales		Epistaxis	Hémoptysie
Gastro-intestinales	Nausée	Hémorragie gastro-intestinale (dont hématemèse et méléna) Hématochézie	Rectorragie, Gingivorragie
Hépatobiliaires		Elévation des transaminases Elévation de l'aspartate aminotransférase Elévation de la gamma-glutamyltransférase, Tests de la fonction hépatique anormaux, Elévation de la phosphatase alcaline sanguine, Elévation de la bilirubine Sanguine	
Musculo-squelettiques et Systémiques			Hémorragie musculaire
Rénales et des voies urinaires		Hématurie (avec paramètres biologiques correspondants)	
Lésions, Intoxications et Complications liées aux procédures	Contusion	Hémorragie postopératoire), Hémorragie opératoire	

Tableau 10 : Récapitulatifs des événements rapportés lors des études cliniques

Comme avec tout anticoagulant, l'utilisation d'ELIQUIS® peut entraîner une augmentation du risque d'hémorragie occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue de l'hémorragie.

L'Apixaban n'a pas démontré au cours des différentes études d'effets sur la fécondité l'allaitement au la grossesse.

Le pharmacien devra donc identifier les effets indésirables pouvant entraîner un arrêt du traitement par le patient. La poursuite du traitement étant indispensable, le pharmacien devra discuter avec le patient des possibilités de traitement symptomatique des effets indésirables, comme pour les nausées. (En rappelant que si le patient vomit dans les deux heures après ingestion du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris).

4. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

4.1. INTERACTION AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS DE L'HEMOSTASE

Etant donné la majoration des risques hémorragiques, un traitement concomitant par d'autres anticoagulants est contre indiqué.

L'utilisation concomitante d'antiagrégants plaquettaires augmente le risque hémorragique. Lors d'une étude clinique menée chez des patients atteints de fibrillation atriale, l'utilisation concomitante d'antiagrégant a augmenté le taux d'hémorragie majeure sous apixaban (de 1,8% par an à 3,4% par an), et a majoré le risque hémorragique sous warfarine (de 2,7% par an à 4,6% par an). [12]

Des précautions d'emplois doivent être mises en place lors d'un traitement par Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS).

Le pharmacien saura rappeler l'importance d'un usage épisodique, de manière locale ou par voie générale, des AINS. Il mettra l'accent sur la nécessité de redoubler de vigilance quant à des douleurs gastriques de type ulcéreuse, et l'obligation d'arrêt des AINS le cas échéant. Il rappellera enfin que le traitement par AOD ne doit en aucun cas être stoppé lors de la prise concomitante d'AINS.

4.2. INTERACTIONS AVEC LES INHIBITEURS DU CYP3A4 ET DE LA P-GP

L'administration concomitante d'apixaban et de kétoconazole (400 mg, 1/j.), inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp, a multiplié par 2 et par 1,6, respectivement, l'ASC et la Cmax moyennes de l'apixaban. [36]

L'emploi d'ELIQUIS est donc contre-indiqué chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant à action générale par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 ou de la P-gp, comme les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole, etc.) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (ritonavir, etc). Ces médicaments peuvent multiplier par deux l'exposition à l'apixaban.

Le pharmacien pourra donc confirmer l'utilisation de kétoconazole par voie cutanée qui n'aura aucune incidence sur le traitement anticoagulant, et il encouragera la poursuite de ce dernier.

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp			1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp			1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acide valproïque										éthinyloestradiol											montélukast										
<u>amiodarone</u>										étravirine											néfazodone										
ananas										fébamate											<u>néfinavir</u>										
<u>atazanavir</u>										flécaïnide											nifédipine										
bortézomib										fluconazole											nilotinib										
bupropion										fluoxétine											nitrendipine										
célécoxib										fluvastatine											norfloxacine										
chardon marie (silibinine)										fluvoxamine											oméprazole										
chloroquine										fosamprenavir											pantoprazole										
chlorpromazine										géfitinib											paroxétine										
<u>ciclosporine</u>										gemfibrozil											prasugrel										
cimétidine										gestodène											prométhazine										
ciprofloxacine										grapefruit, orange de Séville											propafénone										
citalopram										halopéridol											quétiapine										
<u>clarithromycine</u>										imatinib											quinidine										
clomipramine										indinavir											réboxétine										
clopidogrel										irbésartan											régisse										
curcuma										isoniazide											rispéridone										
darunavir										<u>itraconazole</u>											<u>ritonavir</u>										
dasatinib										<u>kétoconazole</u>											roxithromycine										
désogestrel										<u>lansoprazole</u>											saquinavir										
dihydralazine										lévomépromazine											sertraline										
<u>diltiazem</u>										lopinavir											simvastatine										
diphényhydramine										losartan											sorafénib										
dipyridamole										luméfantrine											sulphamethoxazole										
disulfirame										méthadone											terbinafine										
doxycycline										méthylprednisolone											topiramate										
dronédarone										métoclopramide											venlafaxine										
duloxétine										métronidazole											<u>yéranamil</u>										
efavirenz										miconazole											vinblastine										
erlotinib										moclobémide											voriconazole										
<u>érythromycine</u>										modafinil											zafirlukast										
<u>ésoméprazole</u>																															

