

Évaluation thérapeutique :

NOUVEAUX TRAITEMENTS DANS L'ANGOR INSTABLE

1. Évaluation clinique

2. Évaluation pharmaco-économique

É d i t o r i a l

ANGOR INSTABLE, UN CONCEPT NOUVEAU POUR UN TRAITEMENT MODERNE

L'angor instable est un syndrome clinique caractérisé par l'aggravation rapide d'un angor d'effort ou par la répétition de crises d'angor de repos. Il est aujourd'hui sous les projecteurs de l'actualité, en raison d'une fréquence très largement supérieure à celle de l'infarctus du myocarde et d'un excellent pronostic, à condition d'une prise en charge précoce, avant que n'apparaissent des dégâts myocardiques irréversibles.

L'angor instable est, avec l'infarctus du myocarde et la mort subite ischémique, l'une des manifestations cliniques de l'insuffisance coronaire aiguë. Cette dernière relève de mécanismes physio-pathologiques qui ont été précisés au cours des deux dernières décennies. L'instabilité de la plaque d'athérome est, avec la thrombose coronaire, l'un de ces mécanismes. Elle est liée à l'architecture de la plaque (plaque jeune, constituée d'un dépôt lipidique central riche en ester de cholestérol et d'une capsule fibreuse qui offre une résistance inégale aux contraintes mécaniques) et à sa fragilisation par des phénomènes inflammatoires. La conséquence de cette fragilité de la plaque d'athérome est sa rupture à l'occasion de brutales variations hémodynamiques et, au contact du contenu de la plaque, l'amorce d'un thrombus plaquettaire puis fibrino-cruorique, plus ou moins occlusif. Lorsque l'occlusion est complète, c'est l'infarctus, avec ses dégâts myocardiques irréversibles ; lorsque l'occlusion est incomplète ou intermittente, c'est l'angor instable qui n'exclut ni une ischémie profonde avec ses conséquences mécaniques et rythmiques, ni une évolution vers l'infarctus en cas de traitement tardif ou inapproprié.

C'est cette vision moderne d'un *continuum* physio-pathologique entre l'angor instable et l'infarctus du myocarde au sein de l'insuffisance coronaire aiguë qui constitue aujourd'hui le fil directeur du traitement de l'angor instable. Notre arsenal thérapeutique dispose de quatre sortes d'armes :

1/ La première est le traitement antithrombotique. Il fait une place prépondérante aux médicaments anti-agrégants plaquettaires. L'aspirine et le clopidogrel agissent en synergie pour inhiber 90 % de la voie de l'agrégabilité plaquettaire. Un effet maximum et quasi immédiat est obtenu avec certains inhibiteurs des récepteurs Gp IIb/IIIa, lorsqu'ils sont administrés par voie IV.

2/ La seconde est une cardioprotection assurée par le repos, les dérivés nitrés et les bêta-bloquants. Ces derniers jouent en outre un rôle bénéfique de prévention des arythmies ventriculaires graves.

3/ La troisième arme est la revascularisation myocardique par angioplastie avec stenting ou par chirurgie de pontage. Elle s'adresse aux sténoses serrées identifiées par coronarographie qui sera effectuée soit systématiquement après 3 à 4 jours d'accalmie clinique, soit en urgence pour un angor incontrôlable. Cette stratégie agressive n'est pas consensuelle. Certaines équipes préconisent en effet d'attendre 3 à 4 semaines sous traitement médicamenteux et de ne coronarographier que les patients conservant une ischémie documentée. Cette attitude attentiste est motivée par une possible involution de la plaque d'athérome sans sténose résiduelle. La régression de la plaque pourrait être accélérée, voire facilitée, par un traitement anti-inflammatoire.

4/ Le traitement anti-inflammatoire, en réalisant une véritable « passivation » de la plaque d'athérome pourrait être notre 4^{ème} thérapeutique. Les résultats expérimentaux sont prometteurs mais les modalités de ce traitement anti-inflammatoire ne sont pas définies et son efficacité chez l'homme doit encore être évaluée avant qu'il ne soit mis à notre disposition.

En réalité, le défi qui est aujourd'hui lancé au clinicien, est de savoir reconnaître l'angor instable pour pouvoir le traiter à temps avant qu'il n'évolue vers l'infarctus et la mort subite. Cet objectif ne pourra être atteint que si le patient, reconnaissant ses symptômes, consulte à temps : ceci est une question de santé publique qui ne sera résolue que par de très larges campagnes d'information du public.

Professeur Philippe Beaufile
Clinique cardiologique du Professeur Coumel
Hôpital Lariboisière - 2, rue Ambroise Paré
75 475 Paris cedex 10

GÉNÉRALITÉS

INTRODUCTION

Selon certains auteurs, l'angor instable serait plus fréquent que l'infarctus du myocarde. En l'absence de traitement, il conduit dans la majorité des cas à la nécrose et expose à la mort subite. Les thérapeutiques modernes ont permis d'éviter cette évolution péjorative chez plus de 90 % des patients.

Les syndromes coronariens aigus sont la conséquence d'une rupture de la plaque d'athérome qui, en activant les plaquettes, provoque la formation d'un thrombus.

Dans l'infarctus du myocarde, le thrombus est occlusif, totalement et de façon prolongée ; dans l'angor instable, le thrombus est non occlusif ou obstrue de façon intermittente la lumière coronaire.

La compréhension des phénomènes physiopathologiques à l'origine de l'angor instable oriente la stratégie thérapeutique. L'objectif initial est la neutralisation rapide de l'activation plaquettaire et des systèmes de la coagulation par les antithrombotiques. Parallèlement, le traitement anti-angineux, quant à lui, a pour but de soulager les symptômes, de réduire les besoins en oxygène du myocarde, de supprimer les phénomènes vasomoteurs et de diminuer les contraintes imposées à la plaque instable.

Dans un second temps, lorsque le traitement initial ne contrôle pas la situation clinique, la coronarographie permet l'évaluation des lésions coronaires ainsi que la pose, si nécessaire, de l'indication d'une revascularisation instrumentale ou chirurgicale. Cette stratégie thérapeutique agressive n'est pas dénuée de morbi-mortalité et pourrait s'avérer dépasser si les espoirs mis dans les thérapeutiques de « passivation » de la plaque d'athérome (antibiotiques, anti-inflammatoires...) sont à la hauteur des résultats expérimentaux récemment publiés.

D'ores et déjà, le pronostic de l'angor instable a été largement amélioré par de nouvelles stratégies antithrombotiques. En effet, le traitement antithrombotique conventionnel associant l'héparine non fractionnée et l'aspirine est remis en question à la lumière des résultats des derniers essais réalisés avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM). De plus, l'arrivée de nouvelles molécules anti-agrégantes plaquettaires - comme les antagonistes du récepteur glycoprotéique IIb/IIIa plaquettaire - pourrait changer la prise en charge de l'angor instable. Bien que plus coûteuses et plus hémorragiques que l'aspirine, la ticlopidine et le clopidogrel, leur efficacité *in vitro* est confirmée *in vivo* tant dans l'angor instable que dans l'infarctus du myocarde aigu.

Cet article présente les monographies des derniers médicaments ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'angor instable :

- HBPM : énoxaparine, daltéparine, nadroparine,
- anti-glycoprotéines IIb/IIIa : abciximab, eptifibatide, tirofiban.

Seules les études cliniques réalisées dans l'angor instable et

l'infarctus sans onde Q sont abordées.

En bref. L'ischémie myocardique résulte d'un déséquilibre brutal entre besoins et apports en oxygène. Les syndromes coronariens aigus regroupent sous le même terme angor instable et infarctus du myocarde avec ou sans onde Q. Ils résultent presque toujours de la rupture d'une plaque d'athérome. Adhésion et agrégation plaquettaire sont les premières étapes survenant au pourtour de la plaque d'athérome. Il se développe alors une thrombose occlusive ou non occlusive à laquelle s'associe souvent un vasospasme. La rupture de la plaque est un phénomène brutal et quasi imprévisible, mettant en jeu des facteurs déclenchants (augmentation du tonus vasoconstricteur, de la pression endoluminale, existence de phénomène inflammatoire, déséquilibre du système immunitaire, hémorragie intraplaque) et la cascade plaquettaire. Cette dernière se déroule en trois temps : 1) *adhésion* à la paroi vasculaire lésée ; 2) *activation* par la thrombine et le collagène, entraînant le recrutement de nouvelles plaquettes provoquant alors un emballement du processus thrombotique ; 3) *agrégation* : les récepteurs plaquettaires Gp IIb/IIIa activés se lient en présence de calcium avec plusieurs protéines circulantes, dont le fibrinogène, formant un maillage appelé thrombus blanc ; simultanément, la thrombine entraîne la conversion du fibrinogène en fibrine, emprisonnant les érythrocytes du sang circulant et transformant le thrombus blanc en thrombus rouge. Le thrombus peut soit grossir jusqu'à obstruer totalement la lumière du vaisseau (infarctus avec onde Q et sus-décalage du segment ST), soit obstruer partiellement et/ou transitoirement le vaisseau (angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q).

SYNDROMES CORONARIENS AIGUS

■ Définitions (19, 28, 120)

Dans les conditions normales, aussi bien au repos qu'à l'effort, il existe un équilibre parfait entre les besoins en oxygène du muscle cardiaque et les apports en oxygène du myocarde assimilé au flux sanguin coronaire.

La consommation en oxygène du myocarde dépend de :

- la fréquence cardiaque,
- la contractibilité myocardique et la durée d'éjection systolique,
- la tension pariétale, dépendant elle-même de la pression artérielle systémique et de la taille de la cavité ventriculaire.

L'ischémie myocardique résulte d'un déséquilibre brutal entre besoins et apports en oxygène ; ce déséquilibre peut provenir :

- d'une réduction brutale des apports donc du flux sans modification des besoins (ischémie primaire) ;
- d'une augmentation disproportionnée des besoins sans augmentation du flux (ischémie secondaire) ;

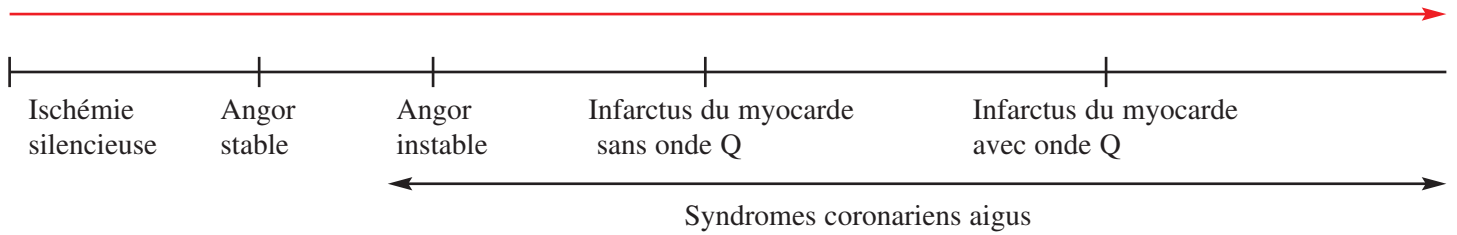


Figure 1 - Spectre des cardiopathies ischémiques

- d'une coexistence de ces deux mécanismes.

Les cardiopathies ischémiques présentent différents degrés d'évolutivité. Les syndromes coronariens aigus regroupent sous le même terme, angor instable et infarctus du myocarde avec ou sans onde Q. L'angor instable constitue une entité physiopathologique intermédiaire entre l'angor stable et l'infarctus du myocarde ou la mort (figure 1).

L'événement princeps, commun aux syndromes coronariens aigus, est presque toujours la rupture d'une plaque d'athérome compliquée d'une thrombose intracoronaire.

■ Physiopathologie

L'ischémie d'origine coronaire est la cause la plus fréquente des ischémies myocardiques. La réduction sélective du flux sanguin coronaire entraîne une ischémie myocardique régionale dont le siège et l'étendue dépendent du tronc coronaire atteint.

Trois mécanismes parfois intriqués peuvent déclencher une ischémie myocardique.

1. La plaque d'athérome (6, 19, 89)

La lésion primitive est la strie lipidique, constituée de cellules spumeuses et de lymphocytes T accumulés dans l'intima artérielle. Les cellules spumeuses correspondent le plus souvent à des macrophages mais aussi à des cellules musculaires lisses qui ont accumulé du cholestérol, produit de l'oxydation des lipoprotéines LDL. Ces lipoprotéines jouent un rôle fondamental dans le recrutement des macrophages et des monocytes au niveau de la strie lipidique (effets chimiotactiques). La progression de la strie lipidique conduit à la plaque mature. Les plaques adhèrent à la lésion initiale en sécrétant des facteurs de croissance, ce qui entraîne la migration de cellules musculaires lisses vers l'intima et la stimulation de formation de collagène, d'élastine et de glycoprotéines. La plaque d'athérome est entourée d'une capsule fibreuse.

La croissance progressive de cette plaque n'entraîne aucune répercussion tant que la surface endoluminale restante excède de 30 % la surface théorique. Les sténoses de 70 % et plus entraînent des phénomènes d'ischémie à l'effort car,

~~alors, l'augmentation de flux engendrée par l'augmentation des besoins ne peut se produire.~~

2. Le vasospasme (19)

Un trouble de la vasomotricité coronaire peut être observé. Il s'agit le plus souvent d'un rétrécissement localisé et transitoire de la lumière artérielle par contracture des cellules musculaires lisses de la média entraînant un vasospasme. Dans 90 % des cas, le phénomène s'observe en regard ou au pourtour d'une sténose athéromateuse fixe.

3. La thrombose

3.1. Rupture de la plaque d'athérome

Le risque évolutif présenté par une plaque d'athérome, outre son augmentation, est la rupture de la capsule fibreuse et l'exposition de son contenu au sang circulant. Adhésion et agrégation plaquettaire sont les premières étapes survenant au pourtour de la plaque. Il se développe alors une thrombose occlusive ou non occlusive à laquelle s'associe souvent un vasospasme.

3.2. Facteurs déclenchants (86, 87, 96, 119)

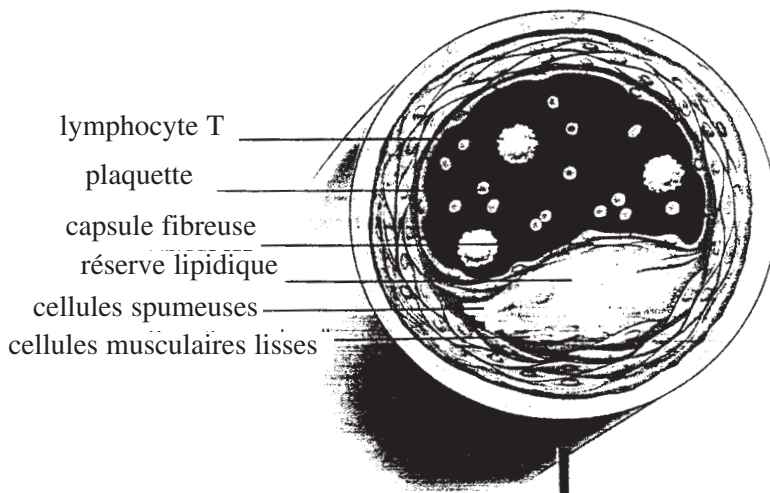
La rupture de la plaque est un phénomène brutal et quasi imprévisible. Elle suppose à la fois l'existence d'une plaque vulnérable et la mise en jeu d'un facteur déclenchant.

Cinq facteurs déclenchants ont été individualisés :

- l'augmentation du tonus vasoconstricteur, qui augmente brutalement le stress pariétal et peut déclencher la rupture ;
- l'augmentation de la pression endoluminale, pouvant également provoquer une augmentation du stress pariétal et la rupture de la plaque ;
- l'existence de phénomène inflammatoire ;
- le déséquilibre du système immunitaire ;
- l'hémorragie intraplaque : le développement d'une plaque d'athérome induit en effet le développement d'une néovascularisation, susceptible de se rompre et l'hémorragie locale qui en résulte peut bouleverser l'architecture d'une plaque et en précipiter la rupture.

Plaque vulnérable

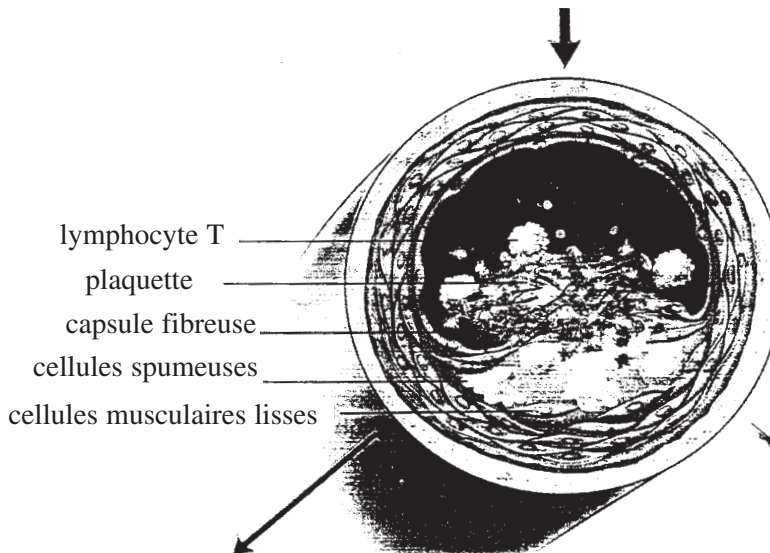
- large réserve excentrée de lipides
- cellules spumeuses présentant des infiltrats lipidiques, sécrétant des facteurs tissulaires
- environnement inflammatoire local, comprenant des neutrophiles, des lymphocytes T, des macrophages, des cellules musculaires lisses et des cytokines, provoquant la rupture de la capsule fibreuse par sécrétion enzymatique

**Rupture de la plaque**

Facteurs déclenchants : effort physique, stress mécanique dû à l'augmentation de la contractilité cardiaque, du pouls, de la pression sanguine, et, peut-être vasoconstriction

Formation du thrombus

- thrombogenèse systémique
- activation, adhésion et agrégation plaquettaires
- activation de la coagulation et formation de la thrombine
- conversion du fibrinogène en fibrine et transformation du thrombus blanc en thrombus rouge



occlusion
coronarienne
complète

lyse spontanée et
réparation de la paroi

occlusion
coronarienne
incomplète

infarctus
du myocarde
aigu

rémission temporaire de l'in-
stabilité et important risque
futur de lésions coronaires

angor instable ou
infarctus du myocarde
sans onde Q

Figure 2 : Physiopathologie de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q (d'après 135)

3.3. La cascade plaquettaire (6, 124, 132)

La cascade plaquettaire se déroule en trois temps : adhésion, activation et agrégation.

*** L'adhésion**

La lésion endothéliale induit l'interruption de la sécrétion d'inhibiteurs plaquettaires endogènes comme le monoxyde d'azote et la prostacycline et l'interaction des plaquettes

avec de nombreuses protéines de la matrice sous-endothéliale, provoquant ainsi l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire lésée.

*** L'activation**

La thrombine issue de la cascade de la coagulation et le collagène libéré par la mise à nu des structures endothéliales sont les premiers activateurs plaquettaires au niveau de la lésion vasculaire.

Les plaquettes activées expriment à leur surface un récepteur glycoprotéique Gp IIb/IIIa appartenant à la famille des

intégrines et libèrent du thromboxane A₂ et de l'adénosine diphosphate (ADP).

L'ensemble de ces médiateurs entraînent le recrutement de nouvelles plaquettes provoquant alors un emballement du processus thrombotique et l'activation du récepteur Gp IIb/IIIa, ce qui déclenche le processus d'agrégation plaquettaire.

* L'agrégation

Les récepteurs Gp IIb/IIIa activés subissent une transformation conformationnelle qui les amène à se lier en présence de calcium avec plusieurs protéines circulantes dont la fibrinectine, la vitronectine, le facteur von Willebrand et surtout le fibrinogène. Ce dernier forme un maillage qui relie les plaquettes les unes aux autres pour former un agrégat ou thrombus blanc. Simultanément, la thrombine entraîne la conversion du fibrinogène en fibrine qui se dépose autour du thrombus riche en plaquettes, emprisonnant les érythrocytes du sang circulant, ce qui a pour effet de transformer le thrombus blanc en thrombus rouge.

Le thrombus peut :

- soit grossir jusqu'à obstruer totalement la lumière du vaisseau, ce qui aboutit à l'infarctus avec onde Q et sus-décalage du segment ST,
- soit obstruer partiellement et/ou transitoirement le vaisseau et entraîner l'apparition de manifestations cliniques typiques des syndromes coronariens aigus sans onde Q et sans élévation persistante du segment ST, caractérisant l'angor instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q.

En bref. L'incidence des syndromes coronariens aigus, angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q, est estimée à 130 000 cas en France. Un certain nombre de facteurs cliniques et électriques permettent d'évaluer le risque (faible, intermédiaire ou élevé) à court terme d'événements cardiaques graves (décès ou infarctus) et donc de définir la stratégie thérapeutique la mieux adaptée.

L'angor instable est une entité complexe qui regroupe différents tableaux cliniques : angor de repos, reprises angineuses après infarctus myocardique aigu dans les 3 semaines qui suivent l'épisode initial, angor d'effort (*angor de novo* et *angor crescendo* ou accéléré).

L'ensemble des données clinique (douleur thoracique d'allure angineuse), biologique (dosage de la créatine kinase, de la troponine) et électrocardiographique (sus- ou sous-décalage du segment ST), appuyé par la présence de facteurs de risque cardiovasculaire, rendent le diagnostic de l'angor instable plus ou moins probable.

La coronarographie est l'examen clé dans la prise en charge de l'angor instable en cas d'échec du traitement médical optimal dans l'optique d'une revascularisation.

ANGOR INSTABLE

■ Épidémiologie et risques à court terme

(21, 28, 83, 108, 114, 123, 127, 130)

Tableau I

En France, les cardiopathies ischémiques représentent 9,4 % de l'ensemble des décès par an.

L'incidence des syndromes coronariens aigus, angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q, est estimée à 130 000 cas en France. L'angor instable est à l'origine d'environ 0,3 % des hospitalisations en Europe du nord. Selon certains auteurs, leur incidence serait aujourd'hui plus élevée que celle des infarctus du myocarde avec onde Q. Le pronostic à court terme de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q est grave. En effet, le risque de survenue de complications fatales (infarctus du myocarde et décès) est important et ceci particulièrement pendant les premiers jours, spécialement durant les 48 premières heures.

Différentes études ont montré que le taux combiné des infarctus du myocarde et des décès chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q, et traités par l'association héparine non fractionnée plus aspirine, est de 8 à 16 % après 30 à 45 jours de suivi.

Un certain nombre de facteurs cliniques et électriques permettent d'évaluer le risque (faible, intermédiaire ou élevé) à court terme d'événement cardiaque grave (décès ou infarctus) et donc de définir la stratégie thérapeutique la mieux adaptée.

■ Classification

De nombreuses classifications de l'angor instable ont été proposées. La plus utilisée est celle de E. Braunwald. Elle est axée sur la sévérité des manifestations cliniques (classes I à III), les circonstances de survenue (présence ou non d'un facteur déclenchant, suites précoces d'un infarctus) et l'intensité de traitement en place (cf tableau II).

■ Signes cliniques de l'angor instable (2)

L'angor instable est une entité complexe qui regroupe différents tableaux cliniques (cf tableau III).

— **Angor de repos** : survenue d'une douleur angineuse typique (siège et irradiation) au repos chez un patient présentant un contexte évocateur (coronarien connu, nombreux facteurs de risque).