Tableau 11 : Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PGP

4.3. INTERACTIONS AVEC LES INDUCTEURS DU CYP3A4 ET DE LA P-GP

L'administration concomitante d'apixaban et d'un inducteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp (rifampine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) [37] réduit l'exposition à l'apixaban. Il faut donc éviter d'administrer ELIQUIS® avec un inducteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, étant donné que l'efficacité d'ELIQUIS® pourrait s'en trouver réduite.

Paradoxalement, une augmentation des saignements a été notée chez des patients atteints de fibrillation auriculaire qui prenaient des inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp en concomitance avec de l'apixaban ou de la warfarine.

Tableau 12 : Inducteurs du CYP3A4 et de la PGP

L'utilisation des différents scores CHADS2 et CHA2DS2-VASc permet la mise en place d'un traitement pour la FAnV.

6. SURVEILLANCE

La surveillance de la fonction rénale est également essentielle. Dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère (ClCr 15 à 29 ml/min) la dose est impérativement réduite à 2,5 mg 2 fois par jour est recommandée.

Dans le cadre d'une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min l'apixaban est contre-indiqué.

Aucune surveillance de la coagulation n'est nécessaire.

Bilan biologique à faire avant toute introduction et en surveillance au moins annuelle:

Urée, créatininémie (clairance de la créatinine par Cockcroft), transaminases, taux d'hémoglobine.

7. EDUCATION THERAPEUTIQUE

7.1. ETAPES D'INITIATION ET DE SUIVI

Initiation d'un traitement anticoagulant par le spécialiste ou l'hôpital

- Poser l'indication
- Décider de la nécessité d'un IPP
- Education
- Carte d'anticoagulant
- Organisation du suivi
- Médecin Traitant : coordinateur du suivi

Suivi trimestriel minimum : Médecin Traitant, Initiateur de thérapie, Hôpital

- Vérifier :

1. Compliance (le patient doit ramener les pilules restantes)
2. Survenue d'évènements thromboemboliques
3. Survenue d'évènements hémorragiques
4. Autres effets secondaires
5. Co-médications
6. Vérifier la surveillance biologique (annuelle ou biannuelle) de la fonction rénale

Le patient remplit sa carte d'anticoagulation et une date de suivi est fixée.

Le Pharmacien qui constate un événement doit le déclarer à la Pharmacovigilance si le Médecin ne l'a pas fait.

7.2. EDUCATION DU PATIENT

RISQUES À SURVEILLER - prévenir le médecin traitant en cas d'apparition de :

- Saignement des gencives, du nez ou œil rouge, crachats sanglants
- Sang dans les urines
- Règles anormalement abondantes
- Hématomes cutanés
- Fatigue inhabituelle, essoufflement anormal
- Pâleur inhabituelle
- Mal de tête prolongé, malaise inexplicé, troubles gastro-intestinaux

Le rôle du pharmacien est de différencier les affections bénignes de celles nécessitant une hospitalisation. Ainsi un simple bleu, un saignement de nez isolé ou un mal de tête occasionnel n'entraîneront qu'un conseil de surveillance accrue de l'évolution et de la nécessité de poursuivre le traitement anticoagulant. En revanche des hématomes multiples ou étendus, des céphalées paroxystiques prolongées (plusieurs heures), ou tout signe d'hémorragie interne, devront entraîner une hospitalisation rapide.

EN CAS D'OUBLI DE DOSE :

Dans toutes les indications la dose oubliée doit être prise immédiatement, avec un intervalle de 6 heures maximum. Au-delà, il ne faut pas doubler la dose pour compenser un oubli.

EN CAS D'INTERVENTION CHIRURGICALE OU DE PROCEDURE INVASIVE :

Pour un risque hémorragique faible (intervention pour lesquelles toute hémorragie susceptible d'intervenir doit être minime, de localisation non critique ou facilement contrôlée), l'interruption d'apixaban doit intervenir 24 heures avant l'intervention.