— **Reprises angineuses après infarctus myocardique**

Tableau I - Risques à court terme de décès ou d'infarctus chez des patients en angor instable (21)

Risques élevés	Risques intermédiaires	Risques faibles
<p><i>Existence d'un des éléments suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - angor spontané prolongé en cours (> 20 min), - œdème aigu du poumon, - angor avec apparition ou majoration d'un souffle d'insuffisance mitrale, - angor de repos avec modifications du segment ST > 1mm, - angor avec galop ou crépitements pulmonaires, - angor avec hypotension. 	<p><i>Existence d'un des éléments suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - angor de repos résolutif avec probabilité intermédiaire ou élevée de maladie coronaire, - angor de repos (> 20 min ou soulagé par le repos ou les dérivés nitrés), - angor avec modifications de l'onde T, - angor nocturne, - angor récent associé à une limitation importante de l'activité ordinaire voire à une incapacité dans les 2 semaines précédentes avec probabilité intermédiaire ou élevée de maladie coronaire, - ondes Q ou sous-décalage du segment ST > 1mm dans plusieurs dérivationes, - âge > 65 ans. 	<p><i>Existence d'un des éléments suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - aggravation de l'angor (fréquence, durée, sévérité), - angor provoqué par un seuil plus faible, - angor récent survenu dans les 2 derniers mois et avant les 2 dernières semaines, - ECG normal ou inchangé.

Tableau II - Classification de l'angor instable selon Brauwald (22)*Sévérité de l'angor*

Classe I - Angor de *novo* (moins de 2 mois), sévère ou fréquent (plus de 2 douleurs par jour).
 - Angor accéléré (douleurs plus fréquentes, sévères ou prolongées).
 - Absence d'angor de repos pendant les 2 derniers mois.

Classe II Angor de repos avec une ou plusieurs douleurs survenues dans le dernier mois à l'exception des dernières 48 heures.

Classe III Angor de repos avec une ou plusieurs douleurs survenues dans les dernières 48 heures.

Facteurs déclenchants

Classe A Angor instable secondaire : présence d'un facteur aggravant (fièvre, anémie, hypotension, tachy-arythmie, hyperthyroïdie, défaillance respiratoire...).

Classe B Angor instable primaire : absence de pathologie extracoronaire favorisante.

Classe C Angor instable post infarctus (dans les 2 premières semaines suivant la phase aiguë d'un infarctus).

Intensité du traitement en cours

1 Absence de traitement ou traitement minime lors de la survenue de l'angor instable.

2 Traitement anti-angineux habituel *per os* (dérivés nitrés, bêtabloquants) lors de la survenue de l'angor instable.

3 Traitement médical maximum incluant les dérivés nitrés par voie veineuse n'empêchant pas la persistance de l'angor instable.

Tableau III - Probabilité de maladie coronarienne chez des patients suspects d'angor instable (21)

Probabilité élevée	Probabilité intermédiaire	Probabilité faible
<p><i>Existence d'un des éléments suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédents coronariens - angine de poitrine typique chez un homme > 60 ans ou chez une femme > 70 ans - modifications ECG accompagnant la douleur thoracique - sus-décalage ou sous-décalage du segment ST > 1 mm - inversion symétrique de l'onde T dans plusieurs dérivations 	<p><i>Existence d'un des éléments suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - angine de poitrine typique chez un homme < 60 ans ou chez une femme < 70 ans - angine de poitrine probable chez un homme > 60 ans ou chez une femme > 70 ans - angine de poitrine peu probable chez un diabétique ou chez un non diabétique présentant au moins 2 facteurs de risque - atteinte vasculaire extra-cardiaque - sous-décalage du segment ST de 0,5 à 1 mm - inversion de l'onde T > 1 mm dans les dérivations avec onde R prédominante 	<p><i>Existence d'un des éléments suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - douleur thoracique peu évocatrice d'angor - un facteur de risque (à l'exclusion du diabète) - inversion de l'onde T < 1 mm dans les dérivations avec onde R prédominante - ECG normal

aigu dans les 3 semaines qui suivent l'épisode initial.

— **Angor d'effort** : 2 tableaux cliniques d'angor d'effort correspondent à un véritable angor instable :

- *l'angor de novo* : apparition depuis moins d'un mois d'un angor sévère ; il se manifeste souvent du jour au lendemain, pour des efforts d'emblée modestes,

- *l'angor crescendo* (ou accéléré) : rupture du rythme d'un angor stable ancien par la modification brutale et rapide de la symptomatologie associant des modifications des circonstances d'apparition (la douleur apparaît pour des efforts minimes ou peut même être spontanée), des modifications du caractère de la douleur (intensité plus forte, nouvelle irradiation), des modifications de la durée des crises qui s'allongent.

ou au repos. L'examen est généralement peu contributif, en dehors de signes de maladies athéromateuses extracardiaques.

L'infarctus du myocarde sans onde Q, qui dans les essais est souvent assimilé à l'angor instable, se manifeste par des signes cliniques comparables à ceux de l'angor instable au moment de la présentation clinique initiale.

— **L'électrocardiogramme** (ECG), pendant les crises, montre un sus- ou un sous-décalage du segment ST et l'absence d'onde Q, qui serait caractéristique de l'infarctus du myocarde.

Entre les crises d'angor, l'ECG est plus ou moins normal. En effet, les signes électrocardiographiques d'ischémie peuvent disparaître avec la douleur ou bien peuvent laisser place à des ondes T négatives dont l'interprétation dépend du contexte clinique.

■ Moyens diagnostics (6, 19, 28, 128)

1. Examen initial

Le bilan initial devant une symptomatologie suspecte d'angor instable comporte l'interrogatoire, l'examen clinique, l'électrocardiogramme et certains dosages enzymatiques.

L'ensemble des données cliniques et électrocardiographiques, appuyé par la présence de facteurs de risque cardio-vasculaires, rendent le diagnostic de l'angor instable plus ou moins probable.

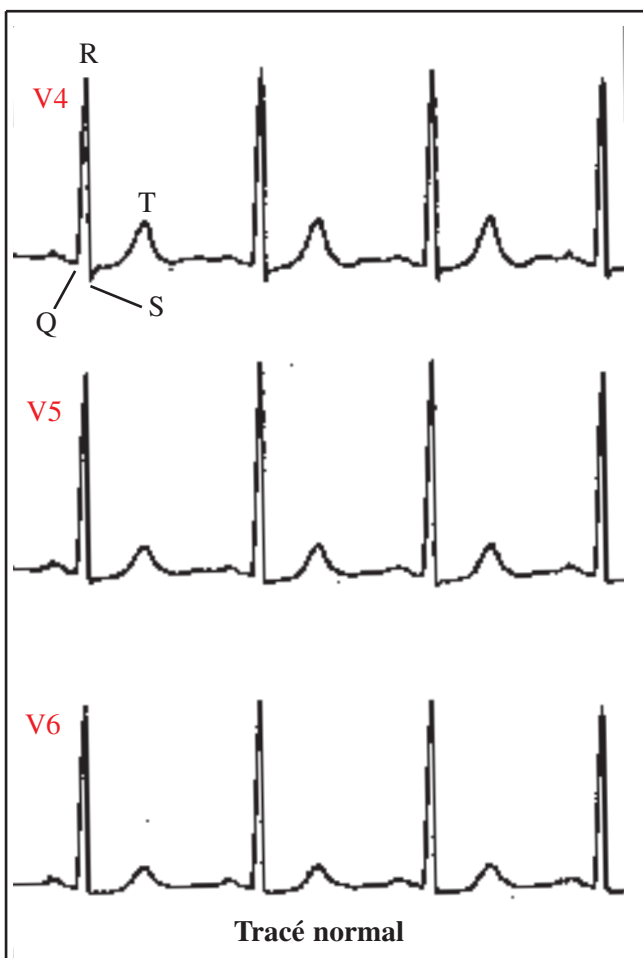
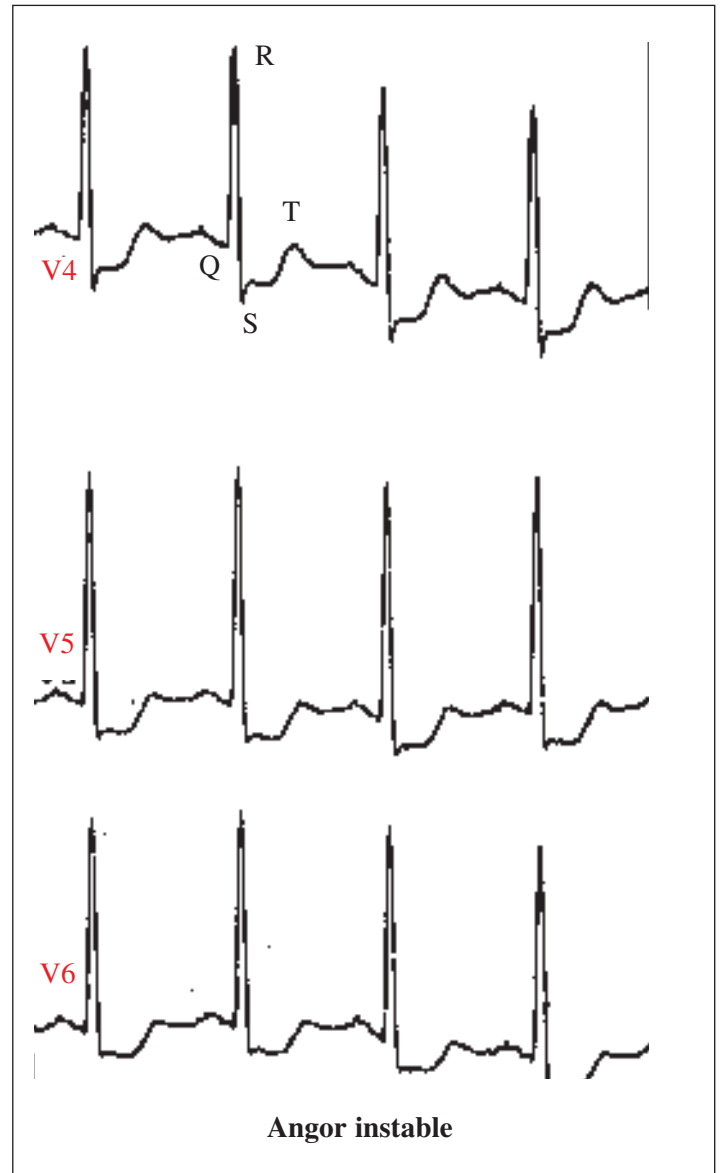
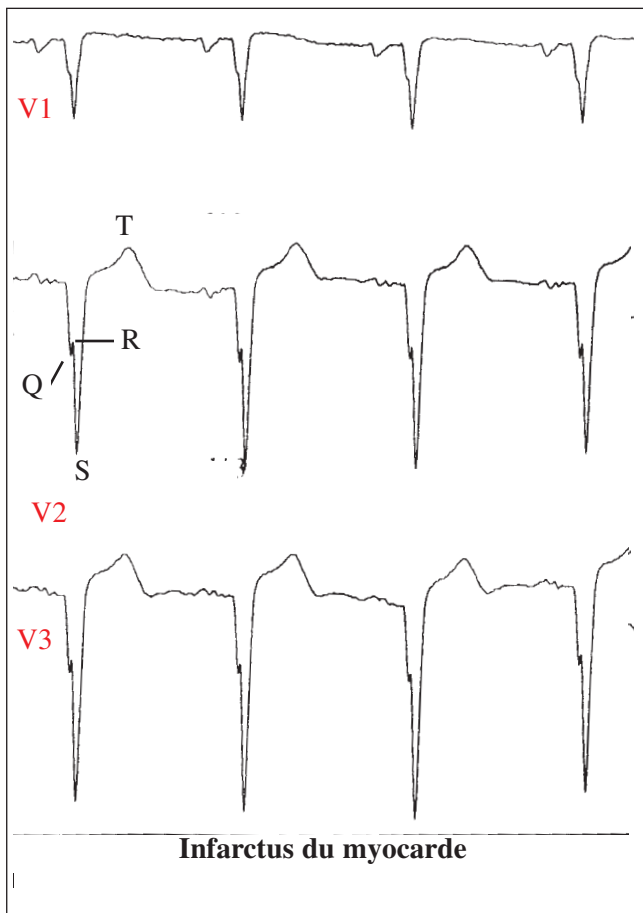
— **La clinique** est dominée par la douleur thoracique d'allure angineuse qui est souvent intense, parfois prolongée (jusqu'à 30 minutes) et survenant pour des efforts modérés

— **Les examens biologiques**

Le diagnostic différentiel entre angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q repose sur le dosage des enzymes cardiaques et notamment de la créatine kinase (CK) ; en effet, la CK est très habituellement normale dans l'angor instable alors qu'elle est augmentée dans l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q.

Des études récentes ont montré que l'élévation de la troponine constitue un facteur de pronostic péjoratif pour l'angor instable (incidence importante d'infarctus du myocarde et de décès) (5, 16, 55, 64, 65, 66, 723 85, 99, 103, 112, 128).

Le complexe troponine est constitué des protéines, C, I et T, responsables de l'activation du calcium intramusculaire et



V1, V2, V3, V4, V5, V6 :
dérivations précordiales permettant une exploration cardiaque par territoire (en fonction de la position des électrodes)

Figure 3 : Tracés électrocardiographiques

de la contraction du muscle strié. Elle n'est pas normalement retrouvée dans le sang (55).

La troponine I et la troponine T (TnI et TnT) sont des marqueurs de la lésion myocardique. Elles ont une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité que la créatine kinase MB (CK-MB) et que l'ECG pour détecter un dommage myocardique (16, 112).

L'augmentation de la troponine T au-dessus de 0,1 ng/ml est associée à une mortalité plus élevée. Un taux de TnI supérieur à 0,4 ng/ml est un marqueur de risque élevé de mortalité et d'évènements coronariens sévères (5).

La détermination du taux de troponine permet au niveau des services d'urgences de «stratifier» les malades à haut risque d'infarctus, de recommander l'hospitalisation en Unité de soins intensifs et d'orienter la thérapeutique à mettre en œuvre (64, 65, 66, 85, 99).

De plus, cette stratification favoriserait une diminution des coûts financiers liés à la prise en charge de tels patients (73), en limitant l'emploi des anti-glycoprotéines IIb/IIIa aux patients ayant un taux de troponine élevé (65, 66).

2. Enregistrement ambulatoire de l'électrocardiogramme (Holter)

L'intérêt essentiel du Holter est de détecter les épisodes ischémiques survenant au cours des activités quotidiennes chez le patient coronarien, et surtout de dépister les épisodes ischémiques asymptomatiques et d'en apprécier la fréquence. En effet, dans les syndromes coronariens aigus, près de 90 % des épisodes ischémiques sont cliniquement silencieux.

3. L'épreuve d'effort

Les épreuves d'effort associées à un ECG isolé ou couplé à la scintigraphie myocardique au thallium sont des contre-indications classiques en cas d'angor instable.

Toutefois, une fois la période initiale passée et l'instabilité de la situation clinique contrôlée, après coronarographie vérifiant l'absence de lésions coronaires immédiatement menaçantes, il peut être fait appel aux épreuves d'effort pour choisir le traitement approprié : médicamenteux en l'absence d'ischémie, ou revascularisation en cas d'ischémie étendue.

4. La scintigraphie myocardique

Comme pour le test d'effort, la scintigraphie myocardique doit être réalisée après stabilisation clinique.

En dehors de l'effort, la scintigraphie myocardique au repos permet d'étudier la viabilité myocardique des territoires

~~ischémisés et de juger ainsi de l'utilité d'une revascularisation.~~

Remarque : l'échocardiographie de stress avec la dobutamine à faible dose peut être utilisée dans la même indication.

5. La coronarographie

La coronarographie est l'examen clé dans la prise en charge de l'angor instable.

Si le traitement médical optimal ne suffit pas à contrôler la symptomatologie, la coronarographie est effectuée en urgence dans l'optique d'une revascularisation.

En bref. L'angor instable requiert une hospitalisation en unité de soins intensifs, un traitement anti-ischémique, un traitement antithrombotique, et, enfin, des méthodes de revascularisation.

Le traitement anti-ischémique fait appel aux :

1. dérivés nitrés (et à la linsidomine) : vasodilatateurs considérés comme une thérapeutique majeure ;
2. bêtabloquants : préviennent l'ischémie symptomatique ou non, en s'opposant aux effets des cathécholamines sur le myocarde ;
3. inhibiteurs calciques : vasodilatateur coronaire, chronotrope et inotrope négatifs (vérapamil, diltiazem).

Le traitement anti-thrombotique fait appel aux :

1. thrombolytiques : la fibrinolyse est inefficace voire délétère ;
2. antiagrégants plaquettaires : a) acide acétylsalicylique : bloque la cyclo-oxygénase, voie de l'activation plaquettaire ; b) ticlopidine : inhibe la liaison ADP-dépendante du fibrinogène aux récepteurs Gp IIb/IIIa ; c) clopidogrel, dérivé de la ticlopidine ; c) anti-glycoprotéines IIb/IIIa injectables : inhibent la voie finale commune aboutissant à l'agrégation plaquettaire = anticorps chimérique (abciximab), peptide de synthèse (eptifibatide), inhibiteurs non peptidiques (tirofiban, lamifiban) ; *per os*, ils se sont montrés décevants ;
3. anticoagulants : a) héparine non fractionnée : accélère l'action de l'antithrombine III ; son association à l'acide acétylsalicylique a longtemps été considérée comme traitement de référence de l'angor instable ; b) héparines de bas poids moléculaire : efficacité variable selon le médicament administré.
- c) hirudine et dérivés : inhibiteurs directs de la thrombine

Les méthodes de revascularisation font appel à l'angioplastie coronaire par ballonnet ; celle-ci réduit la sténose coronaire par une pression sur la plaque d'athérome qui provoque sa rupture et son inclusion dans l'épaisseur de la paroi coronaire. La revascularisation chirurgicale peut être envisagée en cas d'atteinte pluri-tronculaire, de lésions peu accessibles à un geste d'angioplastie et surtout s'il existe une altération sévère de la fonction myocardique.

Tableau IV : Anti-ischémiques utilisés dans le traitement de l'angor instable.

Substance active	Spécialités	Voie d'administration	Posologie	Durée	AMM
Dérivés nitrés					
Trinitrine	LÉNITRAL® 3 et 15 mg	Perfusion IV continue	20 à 50 µ/min	Jusqu'à sédation des symptômes	Angor instable
	LÉNITRAL® 2,5 et 7,5 mg	Relais <i>per os</i>	2,5 à 10 mg x 2 à 3 fois/j	—	Prévention de la crise d'angor
Isosorbide dinitrate	RISORDAN® 10 mg	Perfusion IV continue	2 à 15 mg/h	Jusqu'à sédation des symptômes	Angor instable
	- RISORDAN® 5, 10, 20 mg - Dinitrate d'isosorbide 5, 10, 20 mg	Relais <i>per os</i>	5 à 20 mg x 3 à 6 fois/j	—	Prévention de la crise d'angor
	- RISORDAN® LP 20 et 40 mg - Dinitrate d'isosorbide LP 20 et 40 mg	Relais <i>per os</i>	20 à 40 mg x 2 à 3 fois/j	—	Prévention de la crise d'angor
	- LANGORAN® LP 20 et 40 mg - Dinitrate d'isosorbide LP 80 mg - LANGORAN® LP 60 et 80 mg	Relais <i>per os</i>	60 à 80 mg/j	—	Prévention de la crise d'angor
	Isosorbide mononitrate	Mononitrate d'isosorbide LP 20, 40, et 60 mg	Relais <i>per os</i>	40 à 60 mg en 1 à 2 prises/j	—
Sydnominines					
Linsidomine	CORVASAL® 10 mg	Perfusion IV lente	1 mg/h puis par paliers de 0,2 mg/h tous les 15 minutes jusqu'à 1,6 mg/h	3 jours (5 jours max)	Angor instable
Molsidomine	CORVASAL® 2 et 4 mg	Relais <i>per os</i>	8 à 12 mg en 3 à 4 prises/j	—	Prévention de la crise d'angor
Bêtabloquants					
Métoprolol	SELOKEN® 5 mg	IV lente	5 mg (1 à 2 mg/min) à répéter si besoin toutes les 2 à 5 minutes	20 mg maximum	Infarctus du myocarde
	- SELOKEN® 100, 200 mg - LOPRESSOR® 100, 200 mg - MÉTOPROLOL 100 mg	Relais <i>per os</i>	100 à 200 mg/j en 1 prise le matin	—	Prévention de la crise d'angor
	Aténolol	TÉNORMINE® 50 et 100 mg	IV lente	5 à 10 mg (1 mg/min)	—
	ATÉNOLOL 50 et 100 mg TÉNORMINE® 50 et 100 mg BETATOP® 50 et 100 mg XATEN® 50 et 100 mg	Relais <i>per os</i>	100 mg/j en 1 prise le matin	—	Prévention de la crise d'angor

Tableau IV : Anti-ischémiques utilisés dans le traitement de l'angor instable (suite).

Substance active	Spécialités	Voie d'administration	Posologie	Durée	AMM
Bêtabloquants (suite)					
Propranolol	- AVLOCARDYL® 40 mg - PROPRANOLOL 40 mg	<i>Per os</i>	80 à 160 mg/j en 2 ou 3 prises	—	Prévention de la crise d'angor
	- HEMIPRALON® LP 80 mg - AVLOCARDYL® LP 160 mg - PROPRANOLOL LP 80	<i>Per os</i>	80 à 160 mg/j en 1 prise le matin	—	Prévention de la crise d'angor
Inhibiteurs calciques					
Nifédipine	- NIFÉDIPINE 10 mg - ADALATE® 10 mg	<i>Per os</i>	10 mg x 3 à 4/j (et jusqu'à 60 mg/j) pendant le repas	—	Angor instable
	CHRONADALATE® LP 30 mg	<i>Per os</i>	30 à 60 mg/j en 1 prise le matin	—	Prévention de la crise d'angor
Vérapamil	- ISOPTINE® 40 et 120 mg - VÉRAPAMIL 40 et 120 mg	<i>Per os</i>	120 à 360 mg en 3 prises/j	—	Prévention de la crise d'angor
Diltiazem	TILDIEM® 60 mg	<i>Per os</i>	60 mg x 3/j au début des repas	—	Prévention de la crise d'angor
	- BI-TILDIEM® 90 et 120 mg - CARDIOSTAT® LP 90 et 120 mg - DIACOR® LP 90 et 120 mg - DILRENE® LP 90 et 120 mg - DILTIAZEM LP 90 et 120 mg	<i>Per os</i>	90 à 120 mg x 2/j au début des repas	—	Prévention de la crise d'angor

ANGOR INSTABLE ET STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

■ Traitement anti-ischémique

Tableau IV

1. Dérivés nitrés (6, 23, 34, 63, 135)

Il existe une action directe sur la vasomotricité coronaire par vasodilatation d'une part et une diminution de la consommation en oxygène du myocarde, secondaire à une vasodilatation veineuse (et artériolaire à posologie élevée), d'autre part.

Les dérivés nitrés sont considérés comme une thérapeutique majeure bien qu'ils n'ont fait l'objet d'aucune grande étude

~~de morbi mortalité.~~

La linsidomine a un mécanisme d'action voisin des dérivés nitrés mais elle présente l'avantage d'être dépourvu d'effet d'échappement. Administrée par voie intraveineuse, c'est une thérapeutique efficace dans le traitement de l'angor instable.

2. Bêtabloquants

(6, 23, 63, 71, 135, 136)

Les bêtabloquants préviennent l'ischémie symptomatique ou non.

En s'opposant aux effets des cathécholamines sur le myocarde, ils réduisent le travail cardiaque et diminuent la consommation en oxygène du myocarde au repos et surtout à l'effort. Leur effet antiarythmique contribue sans doute à la réduction de la mortalité par mort subite.