Pour un risque hémorragique modéré ou élevé (intervention pour laquelle la probabilité d'une hémorragie cliniquement significative ne peut pas être exclue ou pour laquelle le risque hémorragique serait inacceptable), l'interruption d'apixaban doit intervenir 48 heures avant l'intervention.

Après l'intervention l'apixaban doit être repris dès que possible, si la situation clinique et l'hémostase le permettent.

GESTION DES SURDOSAGES ET DES HEMORRAGIES :

Le patient doit être au fait des doses et des horaires de prise et que la concentration maximale survient 3h après la prise de la dose.

La surveillance des premiers symptômes de surdosage (saignements des gencives...) est primordiale.

Surdosage sans hémorragie : Si la prise est récente, prise de charbon activé (50g pour un adulte).

Complications hémorragiques : Les recommandations ne reposent pas sur des essais cliniques

Pas de risque vital : mesures symptomatiques non spécifiques (hémostase locale, compression, remplissage vasculaire...)

Risque vital : en plus des mesures précédentes, l'utilisation de complexes prothrombiniques activés (feiba) ou non activés (octaplex, kanokad) sont envisageables.

CONCLUSION

Les anticoagulants oraux direct (AOD) sont arrivés sur le marché depuis 5 ans avec de nombreuses promesses.

Les instances françaises et européennes préfèrent rester prudentes quant à leur utilisation.

L'utilisation en vie réelle de ces AODs a confirmé les données perçue lors des études randomisées, à savoir la non infériorité des AODs par rapport à la warfarine et l'enoxaparine et une sécurité au moins aussi bonne ;

L'arrivée de l'Eliquis® a donné de nombreuses satisfactions, en prouvant lors des études de phase III, sa supériorité par rapport à la warfarine notamment en abaissant le nombre d'évènements hémorragiques intracrâniens.

Sans s'être démarqué des autres AODs dans les quelques études de méta-analyse en réseau, il semblerait que l'apixaban puisse être mis en avant dans plusieurs indications comme dans la fibrillation atriale non valvulaire.

Les freins à la prescription de ces AODs sont pourtant nombreux, notamment le manque de recul en « vie réelle », ainsi que leur prix encore élevé (2,4€ par jour pour l'Eliquis®). La révision des prix après deux ans de mise sur le marché ainsi que les données enregistrées durant cette période et la venue d'un antidote des anti IIa et anti Xa dans les années à venir sera sans doute un tournant dans la prescription des AODs.

En attendant, il est important pour le pharmacien d'officine en association avec le prescripteur et le médecin traitant, d'éduquer et d'aider le patient dans le suivi de son traitement, afin que le plus grand nombre d'informations remontent (interactions médicamenteuses, évènements hémorragiques...) pour augmenter les données statistiques du produits.

REGISTRE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens
ALAT : Alanine amino transférase
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AOD : Anticoagulant oral direct
ASAT : Aspartate amino transférase
ASC/ AUC : Aire sous la courbe
AVC : accidents vasculaires cérébraux
AVK : AntiVitamine K
BID : Deux doses par jour
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
EP : Embolie pulmonaire
ESC : European Society of Cardiology
ETEV : évènements thromboemboliques veineux
FANV : fibrillation atriale non valvulaire
HAS : Haute Autorité de Santé
HNF : Héparine Non Fractionnée
HR/ RR: Hasard ratio/ Risque relatif
IC : Intervalle de confiance
IMC : Indice de masse corporelle
LSN : Limite supérieure à la normale
MTeV : Maladie Thromboembolique Veineuse
NACO : Nouvel(aux) AntiCoagulant(s) Oral(aux)
OD/QD : Une dose par jour
P-GP : Glycoprotéine P
PTG : Prothèse totale de genou
PTH : Prothèse Totale de Hanche
SCA : Syndrome Coronaire Aigu
TCA : Temps de Céphaline avec Activateur
TTR : Time in therapeutic range (temps dans la zone thérapeutique)
TUI : Therapeutic utility index (index d'utilité thérapeutique)
TVP : Thrombose veineuse profonde