L'efficacité des bêtabloquants reste mal connue, car les

~~essais publiés sont~~ peu nombreux et ~~de fiabilité limitée~~ (durée ou effectif insuffisant).

Il s'agit cependant d'une classe thérapeutique fondamentale.

3. Anticalciques

(6, 23, 54, 63, 69, 71, 135)

Les inhibiteurs calciques ont un effet vasodilatateur coronaire et certains d'entre eux (vérapamil, diltiazem) entraînent aussi une réduction de la consommation myocardique d'oxygène par des effets chronotrope et inotrope négatifs. Au cours des différents essais, les inhibiteurs calciques ont montré des effets variables selon la classe considérée.

La nifédipine ne diminue ni le risque d'évolution vers l'infarctus du myocarde, ni la mortalité.

Les anticalciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) préviennent les crises angineuses à court terme mais ne réduisent cependant pas la mortalité.

Ils sont indiqués :

- en première intention seulement en cas de contre-indication aux bêtabloquants,
- en deuxième intention, en association aux bêtabloquants et aux dérivés nitrés, en cas de résistance au traitement.

■ Traitement antithrombotique

1. Thrombolytiques

(6, 23, 63, 127, 135)

La thrombolyse n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement de l'angor instable. Elle s'est même révélée délétère.

Cet échec de la thrombolyse dans l'angor instable pourrait s'expliquer par le fait que :

- l'angor instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q traduisent généralement la présence d'un thrombus blanc non occlusif, riche en plaquettes et insensible aux thrombolytiques,
- alors que les infarctus avec onde Q témoignent habituellement de la présence d'un thrombus rouge mature, occlusif, contenant une importante proportion de fibrine.

Remarque. Dans l'angor instable, il est observé un taux élevé de D-dimère (produit de dégradation de la fibrine) ~~témoignant d'une fibrinolyse spontanée du thrombus, alors~~ que dans l'infarctus du myocarde le taux de D-dimère est normal, témoignant de l'absence de fibrinolyse spontanée et

expliquant le caractère extensif et occlusif du thrombus.

2. Antiagrégants plaquettaires

Tableau V, figure 4

2.1. Acide acétylsalicylique (aspirine) (6, 23, 63, 114, 135)

L'acide acétylsalicylique agit en bloquant la cyclo-oxygénase.

Son action est donc limitée à une seule voie de l'activation plaquettaire.

Au cours de plusieurs essais, il a été montré que l'acide acétylsalicylique prévient l'évolution vers l'infarctus et diminue la mortalité d'origine cardiaque de 42 %.

En l'absence de contre-indication, l'acide acétylsalicylique doit être mis en œuvre dans tous les syndromes coronariens aigus.

2.2. Ticlopidine (6, 8, 63, 135)

La ticlopidine ne bloque pas la cyclo-oxygénase mais inhibe la liaison ADP-dépendante du fibrinogène aux récepteurs Gp IIb/IIIa.

Elle diminue significativement le risque d'infarctus du myocarde ou de décès en cas d'angor instable.

Cependant, en l'absence d'évaluation à grande échelle et compte tenu de la nécessité d'une surveillance biologique accrue (risque de thrombopénie et de neutropénie mortelles), la prescription de ticlopidine est réservée aux contre-indications de l'aspirine.

2.3. Clopidogrel (63, 135)

Le clopidogrel, dérivé de la ticlopidine, ne donne pas les complications hématologiques de celle-ci. Mais, il reste à évaluer dans l'angor instable. Son association éventuelle à l'aspirine est logique car, agissant sur deux voies différentes de l'activation plaquettaire, ils ont un effet synergique qui reste, toutefois, inférieur à celui des antiglycoprotéine s IIb/IIIa.

2.4. Anti-glycoprotéines IIb/IIIa injectables

(43, 63, 81, 90, 135)

Les anti-glycoprotéines IIb/IIIa injectables sont des inhibiteurs du récepteur glycoprotéine Gp IIb/IIIa plaquettaire, molécules d'adhésion du groupes des intégrines (Figure 5). En se liant à ce récepteur, ils inhibent la voie finale commune aboutissant à l'agrégation plaquettaire.

Il existe 3 classes chimiques d'inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa : l'anticorps chimérique (abciximab), le peptide de synthèse (eptifibatide), les inhibiteurs non peptidiques (tirofiban, lamifiban).

Utilisés à titre préventif dans les interventions coronaires

Tableau V : les anti-thrombotiques utilisés dans le traitement de l'angor instable.

Substance active	Spécialités	Voie d'administration	Posologie	Durée	AMM
Antiagrégants plaquettaires					
Acide acétylsalicylique	- ASPIRINE UPSA® 325 mg	<i>Per os</i>	75 à 325 mg/j en 1 prise	—	Prévention des accidents ischémiques après angor instable
Acétylsalicylate de lysine	- KARDÉGIC® 75, 160 et 300 mg - CARDIOSOLUPSAN® 100 et 160 mg				
Ticlopidine	TICLID® 250 mg	<i>Per os</i>	250 mg x 2/j au cours du repas	—	Prévention des accidents ischémiques après infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et pose d'une prothèse coronaire
Clopidogrel	PLAVIX® 75 mg	<i>Per os</i>	75 mg/j	—	Prévention des accidents ischémiques après infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et artériopathie des membres inférieurs
Abciximab	RÉOPRO® 10 mg	IV	Bolus de 0,25 µg/kg puis perfusion de 0,125 µg/kg/min	36 heures	Prévention des accidents ischémiques après angioplastie
Eptifibatide	INTEGRILIN® 20 et 75 mg	IV	Bolus de 180 µg/kg puis perfusion de 2 µg/kg/min	72 à 96 heures	Prévention des infarctus du myocarde chez un patient atteint d'angor instable ou d'infarctus sans onde Q
Tirofiban	AGRASTAT® 0,25 mg	IV	0,4 µg/kg/min puis 0,1 µg/kg/min	30 minutes puis 48 à 108 heures	idem eptifibatide
Anticoagulants					
Héparine non fractionnée	HÉPARINE SODIQUE	IV	bolus initial de 5000 UI puis perfusion de 1000 UI/h ajustée au TCA	5 à 10 jours	Traitement des thromboses artérielles
HBPM					
Énoxaparine	LOVÉNOX®	Sous-cutanée	100 UI/kg x 2/j	2 à 8 jours	Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus sans onde Q à la phase aiguë
Daltéparine	FRAGMINE®	Sous-cutanée	120 UI/kg x 2/j	6 jours	
Nadroparine	FRAVIPARINE®	Bolus IV + sous-cutanée pour la dose initiale puis sous-cutanée	86 UI/kg x 2/j	6 jours	

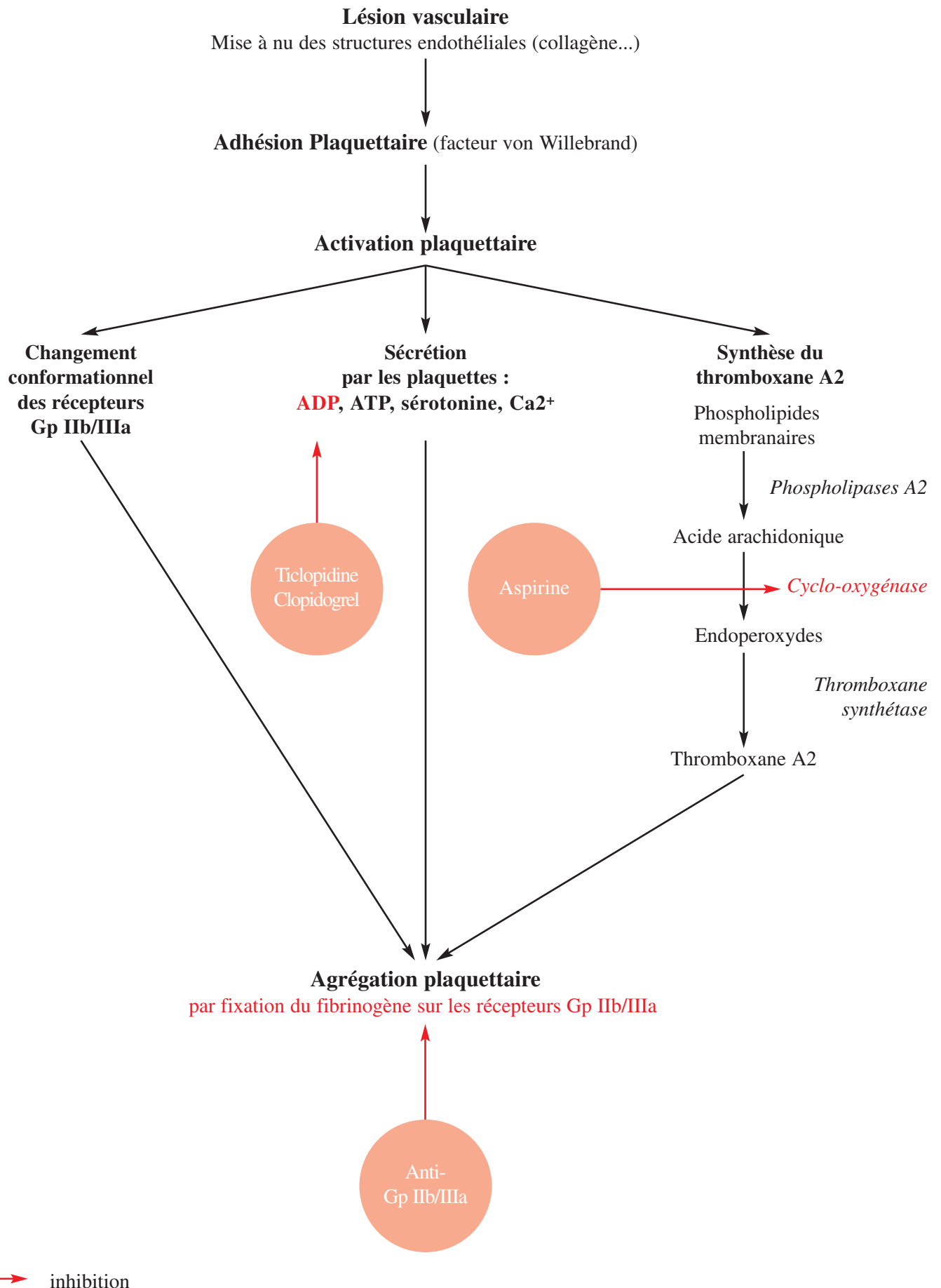


Figure 4 - Inhibition de l'agrégation plaquettaire par les antiagrégants

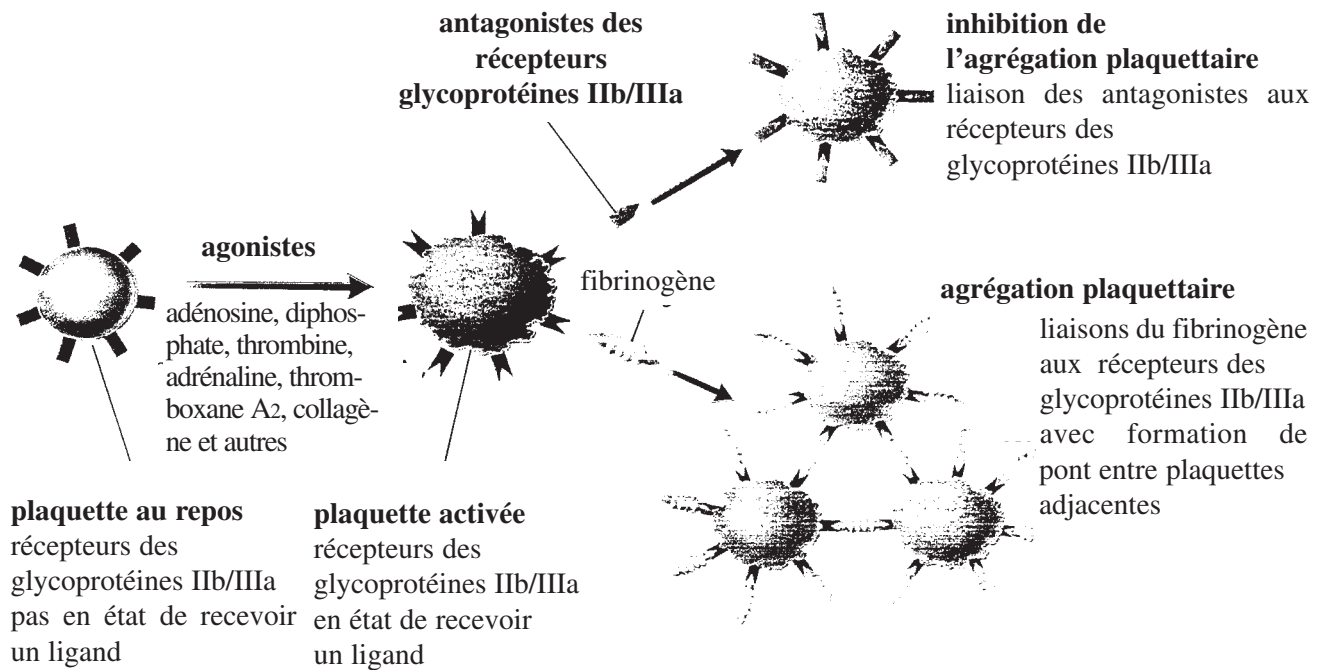


Figure 5 : Inhibition de l'agrégation plaquettaire par les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (135)

invasives (angioplasties), les antagonistes Gp IIb/IIIa réduisent le risque composite (décès, infarctus du myocarde, nécessité de revascularisation) de 22 à 56 % quand ils sont associés à l'acide acétylsalicylique et à l'héparine non fractionnée ; mais, ils n'ont aucun effet sur la mortalité seule et leurs effets bénéfiques s'atténuent à long terme.

Utilisés dans l'angor instable ou l'infarctus sans onde Q, les différents antagonistes Gp IIb/IIIa montrent un bénéfice similaire.

2.4. Anti-glycoprotéines IIb/IIIa oraux (63, 68, 81)

Les anti-glycoprotéines IIb/IIIa oraux ont été étudiés car l'atténuation progressive des effets bénéfiques des antagonistes Gp IIb/IIIa administrés par voie intraveineuse pourrait être due à l'instabilité des plaques et à l'hypercoagulabilité qui persistent pendant plusieurs semaines après l'initiation du traitement.

De nombreux essais ont évalué les antagonistes Gp IIb/IIIa *per os* ; cependant, les résultats de ces études sont décevants. Une augmentation significative de la mortalité à 30 jours dans le groupe traité par orbifiban a conduit à une ~~interruption prématurée de l'étude OPUS.~~

Le bénéfice clinique du xemilofiban et du sibrafiban n'a pas été démontré dans les études EXCITE et SYMPHONY-1 et -2.

3. Anticoagulants

3.1. Héparine non fractionnée (6, 23, 63, 101, 135)

L'héparine non fractionnée accélère l'action de l'antithrombine III, inhibiteur de la coagulation.

L'héparine non fractionnée se lie à l'antithrombine III induisant un changement conformationnel qui accélère l'inhibition de la thrombine (facteur IIa) et du facteur Xa par l'antithrombine (Tableau V, figure 6).

Par rapport à l'aspirine utilisée seule, l'association héparine non fractionnée + acide acétylsalicylique a diminué de 33 % le risque d'infarctus ou de décès (7,9 % *versus* 10,4 %, $p = 0,06$), au prix d'un risque hémorragique majeur multiplié par 3 mais qui restait acceptable (1,5 %).

Un grand nombre de recommandations font état de l'association acide acétylsalicylique et héparine non fractionnée comme traitement de référence de l'angor instable. Cette dernière présente cependant une grande variabilité dans la courbe effet-dose et un risque de thrombopénie induite.

L'administration d'héparine non fractionnée nécessite un suivi biologique lors du traitement curatif par le temps de céphaline activé (TCA) qui explore la coagulation à partir de la voie endogène. Il doit être de 1,5 à 2,5 fois le temps du témoin.

3.2. Héparines de bas poids moléculaire (63, 135, 137)

Les héparines de bas poids moléculaire présentent, contrairement à l'héparine non fractionnée, une bonne biodisponibilité, une demi-vie longue et une administration facile qui ne nécessite pas une surveillance biologique par le TCA.

L'efficacité des héparines de bas poids moléculaire dans l'angor instable est variable selon le médicament administré.

3.3. Hirudine et dérivés (23, 62, 63, 72, 102, 135)

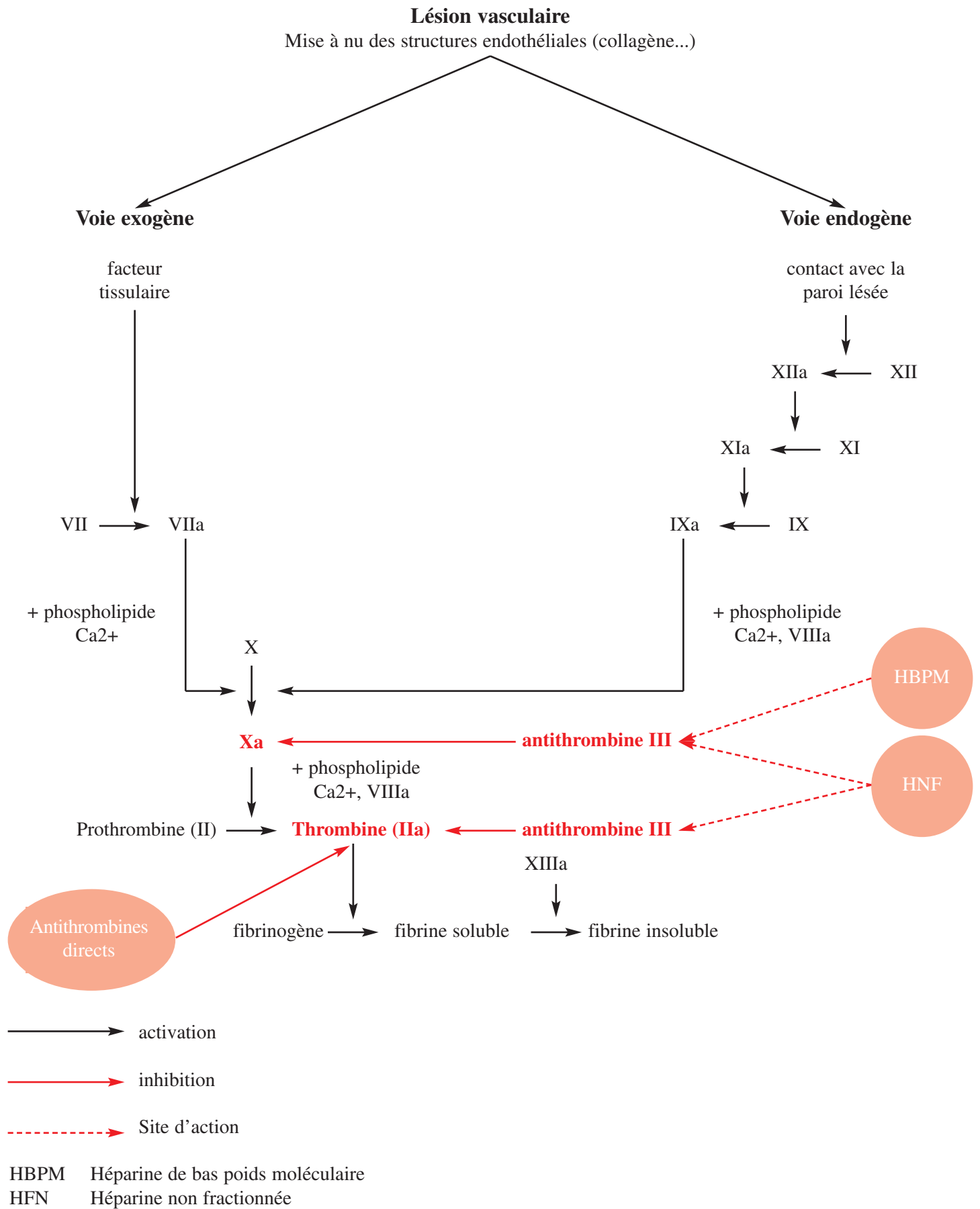


Figure 6 : Inhibition de la coagulation par les anticoagulants

L'hirudine et ses dérivés recombinants (bivalirudine, lépirudine) sont des polypeptides formant un complexe indissociable avec la thrombine.

Leur intérêt est leur capacité d'inhibition de la thrombine fixée à la fibrine et incluse dans le thrombus que ne possèdent pas les héparines.

Certaines études comparant l'hirudine et ses dérivés à l'héparine non fractionnée ont montré un bénéfice clinique précoce mais éphémère.

Actuellement, l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs directs de la thrombine dans le traitement de l'angor instable doit être confirmé

■ Méthodes de revascularisation

1. Angioplastie

(6, 18, 42, 44, 60, 63, 95, 116, 127, 131, 135)

L'angioplastie coronaire par ballonnet réduit la sténose coronaire en exerçant une pression sur la plaque d'athérome qui provoque sa rupture et son inclusion dans l'épaisseur de la paroi coronaire.

Le risque initial de l'angioplastie au cours de l'angor instable est plus élevé que dans l'angor stable : il s'agit d'un risque d'occlusion aiguë par thrombose ou par dissection qui s'accompagne d'événements cliniques tels que le décès, l'infarctus du myocarde, la revascularisation en urgence. Il existe également un risque différé de resténose (30 %).

Les endoprothèses (stents) sont des prothèses métalliques laissées à demeure dans la lumière de l'artère coronaire.

Leur mise en place se justifie notamment lorsque l'angioplastie par ballonnet s'est avérée insuffisante pour rétablir un flux coronaire correct ou lorsque ce dernier est menacé par une dissection de l'artère coronaire.

L'utilisation d'endoprothèses coronaires a amélioré les résultats de l'angioplastie à court et à long terme : taux de succès de la procédure initiale supérieure, taux de resténose à 6 mois plus faible et amélioration de la survie sans événement à 6 mois.

Le stent expose, cependant, lui-même à un risque de thrombose sur le site d'implantation dans les jours qui suivent la procédure ; mais, l'association aspirine et ticlopidine a permis de réduire ce risque à 1 % à moyen terme.

Les antagonistes des récepteurs Gp IIb/IIIa améliorent éga-

lement le pronostic immédiat de l'angioplastie coronaire, notamment dans les syndromes coronariens aigus caractérisés par la présence d'un thrombus intraluminal et l'activation de tous les systèmes de la coagulation.

Aujourd'hui dans l'angor instable deux stratégies thérapeutiques s'opposent :

- d'une part la stratégie invasive précoce reposant sur la coronarographie systématique et rapide, ainsi que la revascularisation chaque fois qu'elle est possible ;

- d'autre part, la stratégie conservatrice qui repose sur un traitement médicamenteux associant :

- . l'aspirine ± le clopidogrel,
- . l'héparine,
- . les dérivés nitrés,
- . les bêtabloquants,
- . et éventuellement les inhibiteurs calciques.

Aucune étude ne permet actuellement de privilégier l'une de ces deux stratégies.

Dans plus de 2/3 des cas la situation clinique est contrôlée par 24 à 48 heures de traitement médicamenteux, la stabilisation permettant d'envisager les investigations coronarographiques dans un contexte plus serein.

Dans l'angor réfractaire, défini par la persistance du syndrome clinique et/ou de crises ischémiques silencieuses ~~malgré un traitement médicamenteux optimal, une coronarographie sans délai et une éventuelle revascularisation~~ sont justifiées.

2. Pontage (6, 63, 107, 135)

La revascularisation chirurgicale peut être envisagée en cas d'atteinte pluri-tronculaire, de lésions peu accessibles à un geste d'angioplastie et surtout s'il existe une altération sévère de la fonction myocardique.

Comme pour l'angioplastie, les risques de la chirurgie réalisée chez un patient instable sont plus élevés.

Une méta-analyse ayant inclus 3371 patients présentant une atteinte coronaire mono ou pluri-tronculaire (risque modéré) a permis de conclure à l'absence de différence entre l'angioplastie et le pontage en ce qui concerne la mortalité au cours de la période hospitalière, la mortalité au cours du suivi et l'incidence combinée des décès et des infarctus non mortels.

Cependant, le caractère très sélectionné des patients (exclusion des sujets les plus graves), le recul insuffisant (1 à 5 ans) et la quasi-absence des endoprothèses et des nouveaux

anti-thrombotiques au cours de la procédure d'angioplastie limitent la portée de la conclusion de cette étude.

MONOGRAPHIES

1. Héparines :

1.1. Énoxaparine

1.2. Daltéparine

1.3. Nadroparine

1.4. Comparaison des héparines dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q

2. Anti-glycoprotéines IIb/IIIa :

2.1. Abciximab

2.1. Eptifibatide

2.3. Tirofiban

2.4. Évaluation des Anti-glycoprotéines IIb/IIIa

1. Héparines

1.1. Énoxaparine

DCI	Énoxaparine sodique	
Nom déposé	LOVÉNOX®	
Laboratoire	Rhône Poulenc	
Classe	Anti-thrombotique, Héparine de bas poids moléculaire	
Renseignements administratifs		
AMM	LOVÉNOX® 60 mg	
	Boîte de 2 seringues	336 057-8
	Boîte de 10 seringues	334 058-4
	LOVÉNOX® 80 mg	
	Boîte de 2 seringues	336 059-0
	Boîte de 10 seringues	336 060-9
	LOVÉNOX® 100 mg	
	Boîte de 2 seringues	336 061-5
	Boîte de 10 seringues	336 062-1
.....		
Avis de la commission de transparence du 25 mars 1998		
SMR	Important.	
ASMR	Niveau II, par rapport à l'héparine non fractionnée.	
.....		
Remboursement sécurité sociale	65 %	
.....		
Agrément aux collectivités	oui	
.....		
Réservé à l'usage hospitalier	non	
.....		
Liste	I	

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET GALÉNIQUES (138)

1. Présentation

- LOVÉNOX® 60 mg :
solution injectable en seringue pré-remplie de 0,6 ml.
- LOVÉNOX® 80 mg :
solution injectable en seringue pré-remplie de 0,8 ml.
- LOVÉNOX® 100 mg :
solution injectable en seringue pré-remplie de 1 ml.

1 mg (0,01 ml) d'énoxaparine correspond environ à 100 UI anti-Xa.

Les solutions injectables en seringue pré-remplie de 20 et 40 mg d'énoxaparine et la solution injectable en flacon multi-dose de 300 mg n'ont pas l'indication dans l'angor instable.

2. Conservation de la spécialité

À une température inférieure à 25°C.

PROPRIÉTÉS PHYSICOCHEMQUES

Tableau I - Énoxaparine - Propriétés physicochimiques

Dénomination scientifique	Oligosaccharides dérivés de l'héparine comportant des résidus d'acide 2-O-sulfo-4-énoxyranosurionique et de 2-N,6-O-disulfo-D-glucosamine comme groupements terminaux (sel sodique)
Masse moléculaire	3500 à 5500 (moyenne = 4500)

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

1. Pharmacodynamie (24, 98, 138)

Les héparines de bas poids moléculaire sont constituées d'un mélange de chaînes longues dont les propriétés sont identiques à celles de l'héparine non fractionnée, et de chaînes courtes ayant une spécificité anti-Xa particulière. En effet, seules les chaînes polysaccharidiques de plus de 18 unités ont la propriété en se liant à l'antithrombine III d'inhiber la thrombine en formant un complexe ternaire. À l'inverse, toutes les chaînes ont la capacité d'inhiber le facteur Xa par un changement conformationnel.

À la différence de l'héparine non fractionnée qui a une activité anti-IIa et anti-Xa équilibrée, les héparines de bas poids moléculaire ont donc une activité anti-Xa prédominante.

L'énoxaparine est caractérisée par une activité anti-Xa élevée (100 UI/ml) et une faible activité anti-IIa ou antithrombine (28 UI/ml) : le rapport de ces deux activités est de 3,6.

Aux doses préconisées, l'énoxaparine n'allonge pas le temps de saignement.

Elle ne modifie pas l'agrégation plaquettaire ni la fixation du fibrinogène sur les plaquettes.

2. Pharmacocinétique (10, 50, 134, 138)

Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.

2.1. Biodisponibilité

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption de l'énoxaparine est rapide : l'activité plasmatique maximale est observée entre la 3^{ème} et la 4^{ème} heure.

L'absorption de l'énoxaparine est linéaire entre 2000 et 8000 U.

Le pic de l'activité anti-Xa et l'AUC sont corrélés à la dose.

La biodisponibilité est de 92 %.

2.2. Distribution

Le volume de distribution est de 6 à 7 litres.

2.3. Métabolisme

L'énoxaparine est métabolisée par le foie (désulfatation, dépolymérisation).

2.4. Élimination

La demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est de l'ordre de 3 à 4 heures.

L'élimination est principalement rénale (mécanisme non saturable).

La clairance totale est de 15 ml/min.

Chez les sujets âgés, l'élimination est légèrement ralentie (demi-vie de 6 à 7 heures).

ÉTUDES CLINIQUES

Tableau II

Tableau II : Énoxaparine - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina / non-Q-wave myocardial infarction : results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB trial - 1999 (4).</i>		
<p>Objectif Étude de l'efficacité de l'énoxaparine <i>versus</i> l'héparine non fractionnée chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus sans onde Q.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 3910 patients randomisés,</p> <p>Schéma posologique - <u>Traitement initial</u> : * Groupe 1 (Grp1) : - aspirine : 100 à 325 mg/j, - énoxaparine : <i>bolus</i> IV initial de 3000 UI, suivi de 100 UI/kg x 2/j pendant 3 à 8 jours en sous-cutané. * Groupe 2 (Grp2) : - aspirine 100 à 325 mg/j - héparine non fractionnée : <i>bolus</i> initial de 70 UI/kg, puis perfusion de 15 UI/kg/h ajustée pendant 3 à 8 jours. - <u>Après le phase aiguë</u> : * Groupe 1 : - aspirine : 100 à 325 mg/j - énoxaparine : 4000 UI x 2/j si poids < 65kg ou 6000 UI x 2/j si poids ≥ 65 kg, en sous-cutané pendant 43 jours. * Groupe 2 : - aspirine : 100 à 325 mg/j, - <i>placebo</i>.</p>	<p>Inclusion Patients présentant une ischémie au repos de plus de 5 minutes dans les 24 heures précédant la randomisation et des signes évidents d'une pathologie cardiaque ischémique (antécédent d'une maladie coronarienne, déviation ST, élévation des enzymes cardiaques plasmatiques).</p> <p>Exclusion - Angor avec un facteur déclenchant connu. - Contre-indication à l'anticoagulation. - Revascularisation programmée dans les 24 heures précédentes - Infarctus du myocarde avec onde Q évolutif. - Pontage dans les 2 mois précédents ou une angioplastie dans les 6 mois précédents. - Perfusion continue d'héparine non fractionnée pendant plus de 24 heures après la randomisation. - Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine.</p> <p>Évaluation Fréquence de la survenue de l'évènement composite : infarctus du myocarde, décès ou revascularisation en urgence) à 48 heures, à 8, 14 et 43 jours.</p>	<p>Résultats 3910 patients analysés. 2364 patients suivis après la phase aiguë : 39,5 % de sorties d'étude (pontage coronarien, retrait du consentement, effets indésirables, 17,5 % non renseignées).</p> <p><u>Évènement composite</u> - à J2 : Grp1 = 5,5 % vs Grp2 = 7,3 %, p = 0,026, - à J8 : Grp1 = 12,4 % vs Grp2 = 14,5 %, p = 0,048, - à J14 : Grp1 = 14,2 % vs Grp2 = 16,7 %, p = 0,029, - à J43 : Grp1 = 17,3 % vs Grp2 = 19,7 %, p = NS.</p> <p>Tolérance - <u>Traitement initial</u> : 3874 patients analysés Sorties d'étude : non renseignées . Incidence des complications hémorragiques majeures : aucune différence. . Incidence des complications hémorragiques mineures à 72 heures : Grp1 = 5,1 % vs Grp2 = 2,3 %, p < 0,01. - <u>Après le phase aiguë</u> : 2364 patients analysés. . Incidence des complications hémorragiques majeures : Grp1 = 2,9 % vs Grp2 = 1,5 %, p = 0,021. . Incidence des complications hémorragiques mineures : Grp1 = 19,3 % vs Grp2 = 5,2 %, p < 0,001.</p>
<p>Conclusion de l'article : L'énoxaparine est supérieure à l'héparine non fractionnée pour réduire la survenue de l'évènement combiné (décès + évènements ischémiques cardiaques sévères) au cours de la phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus sans onde Q sans toutefois augmenter le taux d'hémorragie majeure. Aucune diminution des évènements ischémiques n'est observée chez les patients recevant le traitement par énoxaparine après la phase aiguë, mais il y a une augmentation du risque d'hémorragie majeure.</p>		
<p>Conclusion CNHIM : L'étude ne montre aucune différence significative à J43 sur les 3 critères, décès, infarctus du myocarde et revascularisation en urgence. Le risque hémorragique étant plus élevé, la poursuite du traitement par énoxaparine après la phase aiguë n'apporte aucun bénéfice.</p>		

Tableau II : Énoxaparine - Études cliniques (suite)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery. ESSENCE trial results : breaking new ground - 1997 et 1998 (30, 35).</i>		
<p>Objectif Étude de l'efficacité de l'énoxaparine <i>versus</i> l'héparine non fractionnée chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus sans onde Q.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 3171 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique - <u>Traitement initial</u> : * Groupe 1 (Grp1) : - aspirine : 100 à 325 mg/j, - énoxaparine : 100 UI/kg x 2/j pendant 2 à 8 jours en sous-cutané. * Groupe 2 (Grp2): - aspirine : 100 à 325 mg, - héparine non fractionnée : bolus initial de 5000 UI, puis perfusion de 1000 UI/h ajustée pendant 2 à 8 jours. - <u>Après le phase aiguë</u> : aspirine et arrêt des traitements testés.</p>	<p>Inclusion Hommes ou femmes non gravides, 18 ans ou plus, souffrant d'angor instable ou d'infarctus sans onde Q d'une durée \geq 10 minutes et survenant dans les 24 heures précédant la randomisation. Les patients doivent présenter des signes évidents d'une pathologie cardiaque ischémique : - modifications spécifiques de l'ECG, - antécédent d'infarctus du myocarde ou d'une procédure de revascularisation, - résultats d'examens invasif ou non invasif suggérant une maladie cardiaque ischémique.</p> <p>Exclusion - Bloc de branche gauche ou pacemaker. - Élévation persistante du segment ST. - Angor avec un facteur déclenchant connu. - Contre-indication à l'anticoagulation. - Clairance à la créatinine $<$ 30 ml/min.</p> <p>Évaluation Fréquence de la survenue de l'évènement composite : angor ou infarctus du myocarde ou décès à 14 jours et à 30 jours.</p>	<p>Résultats 3171 patients analysés.</p> <p>- <u>Évènement composite</u> - à J14 : Grp1 = 16,6 % vs Grp2 = 19,8 %, $p = 0,02$, - à J30 : Grp1 = 19,8 % vs Grp2 = 23,3 %, $p = 0,02$.</p> <p>- <u>Recours à la revascularisation coronarienne</u> Grp1 = 27,0 % vs Grp2 = 32,2 %, $p < 0,01$.</p> <p>Tolérance . Incidence des complications hémorragiques majeures : aucune différence. . Incidence des complications hémorragiques mineures : Grp1 = 11,9 % vs Grp2 = 7,2 %, $p < 0,01$.</p>
<p>Conclusion de l'article Un traitement antithrombotique avec l'énoxaparine en association avec l'aspirine est plus efficace que l'héparine non fractionnée en association avec l'aspirine sur la réduction des évènements ischémiques chez les patients avec un angor instable ou un infarctus sans onde Q dans la phase aiguë. Le bénéfice de l'énoxaparine est obtenu avec une augmentation du nombre d'hémorragies mineures mais sans hausse significative du taux d'hémorragies sévères.</p>		
<p>Conclusion CNHIM Il n'y a aucune différence significative à J2, J14 et J30 sur le seul critère du décès. L'énoxaparine est cependant la seule héparine de bas poids moléculaire à montrer une efficacité supérieure à l'héparine non fractionnée sur l'ensemble des évènements ischémiques.</p>		

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

1. Indication (138)

Traitement curatif de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine (100 à 325 mg/jour par voie orale).

2. Mode d'administration

Sous-cutanée.

3. Posologie

200 UI/kg en 2 injections par jour (soit 100 UI/kg par injection), espacées de 12 heures, pendant 2 à 8 jours, jusqu'à stabilisation du patient.

4. Contre-indications

- Antécédents de thrombocytopénie sous énoxaparine ou sous une autre héparine, fractionnée ou non.
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par héparine).
- Lésion organique susceptible de saigner.
- Endocardite infectieuse aiguë.
- Hypersensibilité à l'énoxaparine ou à l'alcool benzylique.

5. Précautions d'emploi

- Traitement déconseillé en cas de rachi-anesthésie ou d'anesthésie péridurale (risque d'hématomes intra-rachidiens entraînant une paralysie prolongée ou permanente).
- Traitement déconseillé en cas d'insuffisance rénale sévère, d'accident vasculaire cérébral hémorragique, d'hypertension artérielle non contrôlée.
- Ne pas administrer par voie intramusculaire.
- Surveillance biologique :
La surveillance de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée de l'héparinothérapie.

Le risque de thrombocytopénie, parfois thrombosante, apparaît essentiellement entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^{ème} jour) mais peut survenir plus précocement lorsqu'il existe des antécédents de thrombocytopénie sous héparine.

- Si un traitement thrombolytique s'avère nécessaire, en l'absence de données cliniques sur l'administration conjointe d'énoxaparine et de thrombolytique, il est recommandé d'interrompre le traitement par énoxaparine et de prendre en charge le patient de façon habituelle.

- Pathologies à risques : prudence en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale, d'antécédents d'ulcères digestifs ou toute autre lésion organique susceptible de saigner, de maladies vasculaires de la choroïdite ou en période post-opératoire après chirurgie du cerveau ou de la moelle épinière. Dans l'insuffisance rénale sévère, il est nécessaire d'effectuer un ajustement posologique et de contrôler l'activité anti-Xa circulante lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

6. Interactions médicamenteuses (9, 138)

6.1. Acide acétylsalicylique et salicylés

Association déconseillée, à dose analgésique et antipyrétique. Augmentation du risque hémorragique par inhibition des fonctions plaquettaires et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les salicylés.

À dose antiagrégante plaquettaire, il existe un risque hémorragique potentiel.

6.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Association déconseillée. Augmentation du risque hémorragique par inhibition des fonctions plaquettaires et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

6.3. Dextrans

Association déconseillée. Augmentation du risque hémorragique par inhibition des fonctions plaquettaires par les dextrans.

6.4. Ticlopidine

Association déconseillée. Augmentation du risque hémorragique par inhibition des fonctions plaquettaires par la ticlopidine.

6.5. Corticoïdes par voie générale

Association nécessitant des précautions d'emploi.
Aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

7. Surdosage (134, 138)

Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques.

La neutralisation peut être effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine. La dose de protamine est fonction de la dose d'héparine injectée (100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI d'héparine de bas poids moléculaire), du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote. Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa ; la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire : il peut être nécessaire de fractionner la dose calculée de protamine en 2 à 4 prises réparties sur 24 heures.

EFFETS INDESIRABLES (3, 29, 82, 126, 138)

- Manifestations hémorragiques mineures (10 %), surtout des hématomes au point d'injection.
- Manifestations hémorragiques majeures (1,3 à 6,5 % en fonction des études).
- Thrombocytopénies
- Nécroses cutanées rares survenant au point d'injection.
- Hématomes au point d'injection.
- Rares manifestations allergiques cutanées ou générales.
- Elévation des enzymes hépatiques.

DONNÉES PHARMACO-ÉCONOMIQUES

(7, 91, 92, 137)

Cf **2. Évaluation pharmaco-économique** pages 72-92.

1.2. Daltéparine

DCI	Daltéparine sodique
Nom déposé	FRAGMINE®
Laboratoire	Pharmacia et Upjohn
Classe	Anti-thrombotique, Héparine de bas poids moléculaire
Renseignements administratifs	
AMM	FRAGMINE® 7500 UI (anti-Xa) Boîte de 2 seringues 337 306-1 Boîte de 10 seringues 342 129-7 FRAGMINE® 10 000 UI (anti-Xa) Boîte de 2 seringues 337 308-4 Boîte de 10 seringues 342 130-5 FRAGMINE® 10 000 UI (anti-Xa) ampoule 330 106-7
Avis de la commission de transparence du 7 octobre 1998	
SMR	Important.
ASMR	Niveau III, par rapport à l'héparine non fractionnée.
Remboursement sécurité sociale	65 %
Agrément aux collectivités	oui
Réservé à l'usage hospitalier	non
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET GALÉNIQUES (137)

1. Présentation

- FRAGMINE® 7500 UI (anti-Xa) :
solution injectable en seringue pré-remplie de 0,75 ml.
- FRAGMINE® 10 000 UI (anti-Xa) :
solution injectable en seringue pré-remplie de 1 ml.
- FRAGMINE® 10 000 UI (anti-Xa) :
solution injectable en ampoule de 1 ml.

Les solutions injectables en seringue pré-remplie de 2500 et 5000 UI de daltéparine n'ont pas l'indication dans l'angor instable.

2. Conservation de la spécialité

À une température inférieure à 30°C.

PROPRIÉTÉS PHYSICOCHEMISTIQUES

Tableau I - Daltéparine - Propriétés physicochimiques

Dénomination scientifique	Oligosaccharides dérivés de l'héparine comportant des résidus de 6-O-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol comme groupements terminaux (sel sodique)
Masse moléculaire	5600 à 6400 (moyenne : 6000)

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

1. Pharmacodynamie (37, 138)

Le mécanisme d'action est identique à celui de l'énoxaparine. La daltéparine se caractérise par une activité anti-Xa élevée (148 UI/ml) et une faible activité anti-IIa ou anti-thrombine (60 UI/ml) : le rapport de ces deux activités est de 2,5.

2. Pharmacocinétique (20, 37, 88, 117, 138)

Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.

2.1. Biodisponibilité

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption de la daltéparine est rapide : l'activité plasmatique maximale est observée entre la 2^{ème} et la 4^{ème} heure.

Après une dose de 10 000 UI, le pic de l'activité anti-Xa est de 1 UI/ml au bout de 3 heures.

Cependant, il n'existe pas de consensus sur la dose optimale pour chaque indication.

La biodisponibilité est de 87 %.

2.2. Distribution

Le volume de distribution est de 3 à 11 litres.

2.3. Métabolisme

Non renseigné

2.4. Élimination

La demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est de l'ordre de 2 à 5 heures.

L'élimination est principalement rénale sous forme peu ou non métabolisée.

La clairance rénale est de 20 à 30 ml/min.

Chez le sujet âgé, l'élimination est légèrement ralentie.

ÉTUDES CLINIQUES

Tableau II

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

1. Indication (47, 80, 138)

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine.

2. Mode d'administration

Sous-cutanée.

3. Posologie

240 UI/kg en 2 injections par jour (soit 120 UI/kg par injection), espacées de 12 heures (avec une dose maximale de 10 000 UI/jour), pendant 6 jours, jusqu'à stabilisation du patient.

Tableau II : Daltéparine - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<p>FRISC study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease - 1996 (47).</p> <p>Objectif Étude de l'efficacité et de la tolérance de la daltéparine <i>versus placebo</i> chez des patients présentant un angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 1506 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique - <u>Traitement initial</u> : * Groupe 1 (Grp1) : - aspirine 75 mg/j, + traitement anti-angineux habituel - daltéparine : 120 UI/kg x 2/jour en sous-cutanée pendant 6 jours. * Groupe (Grp2) : - aspirine 75 mg/j, + traitement anti-angineux habituel , - <i>placebo</i>.</p> <p>- <u>Après la phase aiguë</u> * Groupe 1 (Grp1) : - aspirine 75 mg/j, + traitement anti-angineux habituel, - daltéparine : 7500 UI x 1/jour en sous-cutanée pendant 35-45 jours. * Groupe 2 (Grp2) : - aspirine 75 mg/j, + traitement anti-angineux habituel , - <i>placebo</i>.</p> <p>Évaluation - <u>Critère de jugement principal</u> Fréquence de la survenue de décès ou d'un infarctus du myocarde à 6 jours, à 40 et à 150 jours. - <u>Critère de jugement secondaire</u> Fréquence de la survenue de l'évènement composite : décès, infarctus du myocarde, revascularisation ou héparinothérapie IV, à 6, 40 et 150 jours.</p>	<p>Inclusion Hommes de plus de 40 ans ou femmes ménopausées depuis au moins 1 an présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q (dernier épisode de douleur thoracique datant de moins de 72 heures.) Avec : aggravation d'un angor ou angor de repos dans les 2 mois précédents ou persistance de douleurs thoraciques avec suspicion d'un infarctus du myocarde et des anomalies spécifiques de l'ECG.</p> <p>Exclusion - Risque accru d'hémorragies. - Insuffisance rénale ou hépatique. - Indication pour la thrombolyse. - Présence d'une onde Q. - Bloc de branche gauche ou pacemaker. - Endomyopéricardite. - Maladie myocardique primitive. - Atteinte de la valve aortique. - Angioplastie ou pontage programmés avant l'admission ou lors des 3 mois précédents. - Hyper- ou hypotension non contrôlée. - Fièvre > 39°C. - Autre maladie sévère. - Hypersensibilité aux traitements de l'étude.</p>	<p>Résultats 1498 patients analysés à J6, 1493 à J40, 1475 à J150.</p> <p>- <u>Évènement composite à J6</u> : Grp1 = 5,4 % vs Grp2 = 10,3 %, p < 0,001.</p> <p>- <u>Diminution du taux d'infarctus du myocarde à J6</u> Grp1 = 1,4 % vs Grp2 = 4,4 %, p = 0,001.</p> <p>- <u>Taux de mortalité à J6</u> : différence non significative entre les 2 groupes.</p> <p>- <u>Mortalité et apparition d'un infarctus du myocarde</u> . Le bénéfice persiste après 40 jours de traitement chez les non-fumeurs uniquement (p = 0,003), la différence n'est plus significative si l'ensemble des patients est considéré (8 % <i>versus</i> 10,7 %, p = 0,07). . A 150 jours : il n'y a plus de différence significative entre les 2 groupes.</p> <p>Tolérance - Saignements majeurs : pas de majorations du risque. - Saignements mineurs : augmentation dans le groupe 1 (essentiellement hématomes sous-cutanés au point d'injection). - Thrombopénie : aucun cas rapporté sous daltéparine.</p> <p>Conclusion de l'article Un traitement associant l'aspirine et la daltéparine pendant au moins 6 jours pourrait être utilisé chez les patients présentant un angor instable ou un infarctus sans onde Q pour réduire le risque d'un nouvel évènement cardiaque et accorder du temps pour la stratification du risque et le choix de la stratégie thérapeutique à long terme. Un traitement à long terme par la daltéparine, à la place (ou associé) d'une procédure invasive précoce demanderait une évaluation.</p> <p>Conclusion CNHIM Cette étude est réalisée <i>versus placebo</i> et non <i>versus</i> héparine non fractionnée qui est le traitement de référence de l'angor instable en association avec l'aspirine. La daltéparine ne montre sa supériorité sur la diminution des évènements ischémiques qu'au 6ème jour ; à 40 et 150 jours, il n'y a plus de différence significative entre les 2 groupes sur l'ensemble des critères.</p>