BIBLIOGRAPHIE

- [1] WONG P, PINTO D, ZHANG D, "Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor," *J. Thromb. Haemostas.*, vol. 31, no. 4, pp. 478-492, May 2011.
- [2] LUETTGEN J.M, KNABB R.M, HE K, et al, "Apixaban inhibition of factor Xa: Microscopic rate constants and inhibition mechanism in purified protein systems and in human plasma.," *J Enzyme Inhib Med Chem*, vol. 4, no. 26, pp. 514-26, August 2011.
- [3] PINTO D.J, ORWAT M.J, KOCH S, et al, "Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation f," *J Med Chem*, vol. 50, no. 22, pp. 5339-56, November 2007.
- [4] BARRETT Y, WANG Z, FROST C, et al, "Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay," *J. Thromb. Haemostas.*, vol. 104, no. 6, pp. 1263-1271, December 2010.
- [5] MD, FUNK, "Coagulation assays and anticoagulant monitoring," *American Society of Hematology*, vol. 2012, no. 1, pp. 460-465, December 2012.
- [6] FROST C, WANG J, NEPAL S, et al, "Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects," *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 75, no. 2, pp. 476-487, February 2013.
- [7] WANG L, ZHANG D, RAGHAVAN N, et al, "In Vitro Assessment of Metabolic Drug-Drug Interaction Potential of Apixaban through Cytochrome P450 Phenotyping, Inhibition, and Induction Studies," *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 38, no. 3, pp. 448-458, March 2010.
- [8] LEIL T, FENG Y, ZHANG L, et al, "Quantification of Apixaban's Therapeutic Utility in Prevention of Venous Thromboembolism: Selection of Phase III Trial Dose," *Clinical pharmacology & Therapeutics*, vol. 88, no. 375-382, September 2010.
- [9] STEFFEL J, HINDRICKS G, "Apixaban in Renal Insufficiency," *European Heart Journal*, vol. 33, no. 22, pp. 2766-2768, August 2012.
- [10] LASSEN M. R, RASKOB G. E, GALLUS A, et al, "Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a," *The Lancet*, vol. 375, no. 9717, pp. 807-815, March 2010.
- [11] LASSEN M. R, RASKOB G. E, GALLUS A, et al, "Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement.," *N Engl J Med*, vol. 363, no. 26, pp. 2487-2498, December 2010.

- [12] ALEXANDER J, LOPES R, THOMAS L, et al, "Apixaban vs warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial," *European Heart Journal*, vol. 35, no. 4, pp. 224-232, October 2013.
- [13] CONNOLLY S EIKELBOMM J, JOYNER C, et al, "Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation," *N Engl J Med*, vol. 364, no. 11, pp. 806-817, March 2011.
- [14] AGNELLI G, R. BULLER H, COHEN A, et al, "Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism," *N Engl J Med*, vol. 369, no. 9, pp. 799-808, August 2013.
- [15] AGNELLI G, R. BULLER H, COHEN A, et al, "Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism," *N Engl J Med*, vol. 368, no. 8, pp. 699-708, February 2013.
- [16] ALEXANDER J, BECKER R, BHATT D, et al, "Apixaban, an oral, direct, selective factorXa inhibitor, in combination with antiplatelettherapy after acute coronary syndrome: resultsof the Apixaban for Prevention of Acutelschemic and Safety Events (APPRAISE) trial.," *Circulation*, vol. 119, pp. 2877-2885, 2009.
- [17] GOLDBABER S,LEIZOROVICZ A, KAKKAR A, et al, "Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients," *N Engl J Med*, vol. 23, no. 365, pp. 2167-77., May 2011.
- [18] ERIKSSON B, DAHL O, H. HUO M et al, "Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 105, no. 4, pp. 721–729, January 2011.
- [19] ERIKSSON B, DAHL O, ROSENCHE N, et al, "Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement," *J. Thromb. Haemostas.*, vol. 11, no. 5, pp. 2178–2185, November 2007.
- [20] ERIKSSON B, BORRIS L, FRIEDMAN R, et al, "Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty," *N Engl J Med*, vol. 358, no. 26, pp. 2765-75, June 2008.
- [21] LASSEN M, AGENO W,BORRIS L, et al, "Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty," *N Engl J Med*, vol. 358, no. 26, pp. 2776-86, June 2008.
- [22] KAKKAR A, BRENNER B, DAHL O, at al, "Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial.," *Lancet*, vol. 372, no. 9632, pp. 31-39, July 2008.
- [23] GOMEZ-OUTES A, TERLEIRA-FERNANDES A, VARGAS-CASTRILLON E et al, "Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons," *BMJ*, vol. 344, no. 3675, pp. 1-16, June 2012.