Tableau II : Daltéparine - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
FRISC. Comparison of low-weight-heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease - 1997 (80).		
<p>Objectif Étude de l'efficacité et de la tolérance de la daltéparine chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée (double randomisation), en groupe parallèle, en ouvert pour la phase aiguë et en double aveugle pour le traitement prolongé, multicentrique. 1499 patients randomisés</p> <p>Schéma posologique - <u>Traitement initial</u> : * <u>Groupe 1 (Grp1)</u> : - aspirine : 75 à 165 mg/j, + traitement anti-angineux habituel, - daltéparine : 120 UI/kg x 2/j en sous-cutanée pendant 2 à 6 jours. * <u>Groupe 2 (Grp2)</u> : - aspirine : 75 à 165 mg/j, + traitement anti-angineux habituel, - héparine non fractionnée : bolus initial de 5000 UI, puis perfusion de 1000 UI/h ajustée pendant 48 heures, puis 12500 UI x 2/j en sous-cutané jusqu'à 6 jours. - <u>Après la phase aiguë</u> * <u>Groupe 3 (Grp3)</u> : - aspirine : 75 à 165 mg/j, + traitement anti-angineux habituel, - daltéparine : 7500 UI x 1/j en sous-cutanée. * <u>Groupe 4 (Grp4)</u> : - aspirine : 75 à 165 mg/j, + traitement anti-angineux habituel, - placebo.</p>	<p>Inclusion Hommes ou femmes présentant un épisode de douleur angineuse datant de moins de 72 heures et des anomalies spécifiques de l'ECG. Patients présentant une modification biochimique spécifique de l'infarctus du myocarde sans onde Q.</p> <p>Exclusion - Présence d'une onde Q. - Bloc de branche gauche ou pacemaker. - Indication pour la thrombolys. - Pathologie myocardique primaire. - Endo- ou péricardite septique. - Atteinte de la valve aortique. - Anomalie de l'hémostase. - Traitement par anticoagulant oral ou héparine en cours. - Hyper- ou hypotension. - Fièvre > 39°C. - Anémie < 125 g/l. - Insuffisance hépatique ou rénale. - Antécédent AVC. - Ulcère ou hémorragie digestive dans les 3 mois précédents. - Chirurgie dans la semaine précédente ou chirurgie majeure dans le mois précédent. - Maladie grave. - Hypersensibilité aux traitements de l'étude.</p> <p>Évaluation Fréquence de la survenue de l'évènement composite (angor, infarctus du myocarde ou décès) à 6 jours et 45 jours.</p>	<p>Résultats 1482 patients analysés</p> <p><u>Évènement composite</u> - à 6 jours : Grp1 = 9,3 % vs Grp2 = 7,6 %, p = 0,33, - à 45 jours : Grp3 = 12,3 % vs Grp4 = 12,3 %, p = 0,990.</p> <p>Tolérance - Risque d'hémorragie grave : aucune différence. - Incidence des complications hémorragiques mineures dans la phase de traitement prolongé : Grp3 = 5,1 % vs Grp4 = 2,8 %. La tolérance clinique et biologique est satisfaisante dans les deux groupes.</p> <p>Conclusion de l'article La daltéparine administrée en 2 fois par jour peut être une alternative à l'héparine non fractionnée dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q. La prolongation du traitement par la daltéparine en une injection quotidienne n'apporte aucun bénéfice par rapport à l'aspirine seule.</p> <p>Conclusion CNHIM La daltéparine n'est pas plus efficace que l'héparine non fractionnée dans le traitement de la phase aiguë de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q. La prolongation du traitement au-delà de l'hospitalisation ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire. Au final, le traitement par daltéparine à la phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q semble être une alternative thérapeutique au traitement classique par héparine non fractionnée, essentiellement par le confort lié à l'administration.</p>

Tableau II : Daltéparine - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
FRISC II investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease : FRISC II prospective randomised multicentre study - 1999 (48).		
<p>Objectif Étude de l'efficacité et de la tolérance de la daltéparine en traitement prolongé chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en ouvert pour la phase aiguë et en double aveugle pour le traitement prolongé, multicentrique. 2267 patients randomisés, seuls 2105 patients randomisés sont entrés dans la phase en double aveugle.</p> <p>Schéma posologique - <u>Traitement initial</u> : Ensemble des patients : - aspirine : 75 à 320 mg/j + traitement anti-angineux habituel - daltéparine : 120 UI/kg x 2/j en sous-cutanée pendant au moins 5 jours.</p> <p>- <u>Après la phase aiguë</u> * <u>Groupe 1 (Grp1)</u> : - aspirine : 75 à 320 mg/j, + traitement anti-angineux habituel - Daltéparine : 5000 ou 7500 UI x 1/j en sous-cutanée en fonction du poids pendant 3 mois. * <u>Groupe 2 (Grp2)</u> : - aspirine : 75 à 320 mg/j, + traitement anti-angineux habituel, - placebo.</p>	<p>Inclusion Patients présentant un épisode d'ischémie datant de moins de 48 heures défini par des anomalies spécifiques de l'ECG et une modification des marqueurs biochimiques.</p> <p>Exclusion - Risque hémorragique. - Anémie. - Thrombolyse dans les 24 heures précédentes. - Angioplastie dans les 6 mois précédents. - Procédure de revascularisation coronarienne programmée. - Pathologie cardiaque sévère. - Insuffisance rénale. - Insuffisance hépatique. - Ostéoporose. - Maladie grave. - Hypersensibilité aux traitements de l'étude.</p> <p>Évaluation - <u>Critère d'évaluation principal</u> Fréquence de la survenue de l'évènement composite (= infarctus du myocarde ou décès) à 3 mois. - <u>Critère d'évaluation secondaire</u> Fréquence de la survenue de l'évènement composite : infarctus du myocarde ou décès, à 1 et 6 mois.</p>	<p>Résultats 2250 patients analysés à 1 et 3 mois ; . 2218 à 6 mois</p> <p>- <u>Évènement composite</u> . le 1^{er} mois Grp1 = 6,2 % vs Grp2 = 8,4 %, p = 0,048 . à 3 mois Grp1 = 10,0 % vs Grp2 = 11,2 %, p = 0,34 . à 6 mois Grp1 = 13,3 % vs Grp2 = 13,1 %, p = 0,93</p> <p>Tolérance Durant la période en double aveugle :</p> <p>- Risque d'hémorragies majeures : Grp1 = 3,3 % vs Grp2 = 1,56 %, p = NR. - Risque d'hémorragies mineures : Grp1 = 23,0 % vs Grp2 = 8,4 %, p = NR. - Taux d'accidents vasculaires cérébrales : Grp1 = 0,8 % vs Grp2 = 0 %.</p>
<p>Conclusion de l'article La daltéparine en traitement prolongé diminue le risque de mort, d'infarctus du myocarde et la revascularisation dans l'angor instable au moins au cours du premier mois de traitement. Ces effets protecteurs précoces pourraient être mis à profit pour diminuer le risque d'évènements chez des patients en attente d'une procédure invasive.</p>		
<p>Conclusion CNHIM La conclusion est faite sur un critère qui n'est pas le critère principal. Le traitement prolongé par daltéparine n'apporte aucun bénéfice par rapport au placebo à 3 mois et s'accompagne d'une augmentation non négligeable des accidents hémorragiques. La poursuite du traitement par daltéparine au-delà de la phase aiguë ne semble toujours pas être à l'ordre du jour.</p>		

4. Contre-indications

Cf monographie de l'énoxaparine.

5. Précautions d'emploi

Cf monographie de l'énoxaparine.

6. Interactions médicamenteuses (138)

Cf monographie de l'énoxaparine.

7. Surdosage (134, 138)

Cf monographie de l'énoxaparine.

EFFETS INDESIRABLES (138)

- Manifestations hémorragiques, survenant essentiellement en présence de facteurs de risque associés.
- Nécroses cutanées rares survenant au point d'injection.
- Hématomes au point d'injection.
- Rares manifestations allergiques cutanées ou générales.
- élévation des transaminases.
- Thrombocytopénie.

DONNÉES PHARMACO-ÉCONOMIQUES

Aucune évaluation pharmaco-économique de l'administration de la daltéparine n'a été réalisée dans l'angor instable et l'infarctus sans onde Q.

1.3. Nadroparine

DCI	Nadroparine calcique
Nom déposé	FRAXIPARINE®
Laboratoire	Sanofi Winthrop
Classe	Anti-thrombotique, Héparine de bas poids moléculaire
Renseignements administratifs	
AMM	FRAXIPARINE® 3800 UI Boîte de 10 seringues 556 795-8 FRAXIPARINE® 5700 UI Boîte de 2 seringues 327 828-5 Boîte de 6 seringues 334 876-1 Boîte de 10 seringues 327 831-6 FRAXIPARINE® 7600 UI Boîte de 2 seringues 332 465-4 Boîte de 10 seringues 334 889-6 FRAXIPARINE® 9500 UI Boîte de 2 seringues 327 832-2 Boîte de 10 seringues 327 834-5
.....	
Avis de la commission de transparence du 16 février 2000	
SMR	Important.
ASMR	Niveau V, par rapport aux autres héparines de bas poids moléculaire.
.....	
Remboursement sécurité sociale	65 %
.....	
Agrément aux collectivités	oui
.....	
Réservé à l'usage hospitalier	non
.....	
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET GALÉNIQUES (138)

1. Présentation

- FRAXIPARINE® 3800 UI (anti-Xa) :
solution injectable en seringue pré-remplie de 0,4 ml.
- FRAXIPARINE® 5700 UI (anti-Xa) :
solution injectable en seringue pré-remplie de 0,6 ml.
- FRAXIPARINE® 7600 UI (anti-Xa) :
solution injectable en seringue pré-remplie de 0,8 ml.
- FRAXIPARINE® 9500 UI (anti-Xa) :
solution injectable en seringue pré-remplie de 1 ml.

Les solutions injectables en seringue pré-remplie de 1900 et 2850 UI de nadroparine n'ont pas l'indication dans l'angor instable.

2. Conservation de la spécialité

À une température inférieure à 30°C.

PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

Tableau I - Nadroparine - Propriétés physicochimiques

Dénomination scientifique	Oligosaccharides dérivés de l'héparine comportant des résidus d'acide 2-O-sulfo- α -L-iodopyranosurinique et de 6-O-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol comme groupements terminaux (sel calcique)
---------------------------	--

Masse moléculaire	4500
-------------------	------

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

1. Pharmacodynamie (11, 13, 33, 138)

Le mécanisme d'action est identique à celui de l'énoxaparine. La nadroparine se caractérise par une activité anti-Xa élevée (97 UI/ml) et une faible activité anti-IIa ou anti-thrombine (30 UI/ml) : le rapport de ces deux activités est de 3,2.

2. Pharmacocinétique (11, 17, 46, 59, 67, 138)

Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.

2.1. Biodisponibilité

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du médicament est rapide et presque complète (99 %). L'activité plasmatique maximale est observée entre la 3^{ème} et la 6^{ème} heure.

L'activité plasmatique anti-Xa n'est pas clairement corrélée à l'efficacité de la nadroparine.

2.2. Distribution

Le volume de distribution est de 3 à 7 l/kg.

2.3. Métabolisme

Non renseigné.

2.4. Élimination

La demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est de l'ordre de 2 à 5 heures.

L'élimination est rénale, sous forme peu ou non métabolisée (mécanisme non saturable).

La clairance rénale est de 20 ml/min.

Chez le sujet âgé, l'élimination est légèrement ralentie.

ÉTUDES CLINIQUES

Tableau II

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

1. Indication

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine (75 à 325 mg *per os*).

2. Mode d'administration

La dose initiale doit être administrée sous forme d'un *bolus* intraveineux et d'une injection sous-cutanée. Les doses suivantes sont administrées par voie sous-cutanée.

Tableau II : Nadroparine - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Gurfinkel. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia - 1995 (61).</i>		
<p>Objectif Étude de l'efficacité de la nadroparine chez des patients présentant un angor instable.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en simple aveugle, multicentrique. 219 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique * Groupe 1 (Grp1) : - aspirine : 200 mg/j + traitement anti-angineux habituel, - nadroparine : 71 UI/kg x 2/j en sous-cutanée pendant 5 à 7 jours. * Groupe 2 (Grp2) : - aspirine : 200 mg/j, + traitement anti-angineux habituel, - héparine non fractionnée : <i>bolus</i> initial de 5000 UI, puis perfusion ajustée pendant 5 à 7 jours. * Groupe 3 (Grp3) : - aspirine : 200 mg/j, + traitement anti-angineux habituel, - <i>placebo</i>.</p> <p>Durée de suivi : 5 à 7 jours.</p>	<p>Inclusion Patients de plus de 21 ans présentant : - un angor instable défini par une douleur spontanée au repos de plus de 10 min dans les 24 heures précédant la randomisation, - et des signes évidents d'une ischémie myocardique : modifications caractéristiques de l'ECG, antécédents d'infarctus du myocarde ou de pontage.</p> <p>Exclusion - Infarctus du myocarde avec ou sans onde Q. - Bloc de branche gauche. - Angor du à un œdème pulmonaire. - Tachy-arythmie. - Pathologie cardiaque valvulaire. - Infarctus du myocarde < 12 semaines. - Thyrotoxicose. - Hypertension. - Anémie. - Angioplastie < 3 mois. - Contre-indication aux anticoagulants ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. - Stade terminal d'une maladie. - Grossesse. - Pacemaker.</p>	<p>Résultats 211 patients analysés.</p> <p>- <u>Évènement composite</u> . Grp1 = 22 % vs Grp2 = 63 %, p = 0,00001. . Grp1 = 22 % vs Grp3 = 59 %, p = 0,00001.</p> <p>Tolérance - <u>Taux d'hémorragies majeures</u> comparable dans les 3 groupes. - <u>Taux d'hémorragies mineures</u> . Grp2 = 14 % vs Grp1 = 1,5 %, p = 0,01. . Grp2 = 14 % vs Grp3 = 0 %, p = 0,003.</p> <p>Conclusion des auteurs Dans cette étude, le traitement par aspirine et héparine de bas poids moléculaire à haute dose pendant la phase aiguë de l'angor instable est significativement meilleur que le traitement par aspirine seule ou par aspirine et héparine non fractionnée.</p> <p>Conclusion du CNHIM Dans cette étude, la procédure en simple aveugle, l'effectif limité, la non inclusion de patients à haut risque et la courte durée du suivi ne permettent pas de juger de l'efficacité de la nadroparine dans l'angor instable.</p>
<p>Évaluation Critère d'évaluation principal : fréquence de la survenue de l'évènement composite : angor récidivant, infarctus du myocarde, intervention en urgence, hémorragie majeure ou décès.</p>		

Tableau II : Nadroparine - Études cliniques (suite)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
FRAXIS study group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or a non-Q wave myocardial infarction : FRAXiparine in Ischaemic Syndrome - 1999 (45).		
<p>Objectif Étude de l'efficacité de la nadroparine chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 3468 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique * Groupe 1 (Grp1) : - aspirine : 325 mg/j, + traitement anti-angineux habituel - nadroparine : <i>bolus</i> IV de 950 UI/10kg, + injection SC de 950 UI/10kg puis 950 UI/10kg 2 fois par jour pendant 4 à 8 jours. * Groupe 2 (Grp2) : - aspirine : 325 mg/j, + traitement anti-angineux habituel - nadroparine : <i>bolus</i> IV de 950 UI/10 kg, + injection SC de 950 UI/10 kg puis 950 UI/10kg 2 fois par jour pendant 14 jours. * Groupe 3 (Grp3) : - aspirine : 325 mg/j, + traitement anti-angineux habituel - héparine non fractionnée : <i>bolus</i> initial de 5000 UI, puis perfusion ajustée pendant 4 à 8 jours.</p>	<p>Inclusion Patients de plus de 18 ans présentant une suspicion d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q définis par l'apparition d'une douleur angineuse dans les 48 heures précédant l'inclusion et par des signes à l'ECG compatible avec ce diagnostic.</p> <p>Exclusion - Poids < 40 kg ou > 110 kg. - Traitement thrombolytique. - Angor d'origine non athérosclérotique. - Antécédents d'angioplastie, de pontage, d'infarctus du myocarde, d'angor instable ou d'attaque < 6 mois. - Élévation du segment ST > 0,1 mV. - Insuffisance hépatique ou rénale sévère. - Lésions organiques pouvant saigner. - Plaquettes < 150000/ml. - Endocardite infectieuse aiguë. - Hypertension non contrôlée. - Anomalies de l'hémostase. - Contre-indication à une thérapie anticoagulante. - Nécessité d'un traitement anticoagulant oral prolongé. - Grossesse. - Traitement par héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire ou anticoagulant oral dans les 7 jours précédant la randomisation. - Allergie ou thrombocytopenie induite par l'héparine. - Allergie à l'aspirine.</p>	<p>Résultats 3459 patients analysés à J6, 3457 à J14, 3428 à 3 mois. - <u>évènement composite</u> : comparable dans les 3 groupes à 6, 14 jours et 3 mois.</p> <p>Tolérance - <u>Fréquence de survenue d'hémorragies majeures</u> dans les groupe 1 et 3 : pas significativement différente. - <u>Survenue d'hémorragies majeures</u> : . à J14 : Grp2 = 3,5 % vs Grp1 = 1,5 %, p = 0,0017, . à 3 mois : Grp2 = 3,9 % vs Grp1 = 1,9 %, p = 0,0041.</p> <p>Conclusion des auteurs Un traitement par nadroparine (950 UI/10 kg 1 injection SC toutes les 12 heures après une dose initiale sous forme d'un <i>bolus</i> IV et d'une injection SC 950 UI/10kg) pendant 6 ± 2 jours, chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q, en association à l'aspirine est aussi efficace et bien toléré que l'héparine non fractionnée pendant la même période, sans perfusion IV ni surveillance biologique de l'anticoagulation. La poursuite du traitement par nadroparine pendant 14 jours n'apporte aucun bénéfice supplémentaire.</p> <p>Conclusion du CNHIM La nadroparine n'est pas significativement plus efficace que l'héparine non fractionnée dans le traitement de la phase aiguë de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q. Cette étude est à l'origine de l'obtention d'AMM de la nadroparine dans l'angor instable. Son schéma d'administration (administration initiale intraveineuse et sous-cutanée) est cependant plus complexe que pour les 2 autres héparines de bas poids moléculaire.</p>
<p>Évaluation Critère d'évaluation principal : fréquence de la survenue de l'évènement composite : angor réfractaire ou récidivant, infarctus du myocarde ou décès, à 6 jours, 14 jours et 3 mois.</p>		

3. Posologie

172 UI/kg en 2 injections par jour (soit 86 UI/kg par injection), espacées de 12 heures, pendant 6 jours, jusqu'à stabilisation du patient.

La dose initiale doit être administrée sous forme d'un *bolus* intraveineux et d'une injection sous-cutanée de 86 UI/kg.

4. Contre-indications

Cf monographie de l'énoxaparine.

5. Précautions d'emploi

Cf monographie de l'énoxaparine.

6. Interactions médicamenteuses (138)

Cf monographie de l'énoxaparine.

7. Surdosage (134, 138)

Cf monographie de l'énoxaparine.

EFFETS INDESIRABLES

(11, 17, 45, 46, 53, 84, 100, 105, 125, 138)

- Thrombocytopénie < 0,001 %
- Manifestations hémorragiques. L'incidence des hémorragies sévères est comprise entre 0 et 2 % selon les études.
- Nécroses cutanées rares survenant au point d'injection.
- Hématomes au point d'injection dans 10 à 13 % des cas.
- Rares manifestations allergiques cutanées ou générales.
- Elévation des transaminases.

DONNÉES PHARMACO-ÉCONOMIQUES

Aucune évaluation pharmaco-économique de l'administration de la nadroparine n'a été réalisée dans l'angor instable et l'infarctus sans onde Q.

1.4. Comparaison des héparines dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q

Caractéristiques	Héparine non fractionnée	Énoxaparine	Daltéparine	Nadroparine		
Poids moléculaire moyen	12000-15000	4500	6000	4500		
Rapport anti-Xa/anti-IIa 1	1	3,6	2,5	3,2		
Liaison aux protéines plasmatiques	forte	faible	faible	faible		
Biodisponibilité par voie sous-cutanée	30 %	92 %	87 %	99 %		
Surveillance biologique aux doses curatives	indispensable	inutile*	inutile*	inutile*		
Études cliniques en phase aiguë de l'angor instable ou de l'infarctus sans onde Q, <i>versus</i> héparine non fractionnée		TIMI 11B	ESSENCE	FRISC	Gurfinkel	FRAXIS
Délai maximal entre l'apparition des signes et l'inclusion		24 heures	24 heures	72 heures	24 heures	48 heures
Appréciation du risque thrombotique à l'inclusion		haut	haut	faible	faible	faible
significativité du critère composite à J30-45		p < 0,05	p < 0,05	NS	p < 0,05 à 7 jours	NS à 14 jours
Tolérance						
<i>hémorragies majeures</i>		2,9, %	6,5 %	1,1 %	0 %	1%
<i>hémorragies mineures</i>		5,1 %**	11,9 %**	3,1 %	1,5 %	NR

* sauf en cas d'hémorragie, d'inefficacité clinique, d'insuffisance rénale, voire de poids inférieur à 50 kg ou supérieur à 80 kg

** p < 0,05

NR : non renseigné

NS : non significatif

2. Antiagrégants plaquettaires

2.1. Abciximab

DCI	Abciximab	
Nom déposé	RÉOPRO®	
Laboratoire	Lilly	
Classe	Anti-agrégant plaquettaire, Anti-glycoprotéine IIb/IIIa	
Renseignements administratifs		
AMM	RÉOPRO®	558 810-0
Avis de la commission de transparence du 18 novembre 1998		
SMR	Important chez les patients à haut risque devant subir une angioplastie. Intérêt non démontré chez les patients présentant un angor instable et chez lesquels une angioplastie n'est pas programmée.	
ASMR	Dans l'angor instable, la stratégie de référence reste le recours à l'aspirine et aux héparines de bas poids moléculaire.	
Remboursement sécurité sociale	—	
Agrément aux collectivités	oui	
Réservé à l'usage hospitalier	oui	
Liste	I	

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET GALÉNIQUES (138)

1. Présentation

Solution injectable dosée à 10 mg dans 5 ml.

Remarque : la papaine est utilisée comme agent hydrolysant lors de la fabrication.

2. Conservation de la spécialité

Entre +2°C et +8°C.

PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

Tableau I - Abciximab - Propriétés physicochimiques

Dénomination scientifique	Fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique 7E3
Formule brute	C ₂₁₀₁ H ₃₂₂₉ N ₅₅₁ O ₆₇₃ S ₁₅
Masse moléculaire	environ 50 000

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

1. Pharmacodynamie (51, 57, 118, 122, 138)

L'abciximab est le fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique 7E3. Son action est dirigée contre le récepteur de la glycoprotéine IIb/IIIa qui se trouve à la surface des plaquettes humaines. Il inhibe l'agrégation plaquettaire en empêchant la liaison du fibrinogène, du facteur von Willebrand et des autres molécules adhésives aux récepteurs Gp IIb/IIIa des plaquettes activées. Il se lie également au récepteur de la vitronectine des plaquettes et des cellules endothéliales.

Le récepteur à la vitronectine est un médiateur des propriétés pro-coagulantes des plaquettes et des propriétés prolifératives des parois endothéliales des vaisseaux et des cellules des muscles lisses. L'abciximab empêche donc la brusque formation de thrombine qui suit l'activation plaquettaire, et ce de façon plus efficace que les agents inhibant uniquement le récepteur Gp IIb/IIIa.

Après administration d'un *bolus* de 0,25 mg/kg, suivi d'une perfusion continue de 10 µg/min, l'agrégation plaquettaire est inhibée dès les 5 premières minutes ; l'inhibition est supérieure à 90 % 2 heures après l'initiation du traitement et réversible avec une récupération de la fonctionnalité dans les 48 heures suivant la fin de la perfusion.

Il n'existe pas de corrélation entre les taux d'inhibition plaquettaire et d'ischémie récurrente (ou de complications hémorragiques).

2. Pharmacocinétique (51, 57, 118, 138)

(Après administration d'un *bolus* de 0,25 mg/kg suivi d'une perfusion continue de 10 µg/min.)

2.1. Biodisponibilité

Non renseigné

2.2. Distribution

Non renseigné.

2.3. Métabolisme

Non renseigné

2.4. Élimination

- L'élimination est rapide, par fixation sur les récepteurs Gp IIb/IIIa des plaquettes.

- Elle présente :

. une phase initiale dont la demi-vie est inférieure à 10 minutes.

. et une phase secondaire dont la demi-vie est d'environ 30 minutes.

- En général, la fonction plaquettaire se rétablit en 48 heures après la fin de la perfusion ; l'abciximab reste cependant lié aux plaquettes pendant plusieurs jours.

ÉTUDES CLINIQUES

Tableau II

Tableau II : Abciximab - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Randomized trial of a Gp IIb/IIIa platelet receptor blocker in refractory unstable angina - 1994 (118).</i>		
<p>Objectif Étude de l'efficacité de l'abciximab chez les patients présentant un angor instable et devant être traités par angioplastie coronaire dans les 24 heures.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle. 60 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique * Groupe 1 (Grp1) : - trinitrine : 50 à 200 µg/min, + héparine non fractionnée à dose ajustée, + aspirine : 80 à 250 mg/j, + traitement anti-angineux habituel, - abciximab : <i>bolus</i> de 0,25 mg/kg, puis perfusion continue de 10 µg/min). * Groupe 2 (Grp2) : - trinitrine : 50 à 200 µg/min, + héparine non fractionnée à dose ajustée, + aspirine : 80 à 250 mg/j + traitement anti-angineux habituel, - <i>placebo</i>. Traitement débuté 18 à 24 heures avant l'angioplastie et interrompu 1 heure après.</p> <p>Durée du suivi Durée de l'hospitalisation</p>	<p>Inclusion Patients entre 21 et 75 ans présentant au moins un épisode d'angor associé à une modification de l'ECG persistant malgré le repos et un traitement par héparine non fractionnée en intraveineuse et dérivés nitrés.</p> <p>Exclusion - Ischémie demandant une intervention rapide. - Angioplastie sur le même segment dans les 6 mois précédents. - Infarctus avec onde Q dans les 7 jours précédents. - Femmes en âge de procréer. - Hémorragies gastro-intestinales ou urinaires dans les 6 semaines. - Chirurgie majeure dans les 6 semaines précédentes. - Désordres rénaux ou hépatiques. - Plaquettes > 100 000/mm³. - Désordres auto-immuns.</p> <p>Évaluation Fréquence de la survenue de l'évènement composite : infarctus du myocarde, décès, ischémie récurrente ou revascularisation urgente.</p>	<p>Résultats 60 patients analysés</p> <p>Diminution de l'évènement composite : Grp1 = 3 % vs Grp2 = 23 %, p = 0,03</p> <p>Tolérance Épisodes d'hémorragies majeures et mineures : pas de différence significative entre les 2 groupes.</p>
<p>Conclusion de l'article L'association abciximab, héparine non fractionnée et aspirine paraît bien tolérée. Les résultats de cette étude pilote laisse supposer que l'inhibition du récepteur Gp IIb/IIIa des plaquettes peut réduire les infarctus du myocarde et faciliter l'angioplastie chez les patients avec un angor instable réfractaire.</p>		
<p>Conclusion CNHIM Le faible effectif et l'absence de durée précise de suivi ne permettent pas de juger de la réelle efficacité de l'abciximab dans la prévention des évènements ischémiques chez les patients avec un angor instable réfractaire devant subir une angioplastie.</p>		

Tableau II : Abciximab - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Étude EPIC - 1994 - 1997 (37, 38, 40, 129)</i>		
<p>Objectif Étude de l'efficacité de l'abciximab en <i>bolus</i> suivi ou non d'une perfusion chez les patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde récent ou en cours de constitution et devant être traités par angioplastie coronaire.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 2099 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique * <u>Groupe 1 (Grp1)</u> : - aspirine : 325 mg/j, + héparine non fractionnée à dose ajustée, - abciximab : <i>bolus</i> de 0,25 mg/kg, puis perfusion à la dose de 10 µg/min pendant 12 heures. * <u>Groupe 2 (Grp2)</u> : - aspirine 325 mg/j, + héparine non fractionnée à dose ajustée, - abciximab : <i>bolus</i> de 0,25 mg/kg, puis perfusion continue de <i>placebo</i> pendant 12 heures. * <u>Groupe 3 (Grp3)</u> : - aspirine 325 mg/j, + héparine non fractionnée à dose ajustée, - <i>placebo</i> : <i>bolus</i>, puis perfusion de 12 heures.</p>	<p>Inclusion Patients justiciables d'une angioplastie coronarienne ou d'une athérectomie dirigée, atteints d'un infarctus du myocarde évolutif ou récent, ou d'un angor instable, ou ayant des lésions angiographiques ou des caractéristiques cliniques de mauvais pronostic.</p> <p>Exclusion - Existence d'un syndrome hémorragique. - Âge > 80 ans. - Antécédent d'accident vasculaire cérébral dans les 2 années précédentes. - Chirurgie majeure dans les 6 semaines précédentes.</p> <p>Évaluation Fréquence de la survenue de l'évènement composite : infarctus du myocarde, décès, ou revascularisation urgente, à 30 jours, à 6 mois et à 3 ans.</p>	<p>Résultats 2099 patients analysés</p> <p>* <u>Patients avec un angor instable (489 patients)</u> Fréquence de l'évènement composite : - à J30 Grp1 = 4,8 % vs Grp2 = 7,8 %, vs Grp3 = 12,8 % p = 0,012, - à 6 mois Grp1 = 25,4 % vs Grp2 = 29,6 %, vs Grp3 = 35 % p = 0,045.</p> <p>* <u>Ensemble des patients (1599 patients)</u> Fréquence de l'évènement composite à 3 ans : . Grp1 = 41,1 % vs Grp3 = 47,2 %, p = 0,009 . Grp2 = 47,4 % vs Grp3 = 47,2 %, p = NS</p> <p>Tolérance Chez les patients présentant un angor instable, la fréquence de survenue d'hémorragies majeures n'est pas significativement différente entre les 3 groupes (9,7 % vs 7,7 % vs 4,5 %, NS).</p> <p>Conclusion de l'article Le traitement par l'abciximab à la fois en <i>bolus</i> et en perfusion diminue l'incidence des occlusions vasculaires brutales et des évènements indésirables de la phase aiguë. Les résultats rapportés permettent d'étendre les bénéfices de ce traitement en montrant qu'il diminue les indications ultérieures de procédures de revascularisation coronarienne. La possibilité de complications hémorragiques et le fait que l'étude porte uniquement sur des angioplasties réalisées chez des sujets à haut risque rendent nécessaires des investigations supplémentaires avant que les indications du traitement puissent être étendues à d'autres catégories de patients.</p> <p>Conclusion CNHIM Au cours des angioplasties coronariennes chez les patients à risque élevé de thrombose coronarienne aiguë, l'abciximab diminue le risque d'évènements ischémiques sans pour autant avoir d'effet sur la mortalité dans cette étude et tout en augmentant le risque d'hémorragies graves.</p>

Tableau II : Abciximab - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>The CAPTURE investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina - 1997 (25).</i>		
<p>Objectif Étude de l'efficacité de l'abciximab chez les patients avec un angor instable et devant être traités par angioplastie coronaire.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 1266 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique * Groupe 1 (Grp1) : - héparine non fractionnée, + traitement anti-angineux habituel, - abciximab : <i>bolus</i> de 0,25 mg/kg, puis perfusion à la dose de 10 µg/min. * Groupe 2 (Grp2) : - héparine non fractionnée, + traitement anti-angineux habituel, - <i>placebo</i>.</p> <p>Traitement débuté 18 à 24 heures avant l'angioplastie et interrompu 1 heure après.</p>	<p>Inclusion Douleur fréquente avec modifications de l'ECG. Un ou plusieurs épisode douloureux et/ou ECG anormal dans les 2 heures suivants l'initiation d'un traitement par héparine et dérivé nitré. Épisode d'ischémie dans les 48 heures précédant la randomisation.</p> <p>Exclusion - Infarctus du myocarde récent. - Présence d'une ischémie persistante imposant une intervention immédiate. - Occlusion > 50 % dans l'artère coronaire gauche. - Présence de facteurs de risque de saignements. - Hémorragies digestives ou génito-urinaire au cours des 6 mois précédant la randomisation. - Accident vasculaire cérébral dans les 2 ans précédents. - Administration prévue d'anticoagulants oraux, de dextran intraveineux ou de thrombolytique avant l'angioplastie. - Hypertension. - Antécédents d'hémorragies. - Maladie auto-immune. - Plaquettes < 100 000/ml.</p> <p>Évaluation Fréquence de la survenue de l'évènement composite : infarctus du myocarde, décès, ou revascularisation urgente, à 30 jours.</p>	<p>Résultats 1265 patients analysés.</p> <p>* <u>Diminution de l'évènement composite</u> - à J30 Grp1 = 11,3 % vs Grp2 = 15,9 %, p = 0,012. - à 6 mois Grp1 = 31 % vs Grp2 = 30,8 %, p = NS.</p> <p>* <u>Diminution de l'évènement décès + infarctus à J30</u> Grp1 = 4,8 % vs Grp2 = 9 %, p = 0,003</p> <p>Tolérance Augmentation modérée des complications hémorragiques majeures : Grp1 = 3,8 % vs Grp2 = 1,9 %, p = 0,043.</p> <p>Conclusion de l'article Chez les patients présentant un angor instable réfractaire, l'abciximab réduit de façon substantielle le taux de complications thrombotiques, en particulier dans l'infarctus du myocarde, avant, pendant et après angioplastie. Il n'a pas été mis en évidence que ce traitement influence le taux d'infarctus du myocarde après les premiers jours, ou la nécessité d'une réintervention.</p> <p>Conclusion CNHIM Au cours des angioplasties coronariennes chez les patients à risque élevé de thrombose coronaïenne aiguë, l'abciximab diminue le risque d'évènements ischémiques sans pour autant avoir d'effet sur la mortalité dans cette étude, tout en augmentant le risque d'hémorragies majeures</p>

Tableau II : Abciximab - Études cliniques (suite 3)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
The EPILOG investigators. Platelet glycoprotein GpIIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization - 1997 (41).		
<p>Objectif Étude de l'efficacité de l'association abciximab + héparine non fractionnée à 2 doses différentes <i>versus</i> héparine non fractionnée seule chez des patients devant subir une angioplastie.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 2792 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique * Groupe 1 (Grp1) : - aspirine 325 mg/j, - abciximab : <i>bolus</i> de 0,25 mg/kg, puis perfusion 0,125 µg/kg/min débutée dans l'heure précédant l'angioplastie et poursuivie pendant 12 heures, + héparine non fractionnée : <i>bolus</i> de 100 UI/kg, puis à dose ajustée. * Groupe 2 (Grp2) : - aspirine 325 mg/j, - abciximab : <i>bolus</i> de 0,25 mg/kg, puis perfusion 0,125 µg/kg/min débutée dans l'heure précédant l'angioplastie et poursuivie pendant 12 heures, + héparine non fractionnée : <i>bolus</i> de 70 UI/kg, puis à dose ajustée. * Groupe 3 (Grp3) : - aspirine : 325 mg/j, + héparine non fractionnée à dose ajustée, - <i>placebo</i> + héparine non fractionnée : en <i>bolus</i> de 100 UI/kg, puis à dose ajustée.</p>	<p>Inclusion Patients de plus de 21 ans présentant une sténose d'au moins 60 % du diamètre du vaisseau et devant subir une angioplastie urgente ou programmée.</p> <p>Exclusion - Infarctus du myocarde ou angor instable associé à des modifications de l'ECG dans les 24 heures précédentes. - Infarctus du myocarde. - Implantation d'un stent ou athérectomie programmée. - Angioplastie réalisée dans les 3 mois précédents. - Sténose de l'artère coronaire gauche > 50 % non protégée par des vaisseaux collatéraux. - Traitement par un AVK ou un temps de prothrombine > 1,2 fois le témoin. - Accident vasculaire cérébral ou dans les 2 ans précédents ou un déficit neurologique résiduel. - Néoplasie intracrânienne, anévrisme ou malformation artériovineuse. - Antécédents hémorragiques ou existence de saignements internes. - Hypertension. - Chirurgie majeure dans les 6 semaines précédentes. - Hémorragies gastro-intestinales ou urinaires dans les 6 semaines.</p> <p>Évaluation Fréquence de la survenue de l'évènement composite : infarctus du myocarde, décès ou revascularisation urgente à 30 jours et 6 mois.</p>	<p>Résultats 2792 patients (48 % présentant un angor instable)</p> <p>* Diminution de l'évènement composite . à J30 : Grp1 = 5,4 % vs Grp3 = 11,7 %, p < 0,001, Grp2 = 5,2 % vs Grp3 = 11,7 %, p < 0,001. . à 6 mois en considérant toute revascularisation : Grp1 = 22,3 % vs Grp3 = 25,8 %, p = 0,04, Grp2 = 22,8 % vs Grp3 = 25,8 %, p = 0,07. Cette atténuation de l'effet observé est due à une perte de l'efficacité de l'abciximab sur l'incidence des revascularisations non urgentes répétées. - à 6 mois, en considérant les seules revascularisations en urgence : Grp1 = 8,3 % vs Grp3 = 14,7 %, p < 0,001, Grp2 = 8,4 % vs Grp3 = 14,7 %, p < 0,001.</p> <p>Tolérance - Risque hémorragique sévère : pas d'augmentation. - Augmentation des complications hémorragiques mineures : Grp1 = 7,4 % vs Grp3 = 3,7 %, p < 0,001, Grp2 = 4 % vs Grp3 = 3,7 %, p = 0,81.</p> <p>Conclusion de l'article L'inhibition du récepteur plaquettaire Gp IIb/IIIa par l'abciximab associé à une dose faible d'héparine non fractionnée, ajustée au poids, réduit le risque de complications ischémiques aiguës chez des patients devant subir une revascularisation coronaire percutanée sans augmentation du risque hémorragique.</p> <p>Conclusion CNHIM Le fait important de cette étude est que l'héparine non fractionnée à la dose de 70 UI/kg a montré une efficacité comparable à l'héparine non fractionnée à la dose de 100 UI/kg sans augmenter le risque hémorragique par rapport au groupe témoin.</p>

RENSEIGNEMENTS THERAPEUTIQUES

1. Indication

En complément de l'administration d'héparine et d'aspirine pour la réduction à court terme (1 mois) du risque d'infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel, chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est programmée.

2. Mode d'administration

Voie intraveineuse.

3. Posologie

Bolus intraveineux initial de 0,25 µg/kg ; puis, perfusion intraveineuse continue de 0,125 µg/kg/min (jusqu'à un maximum de 10 µg/min).

Pour la stabilisation de l'angor instable, le *bolus*, suivi de la perfusion, doit être administré 24 heures avant l'intervention et la perfusion doit s'achever 12 heures après.

4. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'abciximab, à un des composants du médicament ou aux anticorps monoclonaux.
- Sensibilité à la papaïne.
- L'immunogénicité potentielle interdit pour le moment la réutilisation de l'abciximab chez un même patient.
- En raison de l'augmentation du risque de saignement due à l'inhibition plaquettaire :
 - . présence d'une hémorragie interne,
 - . antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 2 années précédentes,
 - . chirurgie ou traumatisme intracrânien ou intrarachidien récent (moins de 2 mois),
 - . chirurgie majeure récente (moins de 2 mois),
 - . tumeur, malformation ou anévrisme artério-veineux intracrânien,
 - . anomalie connue de la coagulation ou hypertension sévère non contrôlée,
 - . thrombocytopenie préexistante,
 - . vascularite,
 - . rétinopathie hypertensive ou diabétique,
 - . insuffisance hépatique ou rénale sévère.

5. Précautions d'emploi

L'abciximab ne doit être administré qu'en association avec des soins médicaux spécialisés et des soins infirmiers intensifs.

- Surveillance biologique et clinique

. Numération plaquettaire : en cas de thrombocytopenie, l'administration d'abciximab doit être arrêtée. Si le nombre de plaquettes chute jusqu'à 60 000/µl, l'administration d'héparine et d'aspirine doit être interrompue. S'il chute en dessous de 50 000/µl, une transfusion de plaquettes est nécessaire.

. Mesures du taux de prothrombine et du temps de céphaline activée.

. Mesures du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite avant l'administration de l'abciximab, 12 heures et 24 heures après l'injection du *bolus*.

. Électrocardiogramme avant le *bolus* d'abciximab, après la fin du cathétérisme et 24 heures après l'injection du *bolus*.

. Mesures de la pression veineuse et de la fréquence cardiaque toutes les heures dans les 4 premières heures après l'injection du *bolus* puis à 6, 12, 18 et 24 heures.

- Administration simultanée :

. d'aspirine par voie orale à une dose quotidienne de 300 mg,

. d'héparine non fractionnée.

Si le patient reçoit déjà de l'héparine non fractionnée, l'anticoagulation doit être débutée pour obtenir une valeur du temps de céphaline activée de 60-85 secondes (1,5 à 2 fois le témoin). Si le résultat est insuffisant, un *bolus* de 20U/kg est ajouté au moment de l'insertion de l'introducteur.

Si le patient ne reçoit pas d'héparine non fractionnée, un *bolus* de 70 UI/kg est administré, sans dépasser 7000UI.

Lors d'une procédure prolongée au delà d'une heure, une perfusion continue d'héparine non fractionnée 7 UI/kg/h peut être poursuivie pendant toute la procédure.

- **Prévention du risque hémorragique** lors de la procédure de dilatation et après l'ablation de l'introducteur artériel fémoral.

. Le retrait précoce de l'introducteur artériel, dans les 6 heures suivants le geste d'angioplastie, contribue à réduire le risque hémorragique (41).

. Eviter les ponctions artérielles ou veineuses, les injections intramusculaires, l'utilisation systématique des sondes urinaires, l'intubation naso-trachéale, les sondes naso-gastriques et l'utilisation de brassards de mesure automatique de la pression artérielle.

. Afin de prévenir une hémorragie digestive spontanée, il est recommandé d'administrer préalablement aux patients soit des inhibiteurs des récepteurs histaminiques H₂, soit

~~des antiacides~~ liquides.

6. Interactions médicamenteuses

6.1. Anticoagulants oraux

Association à éviter. Majoration du risque hémorragique.

6.2. Thrombolytiques

Association à éviter. Majoration du risque hémorragique.

6.3. Antiplaquettaires (dipyridamole, ticlopidine, dextrans de faible poids moléculaires)

Association à éviter. Majoration du risque hémorragique.

7. Surdosage

Non renseigné

EFFETS INDESIRABLES

(1, 14, 15, 38, 51, 77, 79, 118)

- L'augmentation du risque hémorragique (saignements au niveau du site de ponction de l'artère fémorale surtout) est la complication la plus fréquente du traitement associant l'abciximab à l'héparine non fractionnée et à l'aspirine chez les patients à haut risque devant subir une angioplastie coronaire. Il est de l'ordre de 14 %.

Ce risque est encore augmenté chez des patients de poids inférieur à 75 kg ou d'âge supérieur à 65 ans, et chez les femmes.

Des saignements rétro-péritonéaux, intracrâniens, des hématuries et des hématomés ont aussi été observés.

- Thrombocytopénie, sévère dans moins de 2 % des cas.

- Réactions allergiques immédiates, souvent graves, allant jusqu'au choc anaphylactique, exceptionnellement irréversible, ou retardées (1 % des cas), modérées, à type de prurit, rash, œdème de Quincke.

- Douleurs dorsales, hypotension (21 %), nausées (18 %), douleurs thoraciques, vomissements (11 %), céphalées, bradycardie (5 %), fièvre, douleur au point d'injection.

- Apparition d'anticorps humains anti-chimériques avec un titre généralement faible chez environ 5 à 6% des patients après 2 à 4 semaines.

DONNÉES PHARMACO-ÉCONOMIQUES

(36, 56, 94)

Cf **2. Évaluation pharmaco-économique** pages 72-92.

2.2. Eptifibatide

DCI	Eptifibatide		
Nom déposé	INTEGRILIN®		
Laboratoire	Schering-Plough		
Classe	Anti-agrégant plaquettaire, Anti-glycoprotéine IIb/IIIa		
Renseignements administratifs			
AMM	INTEGRILIN® 2 mg/ml	EU/1/99/109/002	562 178-7
	INTEGRILIN® 0,75 mg/ml	EU/1/99/109/001	562 177-0
Avis de la commission de transparence du 3 novembre 1999			
SMR	Important.		
ASMR	Niveau III, par rapport à la prise en charge médicale habituelle (aspirine + héparine de bas poids moléculaire). Niveau V, par rapport à l'abciximab, si une angioplastie est programmée.		
Remboursement sécurité sociale	—		
Agrément aux collectivités	oui		
Réservé à l'usage hospitalier	oui		
Liste	I		

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET GALÉNIQUES (138)

1. Présentation

- Solution injectable à 2mg/ml dans un flacon de 10 ml.
- Solution injectable pour perfusion à 0,75 mg/ml en flacon de 100 ml.

2. Conservation de la spécialité

Entre 2 et 8 °C.

PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

Tableau I - Eptifibatide - Propriétés physicochimiques

Dénomination scientifique	cyclo(s-s)-mercaptopropionyl-(L)homocystéinyl-glycyl-(L)aspartyl-(L)propyl-(L)cystéinamide
Formule brute	C ₃₅ H ₄₉ N ₁₁ O ₉ S ₂
Masse moléculaire	800

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

1. Pharmacodynamie (26, 32, 49, 75, 138)

L'éptifibatide est un peptide cyclique synthétique. Il possède la propriété de se lier de façon hautement spécifique et réversible à la glycoprotéine IIb/IIIa. L'éptifibatide empêche le fibrinogène, le facteur von Willebrand et d'autres ligands de se lier au récepteur Gp IIb/IIIa des plaquettes activées.

Son efficacité est dépendante de sa concentration, le mode d'action compétitif impliquant que la concentration en inhibiteur soit supérieure à la concentration du fibrinogène ; 240 à 400 molécules sont nécessaires par récepteur.

L'agrégation plaquettaire est inhibée dans la première heure après le début de la perfusion intraveineuse d'éptifibatide. La fonction plaquettaire est normalisée entre 2 et 4 heures après la fin de la perfusion.

2. Pharmacocinétique (2, 27, 58, 106, 121, 138)

L'éptifibatide a une pharmacocinétique dose-proportionnelle.

Les paramètres rapportés ci-après ont été obtenus après administration d'un bolus de 180 µg/kg suivi d'une perfusion continue de 2 µg/kg/min.

2.1. Biodisponibilité

Non renseigné.

2.2. Distribution

- Temps pour atteindre le pic de concentration = 5 minutes.
- Temps pour atteindre l'état d'équilibre = 4 à 6 heures.
- Concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre = 1499 à 2201 ng/ml.
- Fixation aux protéines plasmatiques = 25 %.
- Demi-vie de distribution = 5 minutes.
- Volume de distribution = 185 à 260 ml/kg.