- [24] CONNOLLY S, EZKOWITZ M, PHIL D, et al, "Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation," *N Engl J Med*, vol. 361, no. 12, pp. 1139-1151, September 2009.
- [25] PATEL M, MAHAFFEY K, GARG J, et al, "Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation," *N Engl J Med*, vol. 365, no. 10, pp. 883-891, September 2011.
- [26] GOMEZ-OUTES A, TERLEIRA-FERNANDES A, CALVO-ROJAS G, et al, "Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups," *Thrombosis*, vol. 2013, pp. 1-18, December 2013.
- [27] CAIRNS J, MD, "Which Oral Anticoagulant for Which Atrial Fibrillation Patient: Recent Clinical Trials and Evidence-Based Choices," *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 29, pp. 1165-1172, May 2013.
- [28] MANTHA S, ANSELL J, "Indirect Comparison Of Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban For Venous Thromboembolic Disease," *Blood*, vol. 21, no. 122, p. 3640, November 2013.
- [29] SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR A, et al, "Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism," *N Engl J Med*, vol. 368, no. 8, pp. 709-718, February 2013.
- [30] ROMUALDI E, DONADINI A, AGENO W, "Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study).," *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 9, no. 7, pp. 841-844, July 2011.
- [31] COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, "Inscription pour ELIQUIS 5 mg et Extension d'indication pour ELIQUIS 2,5 mg," Haute Autorité de Santé- Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Paris, B01AF02, 2013.
- [32] ODUM L, COCHRAN K, AISTROPE D et al, "The CHADS₂ versus the new CHA₂DS₂-VASc scoring systems for guiding antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: review of the literature and recommendations for use.," *Pharmacotherapy*, vol. 32, no. 3, pp. 285-296, March 2012.
- [33] ANSM, "Etude Nouveaux AntiCoagulants et Risques Associés-Switch," juin 2014.
- [34] CNAM, "Etude Nouveaux Anticoagulants et Risques associés - Bénéfice/Risque," 2014.
- [35] LASSEN M, DAVIDSON B, GALLUS A, et al, "The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement," *J. Thromb. Haemostas.*, vol. 5, no. 12, pp. 2368-2375, December 2007.
- [36] GARCIA D, BARRETT Y, RAMACCIOTTI E, et al, "Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants," *J. Thromb. Haemostas.*, vol. 11, no. 2, pp. 245-252, February 2013.

- [37] VAKKALAGADDA B, FROST C, WANG J, et al, "Effect of rifampin on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct inhibitor of factor Xa," *Journal of Clinical Pharmacology*, no. 49, pp. 1091–1130, 2009.
- [38] LOPES R, AL-KHATIB S, WALLENTIN L, et al, "Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial.," *The Lancet*, vol. 9855, no. 380, pp. 1749-1758, November 2012.
- [39] ZHANG D, HE K, RAGHAVAN N, et al, "Comparative Metabolism of 14C-Labeled Apixaban in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, and Humans," *Drug metabolism and disposition*, vol. 37, no. 8, pp. 1738-1748, May 2009.

AUTEUR : Martin BROUÉ

TITRE : APIXABAN, NOUVEL ANTICOAGULANT ORAL : REVUE DE PHARMACOLOGIE, ET IMPLICATION POUR LA PRATIQUE OFFICINALE

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur P.SIÉ

DATE DE SOUTENANCE : 10 OCTOBRE 2014

LIEU DE SOUTENANCE : Toulouse

Résumé : Depuis 5 ans, les anticoagulants oraux directs sont arrivés sur les marchés européens et français, dans la perspective d'amélioration des traitements anticoagulants dans les indications des HBPM et des AVK.

Leurs indications se limitent à ce jour à la prévention de la MTeV post opératoire dans les chirurgies orthopédiques urgentes, le traitement et la prévention des récurrences de thromboses veineuses et embolies pulmonaires et la prévention des accidents cardioemboliques dans le cadre d'une FA non valvulaire.

Dans ce contexte, l'Eliquis® est le troisième AOD à être autorisé sur le marché français.

Ce travail reprend les différentes étapes du développement de l'apixaban, sa comparaison aux autres anticoagulants oraux ou injectables ainsi que son utilisation en pharmacie d'officine et, le rôle du pharmacien qui fait le lien entre l'Eliquis® et le patient.

Abstract : For 5 years, the direct oral anticoagulants arrived on the French and European markets with a view to improving anticoagulant therapy in indications of LMWH and VKA.

Their indications are limited so far to the prevention of postoperative VTE in urgent orthopedic surgery, treatment and prevention of recurrent venous thrombosis and pulmonary embolism and prevention of cardioembolic accidents through non-valvular AF.

In this context, Eliquis® is the third direct oral anticoagulant to be allowed on the French market.

This work describes the various stages of the development of apixaban, it compares to other oral or injectable anticoagulants and its uses in pharmacies and, the role of the pharmacist who made the connection between Eliquis® and patient.

MOTS CLES : Apixaban, Nouvel anticoagulant oral, Anticoagulant Oral direct.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Hématologie

Laboratoire d'Hématologie – CHU de Toulouse Rangueil