2.3. Métabolisme

L'éptifibatide subit une désamination en un dérivé inactif. Cependant, environ 50 % de la quantité excrétée, l'est sous forme inchangée.

2.4. Élimination

- Élimination rénale : 50 % de la clairance corporelle totale.
- Clairance plasmatique : 55 à 80 ml/kg/h.
- Demi-vie d'élimination : 1,13 à 2,5 heures.
- L'éptifibatide est dialysable.

ÉTUDES CLINIQUES

Tableau II

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

1. Indication

Prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez des patients souffrant d'un angor instable, ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q avec un dernier épisode de douleur thoracique survenu dans les 24 heures, s'accompagnant de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation d'enzymes cardiaques.

L'utilisation est préconisée en association à l'aspirine ou à l'héparine non fractionnée.

Tableau II : Eptifibatide - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Effects of integrelin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. A randomized multicenter trial - 1996 (115).</i>		
<p>Objectif Étude de l'efficacité de l'association eptifibatide <i>versus</i> aspirine = héparine non fractionnée chez des patients présentant un angor instable.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 227 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique * Groupe 1 (Grp1) : - eptifibatide : . bolus de 45 µg/kg, . puis perfusion de 0,5 µg/kg/min pendant 24 à 72 heures, - héparine non fractionnée : . bolus initial de 5000 UI, . puis perfusion ajustée - traitement anti-angineux habituel. * Groupe 2 (Grp2) : - eptifibatide : . bolus de 90 µg/kg, . puis perfusion de 1 µg/kg/min pendant 24 à 72 heures, - héparine non fractionnée : . bolus initial de 5000 UI, . puis perfusion ajustée, - traitement anti-angineux habituel. * Groupe 3 (Grp3) : - aspirine : 325 mg/j, - héparine non fractionnée : . bolus initial de 5000 UI, . puis perfusion ajustée, - traitement anti-angineux habituel.</p>	<p>Inclusion Hommes ou femmes de 21 à 80 ans souffrant d'un angor instable défini par : l'apparition d'une douleur angineuse d'une durée ≥ 10 minutes et survenant dans les 24 heures précédant la randomisation et le présence d'anomalies spécifiques de l'ECG.</p> <p>Exclusion - Infarctus du myocarde en évolution. - Pontage artériel dans les 6 mois. - Angioplastie coronaire dans les 72 heures. - Traitement thrombolytique dans les 7 jours. - Chirurgie majeure dans les 6 mois. - Antécédents d'accident vasculaire cérébral. - Hémorragies digestives et urinaires sévères dans les 30 jours. - Thrombocytopenie. - Coagulopathie. - Hypertension. - Insuffisance rénale.</p> <p>Évaluation Durée et nombre d'épisodes ischémiques relevés sur un ECG continu sur 24 heures.</p>	<p>Résultats 169 patients analysés. 58 sorties d'étude : . erreur d'inclusion, . erreur d'administration, . interprétation impossible.</p> <p>- Nombre de récidives ischémiques : Grp2 = 0,24 % vs Grp3 = 1 %, p < 0,05, Grp1 = 0,83 % vs Grp3 = 1 %, p = NS.</p> <p>- Durée des récidives ischémiques : Grp2 = 8,41 min vs Grp3 = 26,2 min, p = 0,01, Grp1 = 18 min vs Grp3 = 26,2 min, p = NS.</p> <p>Tolérance Risque hémorragique : pas de différence entre les 3 groupes.</p> <p>Conclusion des auteurs L'eptifibatide par voie intraveineuse, bien toléré, est un inhibiteur réversible potentiel de l'agrégation plaquettaire ; associé à l'héparine, il réduit le nombre et la durée des épisodes ischémiques chez des patients avec un angor instable en comparaison à l'aspirine.</p> <p>Conclusion du CNHIM Cette étude présente un grand nombre de patients exclus (26 %) et un critère de jugement qui n'est pas clinique. Il est difficile de juger, sur cette simple étude, de l'efficacité de l'eptifibatide dans l'angor instable.</p>

Tableau II : Eptifibatide - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>The IMPACT investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous intervention : IMPACT II - 1997 (74).</i>		
<p>Objectif Étude de l'efficacité de l'eptifibatide associé à l'héparine non fractionnée chez des patients traités par angioplastie coronaire.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 4010 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique</p> <p>* Groupe 1 (Grp1) : - eptifibatide : . bolus de 135 µg/kg, . puis perfusion de 0,5 µg/kg pendant 24 heures après l'angioplastie, - héparine non fractionnée : . bolus initial de 5000 UI, . puis perfusion ajustée, - traitement anti-angineux habituel.</p> <p>* Groupe 2 (Grp2) : - eptifibatide : . bolus de 135 µg/kg, . puis perfusion de 0,75 µg/kg pendant 24 heures après l'angioplastie, - héparine non fractionnée : . bolus de 100 UI/kg, . puis perfusion ajustée, - aspirine : 325 mg/j</p> <p>* Groupe 3 (Grp3) : - placebo - héparine non fractionnée : . bolus de 100 UI/kg, . puis perfusion ajustée, - aspirine 325 mg/j.</p>	<p>Inclusion Patients devant subir une angioplastie programmée ou urgente.</p> <p>Exclusion - Antécédents hémorragiques sévères. - Hypertension sévère. - Chirurgie majeure dans les 6 mois précédents. - Antécédents d'accident vasculaire cérébral. - Grossesse. - Hémorragies digestives et urinaires sévères dans les 30 jours. - Pathologies sévères autres.</p> <p>Évaluation Fréquence de la survenue de l'évènement composite : infarctus du myocarde, décès, revascularisation, pontage, implantation de stent à 30 jours.</p>	<p>Résultats 4010 patients analysés.</p> <p><u>Fréquence de l'évènement composite :</u></p> <p>* <u>Analyse en intention de traiter</u> — à 24 heures : - Grp3 (contrôle) : 9,3 %, - Grp1 : 6,8 %, p = 0,017, - Grp2 : 7,0 %, p = 0,022.</p> <p>— à J30 : - Grp3 (contrôle) : 11,4 %, - Grp1 : 9,2 %, p = 0,063, - Grp2 : 9,9 %, p = 0,22.</p> <p>* <u>Analyse des 3871 patients ayant reçu le bon traitement à J30 :</u> - Grp3 (contrôle) : 11,6 %, - Grp1 : 9,1 %, p = 0,035, - Grp2 : 10,0 %, p = 0,18.</p> <p>Tolérance Hémorragies majeures et transfusions : pas d'augmentation significative avec l'eptifibatide.</p> <p>Conclusion de l'article Dans le groupe 1, le traitement par eptifibatide pendant l'angioplastie réduit le taux d'évènements ischémiques à 30 jours. Il n'y a pas de différence significative avec le groupe 2. D'autres études pour affiner la posologie de l'eptifibatide pendant une angioplastie sont nécessaires.</p> <p>Conclusion CNHIM Les résultats ne sont pas significativement différents lorsque l'analyse est faite en intention de traiter ; ils ne le deviennent pour le groupe eptifibatide faible dose (Grp1) uniquement si l'analyse est faite sur les patients ayant réellement reçu un des médicaments à l'étude.</p>

Tableau II : Eptifibatide - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients acute coronary syndromes - 1998 (111).</i>		
<p>Objectif Étude de l'efficacité de l'eptifibatide chez des patients avec un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 10948 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique * Groupe 1 (Grp1) : - eptifibatide : . bolus de 180 µg/kg, . puis perfusion continue à 2 µg/kg/min pendant 24 heures après l'angioplastie, avec une durée maximale de traitement de 96 heures, - aspirine : 80 à 325 mg, - héparine non fractionnée : . bolus de 100 UI/kg, . puis perfusion de 1000 UI/h ajustée.</p> <p>* Groupe 2 (Grp2) : - <i>Eptifibatide</i> : . bolus de 180 µg/kg . puis perfusion continue 1,3 µg/kg/min pendant 24 heures après l'angioplastie, avec une durée maximale de traitement de 96 heures - Aspirine 80 à 325 mg - Héparine non fractionnée : . bolus de 100 UI/kg . puis perfusion de 1000 UI/h ajustée</p> <p>* Groupe 3 (Grp3) : - <i>Placebo</i> - Héparine non fractionnée : . bolus de 100 UI/kg . puis perfusion ajustée - aspirine 325 mg/j</p>	<p>Inclusion Patients présentant un épisode de douleur angineuse au repos (≥ 10 min) datant de moins de 24 heures, et des signes électrocardiographiques ou une élévation d'une enzyme cardiaque.</p> <p>Exclusion - Persistance d'une augmentation du segment ST (> 1 min). - Hémorragies gastro-intestinales ou urinaires dans les 30 jours précédents. - Hypertension. - Chirurgie majeure dans les 6 mois précédents. - Antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou non hémorragique (< 30 jours). - Insuffisance rénale. - Grossesse. - Traitement thrombolytique ou par un anti-Gp IIb/IIIa prévu.</p> <p>Évaluation Fréquence de la survenue de l'évènement composite : infarctus du myocarde ou décès, à 30 jours.</p>	<p>Résultats 9461 patients analysés : suppression du groupe 2 (bras eptifibatide faible dose) au cours de l'étude.</p> <p>- <i>Évènement composite à J30</i> : Grp1 = 14,2 % vs Grp3 = 15,7 %, p = 0,042.</p> <p>- <i>Incidence du critère combiné à 6 mois</i> (infarctus du myocarde ou décès) Grp1 = 12,1 % vs Grp3 = 13,6 %, p = 0,042.</p> <p>Tolérance - <u>Hémorragies majeures</u> Grp1 = 10,6 % vs Grp3 = 9,1 %, p = 0,02. - Hémorragies cérébrales : pas de différence significative.</p> <p>- <u>Thrombocytopenie</u> : Grp1 = 6,8 % vs Grp3 = 6,7 %, p = NS.</p> <p>Conclusion de l'article L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'eptifibatide réduit l'incidence de l'évènement composite (décès ou infarctus du myocarde) chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu sans persistance d'une augmentation du segment ST.</p> <p>Conclusion CNHIM L'analyse d'efficacité, effectuée en intention de traiter, a porté sur 9461 patients randomisés dans les groupe eptifibatide à forte dose ou <i>placebo</i> ; en raison du profil de sécurité favorable dans le groupe eptifibatide forte dose, le bras eptifibatide faible dose a été suspendu en cours d'étude.</p>

2. Mode d'administration

Voie intraveineuse.

3. Posologie

Bolus de 180 µg/kg suivi d'une perfusion de 2 µg/kg/min pendant 72 heures, jusqu'à l'initiation d'une chirurgie par pontage aorto-coronarien ou jusqu'à la sortie de l'établissement hospitalier.

Si une intervention coronarienne percutanée est réalisée pendant le traitement par eptifibatide, la perfusion doit être poursuivie, en respectant une durée maximale de traitement de 96 heures.

Si le patient nécessite une intervention chirurgicale cardiaque d'urgence au cours du traitement, la perfusion doit être arrêtée immédiatement.

En cas d'intervention non cardiaque, la perfusion doit être arrêtée au moment *adequat* pour permettre un retour à la normale de la fonction plaquettaire

4. Contre-indications

- Saignement en cours ou récent (dans les 30 jours précédant le traitement)
- Antécédent hémorragique.
- Antécédent connu de maladie intracrânienne (néoplasme, malformation artérioveineuse, anévrisme).
- Administration concomitante d'un autre inhibiteur de la glycoprotéine Gp IIb/IIIa.
- Hypersensibilité à l'eptifibatide ou à l'un des composants de la préparation.
- Hypertension sévère incontrôlée (pression systolique > 200 mmHg ou pression diastolique > 110 mmHg).
- Chirurgie majeure récente ou traumatisme sévère (moins de 6 semaines).
- Thrombopénie (numération plaquettaire < 100 000/mm³).
- Temps de Quick > 1,2 fois la valeur contrôle ou INR ≥ 2.
- Clairance de la créatinine < 30 ml/min ou insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique cliniquement significative.
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 30 jours précédents ou tout antécédent d'hémorragie cérébrale.

5. Précautions d'emploi

Surveillance biologique habituelle de ce type de prise en charge.

La surveillance de l'hémostase est recommandée en raison de l'activité pharmacologique de l'eptifibatide, c'est à dire l'inhibition de l'agrégation plaquettaire : temps de Quick, temps de céphaline activée, numération plaquettaire, hémoglobine et hématocrite. Il convient de mesurer ces paramètres 6 heures après le début du traitement puis 1 fois par jour.

Si les plaquettes sont < 100 000/mm³, il faut effectuer une numération supplémentaire afin d'éliminer une pseudo-thrombopénie et interrompre l'administration de l'héparine et de l'eptifibatide.

6. Incompatibilités physicochimiques (138)

Le furosémide ne doit pas être administré par la même ligne de perfusion que l'eptifibatide.

7. Surdosage (111, 138)

Chez l'homme l'expérience de surdosage par eptifibatide est extrêmement limitée. Il n'y a pas eu d'observation d'effets indésirables sévères associée à une administration accidentelle de doses élevées en *bolus* ou en perfusion rapide considérée comme un surdosage, ou de doses cumulées importantes.

EFFETS INDESIRABLES (74, 111, 114, 138)

* Saignements :

- Hémorragies majeures, principalement au niveau de site de ponction fémoral (5 à 11 %), une hémorragie intracrânienne ou une diminution du taux d'hémoglobine de plus de 5 g/dl.
- Hémorragies mineures (13,1 %) telles qu'une hématurie spontanée, une hématomèse spontanée ou une diminution du taux d'hémoglobine de plus de 3 g/dl ou 4 g/dl en l'absence de signes évidents de saignements.

* Hypotension (7 %).

DONNÉES PHARMACO-ÉCONOMIQUES

(70, 76, 93)

Cf **2. Évaluation pharmaco-économique** pages 72-92.

2.3. Tirofiban

DCI	Tirofiban chlorhydrate
Nom déposé	AGRASTAT®
Laboratoire	Merck Sharp et Dohme-Chibret
Classe	Anti-agrégant plaquettaire, Anti-glycoprotéine IIb/IIIa
Renseignements administratifs	
AMM	AGRASTAT® 562 167-5
Avis de la commission de transparence du 3 novembre 1999	
SMR	Important.
ASMR	- Niveau III, par rapport à la prise en charge médicale habituelle (aspirine + héparine de bas poids moléculaire). - Niveau V, par rapport à l'abciximab, si une angioplastie est programmée.
Remboursement sécurité sociale	—
Agrément aux collectivités	oui
Réservé à l'usage hospitalier	oui
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET GALÉNIQUES (138)

1. Présentation

Solution à diluer pour perfusion dosée à 0,25 mg/ml dans un flacon de 1 ml.

2. Conservation de la spécialité

À température ambiante.

PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

Tableau I - Tirofiban - Propriétés physicochimiques

Dénomination scientifique	monochlorhydrate monohydraté de N-(butylsulfonyl)-O-[4-(-pipéridinyl)butyl]-L-tyrosine
Formule brute	C ₂₂ H ₃₆ N ₂ O ₅ S
Masse moléculaire	495,08

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

1. Pharmacodynamie (26, 97, 138)

Le chlorhydrate de tirofiban est un antagoniste non peptidique du récepteur Gp IIb/IIIa. Il empêche la liaison du fibrinogène au récepteur Gp IIb/IIIa, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

L'agrégation plaquettaire est inhibée de 72 à 96 % 5 minutes après le début de la perfusion intraveineuse de tirofiban. La durée de la réponse est comprise entre 3 et 8 heures après la fin de la perfusion.

2. Pharmacocinétique (12, 78, 104, 138)

2.1. Biodisponibilité

Non renseigné

2.2. Distribution

- La liaison aux protéines plasmatiques est de 65 % ; elle est indépendante de la concentration dans les limites de 0,01 à 25 µg/ml.

- Le volume de distribution est de l'ordre de 30 litres.

2.3. Métabolisme

Le métabolisme est limité ; l'élimination s'effectue principalement sous forme inchangée.

2.4. Élimination

- L'élimination est rénale (66 %) et fécale (23 %).

- La demi-vie d'élimination est de 90 à 180 minutes.

- La clairance totale après administration intraveineuse est de 213 à 329 ml/min. La clairance plasmatique diminue de 19 à 26 % chez le patient de plus de 65 ans.

- Le tirofiban est dialysable.

ÉTUDES CLINIQUES

Tableau II

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

1. Indication

Prévention :

- des infarctus du myocarde précoces chez les patients souffrant d'angor instable,

- ou des infarctus du myocarde sans onde Q, dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu au cours des 12 heures précédentes et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.

L'utilisation est préconisée en association avec l'aspirine et l'héparine non fractionnée.

2. Mode d'administration

Voie intraveineuse.

3. Posologie

Vitesse de perfusion initiale : 0,4 µg/kg/min pendant 30 min.

Puis, l'administration doit être poursuivie à une vitesse d'entretien de 0,1 µg/kg/min.

Administration simultanée d'héparine non fractionnée : 5000 U en *bolus* intraveineux, puis 100 U par heure environ en ajustant en fonction du temps de céphaline activé (TCA) qui doit être le double de la valeur témoin.

Tableau II : Tirofiban - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<p><i>The RESTORE investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac event in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty - 1997 (52, 113).</i></p>		
<p>Objectif Étude de l'efficacité du tirofiban chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde et devant être traités par angioplastie coronaire dans les 72 heures.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 2212 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique * Groupe 1 (Grp1) : - tirofiban : . bolus de 10 µg/kg, . puis perfusion de 0,15 µg/kg/min pendant 36 heures, - aspirine : 325 mg 12 heures avant l'angioplastie, - héparine non fractionnée en perprocédure. * Groupe 2 (Grp2) : - placebo : . bolus de 10 µg/kg, . puis perfusion de 0,15 µg/kg/min pendant 36 heures, - aspirine : 325 mg 12 heures avant l'angioplastie, - héparine non fractionnée en perprocédure.</p>	<p>Inclusion Patients souffrant d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q.</p> <p>Exclusion - Thrombolyse dans les 24 heures. - Contre-indication à l'anti-coagulation. - Antécédents de thrombocytopénie ou de troubles plaquetaires. - Antécédents d'accident vasculaire cérébral. - Implantation d'un stent.</p> <p>Évaluation Fréquence de la survenue de l'évènement composite : infarctus, décès ou nouvelle procédure d'angioplastie, à 2 jours, 7 jours, 30 jours et 6 mois.</p>	<p>Résultats 2141 patients analysés.</p> <p>- Diminution de l'évènement composite : . à J2 après l'angioplastie : Grp1 = 8,7 % vs Grp2 = 5,4 %, p < 0,005, . à J7 après l'angioplastie : Grp1 = 10,4 % vs Grp2 = 7,6 %, p = 0,022, . à J30 après l'angioplastie : Grp1 = 12,2 % vs Grp2 = 10,3 %, p = NS, . à 6 mois après l'angioplastie : Grp1 = 24,1 % vs Grp2 = 27,1 %, p = NS.</p> <p>- Nombre de resténose : absence de réduction à 6 mois.</p> <p>Tolérance - Risque hémorragique : Grp1 = 3,7 % vs Grp2 = 5,3 %, p = NS. - Risque de thrombocytopénie : aucune différence.</p> <p>Conclusion de l'article Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu et devant subir une angioplastie, le tirofiban protège contre les évènements cardiaques indésirables précoces liés à la thrombose occlusive. Cependant, la diminution du nombre des évènements cardiaques n'est plus significative à 30 jours et à 6 mois. Les saignements observés avec le tirofiban ne sont pas statistiquement différents de ceux observés avec le placebo. Le nombre de resténose n'a pas été diminué à 6 mois.</p> <p>Conclusion CNHIM Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu et devant subir une angioplastie, un effet précoce est clairement observé ; mais le tirofiban ne permet pas une préservation suffisante du gain à long terme.</p>

Tableau II : Tirofiban - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>The PRISM study investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina - 1998 (110).</i>		
<p>Objectif Étude de l'efficacité du tirofiban <i>versus</i> héparine non fractionnée chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus sans onde Q.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 3232 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique * Groupe 1(Grp1) : - tirofiban : . dose initiale : 0,6 µg/kg/min pendant 30 minutes, . puis perfusion de 0,15 µg/kg/min pendant 47,5 heures, - aspirine : 300 à 325 mg/j. * Groupe 2(Grp2) : - héparine non fractionnée : . bolus initial de 5000 UI , . puis perfusion de 1000 UI/h pendant 48 heures, - aspirine : 300 à 325 mg/j.</p>	<p>Inclusion Patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus sans onde Q et dont le dernier épisode de douleur angineuse date de moins de 24 heures. La maladie coronarienne se définit par au moins 1 des 3 signes suivants : - anomalies spécifiques de l'ECG, - élévation des enzymes cardiaques, - antécédent d'infarctus du myocarde, de revascularisation datant de plus de 6 mois, urgence coronarienne de plus de 1 mois.</p> <p>Exclusion - Traitement thrombolytique dans les 48 heures précédant la randomisation. - Hypersensibilité à l'héparine. - Créatininémie > 25 mg/l. - Saignements gastro-intestinaux, urinaires. - Coagulopathie. - Thrombocytopénie ou troubles plaquettaires. - Hypertension. - Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de pathologie intracrânienne. - Chirurgie majeure dans le mois précédent. - Ulcère gastrique dans les 3 mois précédents. - Procédure invasive dans les 14 jours précédents.</p>	<p>Résultats 3232 patients analysés.</p> <p>- <u>Diminution de l'évènement composite</u> : . à J2 : Grp1 = 3,8 % vs Grp2 = 5,6 %, p = 0,01, . à J7 : Grp1 = 10,3 % vs Grp2 = 11,2 %, p = 0,33, . à J30 : Grp1 = 15,9 % vs Grp2 = 17,1 %, p = 0,34.</p> <p>- <u>Mortalité à J30</u> Grp1 = 2,3 % vs Grp2 = 3,6 %, p = 0,02.</p> <p>Tolérance - Risque hémorragique : aucune différence - Risque de thrombocytopénie réversible : Grp1 = 1,1 % vs Grp2 = 0,4 %, p = 0,04.</p> <p>Conclusion des auteurs Le tirofiban est généralement mieux toléré que l'héparine non fractionnée et réduit la survenue d'évènements ischémiques quand il n'y a pas de procédures de revascularisation. L'incidence des angors réfractaires et des infarctus du myocarde n'est pas réduit au 30^{ème} jour mais la mortalité est plus faible chez les patients qui reçoivent le tirofiban. L'inhibition plaquettaire associant le tirofiban à l'aspirine pourrait avoir un rôle dans la prise en charge de l'angor instable.</p>
	<p>Évaluation Fréquence de la survenue de l'évènement composite : angor réfractaire ou infarctus du myocarde ou décès, à 2 jours, 7 jours et 30 jours.</p>	<p>Conclusion du CNHIM La baisse de mortalité à J30 laisse supposer que le tirofiban est une thérapeutique intéressante dans la prise en charge de l'angor instable. Cependant, le critère composite n'est pas significativement différent entre les 2 groupes à J7 et J30. Cet essai ne correspond cependant pas à l'indication officielle de l'AMM car le tirofiban n'est pas associé à l'héparine non fractionnée.</p>

Tableau II : Tirofiban - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>The PRISM-PLUS study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction - 1998 (109).</i>		
<p>Objectif Étude de l'efficacité du tirofiban associé à l'héparine non fractionnée chez des patients ayant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 1915 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique</p> <p>* Groupe 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tirofiban : . dose initiale : 0,6 µg/kg/min pendant 30 minutes, . perfusion de 0,15 µg/kg/min pendant 48 à 96 heures, - aspirine : 325 mg. <p>* Groupe 2 (Grp2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tirofiban : . dose initiale : 0,4 µg/kg/min pendant 30 minutes, . perfusion de 0,1 µg/kg/min pendant 48 à 96 heures, - héparine non fractionnée : . bolus initial de 5000 UI, . puis perfusion de 1000 UI/h pendant 48 à 96 heures, - Aspirine : 325 mg <p>* Groupe 3 (Grp3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - héparine non fractionnée : . bolus initial de 5000 UI, . puis perfusion de 1000 UI/h pendant 48 à 96 heures, - aspirine : 325 mg. 	<p>Inclusion Patients présentant une douleur angineuse prolongée ou des épisodes répétés d'angor de repos dans les 12 heures précédant la randomisation et des anomalies spécifiques de l'ECG ou une élévation des enzymes cardiaques plasmatiques.</p> <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elévation du segment ST > 20 minutes. - Thrombolyse dans les 48 heures précédentes. - Angioplastie dans les 6 mois, ou pontage dans le mois, précédents. - Présence de facteurs déclenchant connus. - Antécédents de désordre plaquettaire ou de thrombocytopénie. - Présence d'une hémorragie ou d'un haut risque de saignement. - Créatininémie > 25 mg/l. - Plaquettes < 150 000/ml. <p>Évaluation Fréquence de la survenue de l'évènement composite : angor réfractaire ou infarctus du myocarde ou décès, à 7 jours, 30 jours et 6 mois.</p>	<p>Résultats 1915 patients analysés</p> <p>- <u>Diminution de l'évènement composite</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> . à J7 : Grp2 = 12,9 % vs Grp3 = 17,9 %, p = 0,004, . à J30 : Grp2 = 18,5 % vs Grp3 = 22,3 %, p = 0,029, - à 6 mois : Grp2 = 27,7 % vs Grp3 = 32,1 %, p = 0,024. <p>Tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque hémorragique majeur : Grp2 = 4 % vs Grp3 = 3 %, p = 0,34. - Taux de thrombocytémie : (plaquettes > 90000/mm³) : Grp2 = 1,9 % vs Grp3 = 0,8 %, p = 0,07. <p>Conclusion des auteurs L'association aspirine, héparine non fractionnée et tirofiban permet une diminution des accidents ischémiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu en comparaison à l'association aspirine plus héparine non fractionnée.</p> <p>Conclusion du CNHIM L'étude a été interrompue prématurément pour le groupe traité par tirofiban seul en raison d'une surmortalité au 7^{ème} jour par rapport au groupe traité par héparine seule (4,6 % vs 1,1 %, p = 0,012). Le tirofiban ne doit être administré qu'en association avec l'héparine non fractionnée. Il n'y a aucune différence significative à J7, J14 et J30 sur le seul critère du décès. La différence entre les 2 études PRISM et PRISM PLUS pourrait être due aux critères d'inclusion (symptômes datant respectivement de moins de 24 heures et de moins de 12 heures) et à la durée de traitement (respectivement 48 heures et 48 à 96 heures).</p>

Tableau II : Tirofiban - Études cliniques (suite 3)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndrome - 1999 (31).</i>		
<p>Objectif Étude de la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la sécurité de l'association énoxaparine-tirofiban <i>versus</i> héparine non fractionnée-tirofiban, chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus sans onde Q.</p> <p>Méthodologie Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle, en double aveugle, multicentrique. 55 patients randomisés.</p> <p>Schéma posologique * <u>Groupe 1 (Grp1)</u> : - énoxaparine : 100 UI/kg toutes les 12 heures, - Tirofiban : . <i>bolus</i> : 0,4 µg/kg/min pendant 30 minutes, . puis perfusion de 0,1 µg/kg/min, - aspirine : 160 à 325. * <u>Groupe 2 (Grp2)</u> : - héparine non fractionnée : . <i>bolus</i> initial de 5000 UI, . puis perfusion de 1000 UI/h ajustée, - tirofiban : . <i>bolus</i> : 0,4 µg/kg/min pendant 30 minutes, . puis perfusion de 0,1 µg/kg/min, - aspirine : 160 à 325.</p> <p>Durée du traitement 48 à 96 heures ; le traitement peut être continué jusqu'à 108 heures si une angioplastie est prévue.</p>	<p>Inclusion Patients présentant des épisodes répétés ou prolongés d'angor de repos dans les 24 heures précédant la randomisation, des anomalies de l'ECG spécifiques d'une ischémie myocardique, des enzymes cardiaques anormales et une maladie coronarienne documentée.</p> <p>Exclusion - Contre-indication à l'anticoagulation. - Risque important de saignement. - Antécédents de thrombocytopénie, d'intolérance ou d'allergie à l'aspirine, l'héparine ou au tirofiban. - Pathologie cardiovasculaire sévère nécessitant un traitement en urgence. - Créatininémie > 177 µmol/l. - Plaquettes < 150 000/ml.</p> <p>Évaluation - <u>Critère principal</u> Effet de l'héparine non fractionnée <i>versus</i> énoxaparine sur la clairance du tirofiban. - <u>Critère secondaire</u> Effet de l'héparine non fractionnée <i>versus</i> l'énoxaparine : . sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire due au tirofiban, . sur le prolongement du temps de saignement.</p>	<p>Résultats 53 patients analysés</p> <p>- <u>Clairance du tirofiban</u> : Grp1 = 176,7 ml/min <i>vs</i> Grp2 = 187,5 ml/min p = NS.</p> <p>- <u>Pourcentage de patients présentant une inhibition de l'agrégation plaquettaire supérieure à 70 % à 24, 30 et 48 heures</u> : Grp1 = 84,0 % <i>vs</i> Grp2 = 65,2 %, p = 0,19.</p> <p>- <u>Temps de saignement moyen</u> : Grp1 = 21 min <i>vs</i> Grp2 = ≥ 30 min, p = 0,35</p> <p>Tolérance Absence de saignements majeurs et mineurs dans les 2 groupes.</p> <p>Conclusion de l'article L'inhibition de l'agrégation plaquettaire plus conséquente et le temps de saignement plus court de l'association tirofiban et énoxaparine <i>versus</i> tirofiban et héparine non fractionnée soutient le potentiel thérapeutique de la co-administration de ces 2 médicaments. Ces données du premier essai clinique associant un antagoniste du récepteur Gp IIb/IIIa et une héparine de bas poids moléculaire s'accordent avec les données différentielles des effets pharmacodynamiques de l'énoxaparine et de l'héparine non fractionnée sur l'agrégation plaquettaire.</p> <p>Conclusion CNHIM Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les critères étudiés ; il convient d'attendre l'étude de phase III de plus grande envergure pour émettre une conclusion définitive.</p>

Enfin, en l'absence de contre-indications, administration d'aspirine.

L'administration doit débuter dans les 12 heures après le dernier épisode de douleur angineuse. La durée recommandée du traitement est d'au moins 48 heures.

La perfusion peut être poursuivie au cours d'une coronarographie et doit être maintenue pendant au moins 12 heures sans dépasser 24 heures après une angioplastie ou une athérectomie.

La perfusion doit être arrêtée lorsque le patient est cliniquement stable et qu'aucune intervention coronarienne n'est prévue. La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 108 heures.

4. Contre-indications

- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants du médicament.
- Antécédent de thrombopénie lors de l'administration antérieure d'un antagoniste des récepteurs Gp IIb/IIIa.
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral datant de moins de 30 jours ou tout antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique.
- Antécédents connus de pathologie intracrânienne.
- Saignement en cours ou récent (dans les 30 jours précédant le traitement), cliniquement significatif.
- Hypertension artérielle maligne.
- Traumatisme important ou intervention chirurgicale majeure dans les 6 dernières semaines
- Thrombopénie (numération plaquettaire < 100 000/mm³) ou trouble de la fonction plaquettaire.
- Trouble de la coagulation.
- Insuffisance hépatique sévère.

5. Précautions d'emploi

- L'administration seule, sans héparine non fractionnée, n'est pas recommandée.
- En raison de la majoration des risques de saignement, l'utilisation n'est pas recommandée ou nécessite une prudence particulière, dans un certain nombre de situations :

. femmes, patients âgés et patients de faible poids corporel en raison du taux plus élevé de complications à type de saignement.

. enfants : utilisation non recommandée.

- La perfusion doit être interrompue immédiatement en cas de survenue d'un événement imposant un traitement thrombolytique ou si le patient doit bénéficier d'un pontage aorto-coronarien en urgence ou d'une contre-pulsion par ballonnet intra-aortique, en cas d'hémorragie majeure ou incontrôlable.

- Diminuer le nombre de ponctions vasculaires et d'injections intramusculaires pendant le traitement.

- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min), diminuer la posologie de 50 %.

- Surveillance biologique :

Numération plaquettaire, taux d'hémoglobine, hématocrite avant le traitement, dans les 2 à 6 heures après le début du traitement et ensuite 1 fois/jour.

En cas de thrombopénie, le tirofiban et l'héparine doivent être arrêtés.

6. Interactions médicamenteuses

6.1. Ticlopidine

Association à surveiller. Augmentation de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

6.2. Warfarine

Risque accru de saignement.

6.3. Héparine non fractionnée et aspirine

Le tirofiban a été étudié en association avec l'héparine non fractionnée et l'aspirine dans trois grands essais cliniques impliquant 3948 patients. L'incidence des saignements est augmenté par rapport à l'administration de l'héparine non fractionnée seule.

Le temps de saignement est allongé lors de l'association.

7. Surdosage

En cas de surdosage, il existe un risque de saignements des muqueuses ou localisés aux sites de ponction du cathétérisme cardiaque. Le traitement dépend de l'état du patient. Si le traitement de l'hémorragie est nécessaire, la perfusion de tirofiban doit être arrêtée.

Des transfusions de sang et/ou de plaquettes peuvent également être envisagées. Le tirofiban peut être éliminé par hémodialyse.

DONNÉES PHARMACO-ÉCONOMIQUES (133)

Cf **2. Évaluation pharmaco-économique** pages 72-92.

EFFETS INDESIRABLES (109, 110, 113, 138)

- Les saignements constituent l'évènement indésirable lié au traitement le plus fréquemment signalé. D'après les critères TIMI, l'incidence des hémorragies majeures et mineures est respectivement de 1,4 % et de 10,5 %.

- Thrombocytopénie avec un taux plaquettaire inférieur à 90 000/ml dans 1,5 % des cas ; cette diminution est réversible après l'arrêt du traitement.

- Nausées (1,7 %).

- Fièvre (1,5 %).

- Céphalées (1,1 %).

2.4. Évaluation des Anti-glycoprotéines IIb/IIIa

Bilan des anti-glycoprotéine IIb/IIIa dans l'angioplastie de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q

Études cliniques :

Abciximab : CAPTURE, EPIC, EPILOG

Eptifibatide : IMPACT II

Tirofiban : RESTORE

Dans le cadre de l'angioplastie associée au traitement de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q, seul l'abciximab apporte un bénéfice substantiel à long terme.

La diminution des doses d'héparine non fractionnée a de plus permis de réduire le risque de saignement sévère.

Bilan des anti-glycoprotéine IIb/IIIa de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q sans angioplastie systémique

Études cliniques :

Eptifibatide : PURSUIT

Tirofiban : PRISM, PRISM-PLUS

L'évaluation de ces essais montre un effet favorable de cette classe thérapeutique lorsque ces médicaments sont associés au traitement aspirine + héparine non fractionnée.

Cependant, le traitement de référence dans cette indication est, actuellement, l'association aspirine + héparine de bas poids moléculaire ; l'intérêt des anti-glycoprotéine IIb/IIIa pour les patients traités par cette association reste à évaluer.

La sélection des patients à risque (sous-décalage du segment ST, marqueur biologique, notamment troponine positif, patients âgés, diabétiques ou coronariens aigus) permet d'identifier le groupe de patients qui tireront le plus grand bénéfice des anti-glycoprotéines IIb/IIIa.

Propriétés des inhibiteurs des récepteurs Gp IIb/IIIa plaquettaires

	Abciximab	Eptifibatide	Tirofiban
Poids moléculaire	50000	800	495
Constante de dissociation	haute	basse	basse
Spécificité pour le récepteur Gp IIb/IIIa	quelques réactions croisées	élevée	élevée
Nombres de molécules par récepteur	1,5	240-440	> 100
Demi-vie biologique	longue (plusieurs jours)	courte	courte
Durée de l'effet	prolongée après arrêt de la perfusion	liée à la durée de la perfusion	liée à la durée de la perfusion
Demi-vie plasmatique	30 minutes	2,5 heures	1,5 à 3 heures
Clairance	rein, rate	rein	rein
Relation effet/clairance	indépendante de la clairance	liée à la clairance	liée à la clairance

CONCLUSION

Malgré les progrès récents dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q, un certain nombre d'interrogations subsistent :

- comment limiter le phénomène de réactivation thrombotique (c'est-à-dire les récurrences ischémiques liées au rebond de la coagulation après l'arrêt du traitement par héparine) ?

- un traitement prolongé par héparine de bas poids moléculaire peut-il apporter une réponse à cette question ?

- quel est l'avenir des antithrombines directes ?

- quel est le bénéfice clinique des anti-glycoprotéines IIb/IIIa par rapport aux héparines de bas poids moléculaires ?

- les anti-glycoprotéines IIb/IIIa oraux qui ont une place pour une utilisation prolongée ou en relais d'un médicament intraveineux en post-procédure vont-ils enfin répondre aux espoirs des cliniciens ?

- quelle est la posologie optimale de l'ensemble de ces traitements ?

Un certain nombre de résultats attendus annoncent l'arrivée de nouveaux médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoires...) venant enrichir l'arsenal thérapeutique dans le traitement des syndromes coronariens aigus.

Abstract

NEWS TREATMENTS IN UNSTABLE ANGINA

The acute coronary syndromes regroup unstable angina and Q wave or non Q wave myocardial infarction. They result the most generally from an atheromatous plaque rupture. The platelet adhesion and aggregation are the first processes involved around the atheromatous plaque. Then an occlusive or a non occlusive thrombosis grows. The atheromatous plaque rupture is a sudden and unpredictable event.

The unstable angina is a complex disease which regroups several clinical pictures : the rest angina, the post-infarction angina, and the effort angina (initial angina pectoris and crescendo angina pectoris).

The clinical signs (chest pain, anginal pain), the biological disorders (creatinine-kinase and troponine blood levels), and the electrocardiographic signs (ST-segment modification) can lead to the diagnosis of unstable angina. The coronary angiography is a determining exam for the non medical treatment involving revascularisation.

The unstable angina treatment involves a coronary intensive care unit hospitalisation, an antiischemic treatment, an antithrombotic treatment and sometimes a revascularisation technic.

The antiischemic treatment regroups the nitrite and nitrate preparations (and the linsidomine), the betablockers, and the calcium channel blockers (verapamil, diltiazem).

The antithrombotic treatment regroups

- 1) the thrombolytic drugs,
- 2) the platelet inhibiting drugs (acetylsalicylic acid, ticlopidine, clopidogrel ; injectable antiglycoproteins II b/IIIa such as abciximab, eptifibatide and tirofiban),
- 3) the anticoagulants such as unfractionated heparin, low molecular weight heparins (LMWH), and hirudine.

The revascularisation technic uses the balloon angioplasty. The surgical revascularisation can be considered in case of multivessel coronary disease and of severe myocardial function disorders.

Three LMWH (enoxaparine, dalteparine and nadroparine) and three antiglycoproteins II b/III a (abciximab, eptifibatide and tirofiban) are particularly detailed in this article.

Key words : abciximab, dalteparine, enoxaparine, eptifibatide, myocardial infarction, nadroparine, tirofiban, unstable angina.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Aguirre F. Clinical predictors of bleeding complications in high risk angioplasty patients : results from EPIC study group (abstract). *Circulation* 1993 ; **88** (suppl I) : 6-11.
- 2 - Alton KB, Kosoglou T, Baker S et al. Disposition of C(14)-eptifibatide after intravenous administration to healthy men. *Clin Ther* 1998 ; **20** (2) : 307-23.
- 3 - Antman EM, Cohen C, Radley D et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non Q wave myocardial infarction. TIMI 11B-Essence meta-analysis. *Circulation* 1999 ; **100** : 1602-8.
- 4 - Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina / non-Q-wave myocardial infarction : results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999 ; **100** : 1593-1601.
- 5 - Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996 ; **335** (18) : 1342-9.
- 6 - Aubry P, Benamer H, Boccard A, Assayag O, Brochet E, Valère PE. Angor instable : physiopathologie, clinique et principes de traitement. *Presse Med* 1995 ; **24** : 1788-94.
- 7 - Balen RM, Marra CA, Zed PJ et al. Cost-effectiveness analysis of enoxaparin versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes : a canadian hospital perspective. *Pharmacoeconomics* 1999 ; **16** : 533-42.
- 8 - Balsano F, Rizzou P, Violi F et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990 ; **82** (1) : 17-26.
- 9 - Bang CJ, Riedel B, Talstad I et al. Interaction between heparin and acetylsalicylic acid on gastric mucosal and skin bleeding in humans. *Scand J Gastroenterol* 1992 ; **27** : 489-94.
- 10 - Bara L, Billaud E, Gramond G et al. Comparative pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (PK 10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Thromb Res* 1985 ; **39** : 631-636.
- 11 - Barradell LB, Buckley MM. Nadroparin calcium : a review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs* 1992 ; **44** : 858-88.
- 12 - Barrett JS, Murphy G, Peerlinck K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-383, a selective non peptide platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in healthy men. *Clin Pharm Ther* 1994 ; **56** : 378-88.
- 13 - Bendetowicz AV, Bara L et Samama MM. The inhibition of intrinsic prothrombinase and its generation by heparin and four derivatives in prothrombin poor plasma. *Thromb Res* 1990 ; **58** : 445-54.
- 14 - Berkowitz S, Harrington R, Rund M et al. Acute profound thrombocytopenia after c7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation* 1997 ; **95** : 753-68.
- 15 - Bernardi MM, Califf RM, Kleiman N et al. Lack of usefulness of prolonged bleeding times in predicting haemorrhagic events in patients receiving the 7E3 glycoprotein IIb/IIIa platelet antibody. *Am J Cardiol* 1993 ; **72** : 1121-5.
- 16 - Bertinchant JP, Larue C, Pernel I et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochemistry* 1996 ; **29** (6) : 587-94.
- 17 - Boneu B, Navarro C, Cambus JP et al. Pharmacodynamics and tolerance of two nadroparin formulations (10 250 and 20 500 anti-Xa UI/ml) delivered for 10 days at therapeutic dose. *Thromb Haemost* 1998 ; **79** : 338-341.
- 18 - Bonnet JL. Les prothèses endocoronaires. *Rev ADPH-SO* 1999 ; **24** (4) : 33-38.
- 19 - Boschat J. Angine de poitrine. *Rev Prat* 1999 ; **49** : 1215-25.
- 20 - Bratt G, Tornebohm E, Wildlund L et al. Low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) : pharmacokinetics after intravenous and subcutaneous administration in human volunteers. *Thromb Res* 1986 ; **42** : 613-20.
- 21 - Braunwald E, Jones RH, Mark DB et al. Diagnosis and managing unstable angina. *Circulation* 1994 ; **90** : 613-22.
- 22 - Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989 ; **80** : 410-5.
- 23 - Brunelli C, Spallaresa P, Rossentin P et al. Recognition and treatment of unstable angina. *Drugs* 1996 ; **52** (2) : 196-208.
- 24 - Buckley LL et Sorkin EM. Enoxaparin : a review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs* 1992 ; **44** : 465-97.
- 25 - CAPTURE investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997 ; **349** : 1429-1435.
- 26 - Chanu B. Inhibiteurs des récepteurs Gp IIb/IIIa plaquettaires. *Arch Mal Cœur* 1999 ; **92** : 893-902.
- 27 - Charo IF, Scarborough RM, DuMee CP et al. Pharmacodynamics of the Gp IIb/IIIa antagonist Integrilin(TM) : phase I clinical studies in normal healthy volunteers (abstract). *Circulation* 1992 ; **86** (suppl I) : I-260.
- 28 - Cherchia SL. Current therapeutic strategies in unstable angina. *Eur Heart J* 1999 ; (suppl N) : N2-N6.
- 29 - Christiansen HM, Lassen MR, Borris LC et al. Biologic tolerance of two different low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1991 ; **17** : 450-4.

- 30 - Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997 ; **337** (7) : 447-452.
- 31 - Cohen M, Theroux P, Weber S et al. Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 1999 ; **71** : 273-81.
- 32 - Coutre S, Leung L. Novel antithrombotic therapeutics targeted against platelet glycoprotein IIb/IIIa. *Ann Rev Med* 1995 ; **46** : 257-65.
- 33 - Cziraky MJ, Spindler SA. Low molecular weight heparins in the treatment of deep vein thrombosis. *Clin Pharm* 1993 ; **12** : 892-9.
- 34 - Delonca J, Giraud T, Beaufile P et al. Comparative efficacy of the intravenous administration of linsidomine, a direct nitric oxide donor, and isosorbide dinitrate in severe unstable angina. *Eur Heart J* 1997 ; **18** : 1300-6.
- 35 - Demers C. ESSENCE trial results : breaking new ground. *Can J Cardiol* 1998 ; **14** (suppl E) : 15E-19E.
- 36 - Dunn CJ, Foster RH. Abciximab : a pharmacoeconomic review of its use in percutaneous coronary revascularisation. *Pharmacoeconomics* 1999 ; **16** (6) : 711-41.
- 37 - Dunn CJ, Sorkin EM. Daltéparine sodique. Revue de la pharmacologie et de l'utilisation clinique de la daltéparine sodique dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique. *Drugs* 1996 ; **52** (2) : 276-305.
- 38 - EPIC investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994 ; **330** : 956-61.
- 39 - EPIC investigators. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis : results at six months. *Lancet* 1994 ; **343** : 881-886.
- 40 - EPIC investigators. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; **30** (1) : 149-56.
- 41 - EPILOG investigators. Platelet glycoprotein GpIIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997 ; **336** : 1689-96.
- 42 - EPISTENT investigators. Randomised placebo controlled and balloon angioplasty controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998 ; **352** : 87-92.
- 43 - Ferguson JJ , Zaqqa M. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. Current concepts and future directions. *Drugs* 1999 ; **58** (6) : 965-82.
- 44 - Fishman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994 ; **331** : 496-501.
- 45 - FRAXIS study group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or a non-Q wave myocardial infarction : FRAXiparine in Ischaemic Syndrome. *Eur Heart J* 1999 ; **20** : 1553-62.
- 46 - Freedman MD, Leese P, Prasad R et al. An evaluation of the biological response to fraxiparine, (a low molecular weight heparin) in the healthy individual. *J Clin Pharmacol* 1990 ; **30** : 720-7.
- 47 - FRISC study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996 ; **347** : 561-8.
- 48 - FRISC II investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease : FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999 ; **354** : 701-7.
- 49 - Frishman WH, Burns B, Atac B et al. Novel antiplatelet therapies for treatment of patient with ischemic heart disease : inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor. *Am Heart J* 1995 ; **130** : 877-92.
- 50 - Frydman AM, Bara L, Le Roux Y et al. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparin, a low molecular weight heparin, in humans given single subcutaneous doses of 20 to 80 mg. *J Clin Pharmacol* 1988 ; **28** : 609-18.
- 51 - Genetta TB, Mauro VF. Abciximab : a new antiaggregant used in angioplasty. *Ann Pharmacother* 1996 ; **30** : 251-7.
- 52 - Gibson CM, Goel M, Cohen DJ et al. Six months angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; **32** (1) : 28-34.
- 53 - Girolami B, Prandoni P, Rossi L et al. Transaminase elevation in patients treated with unfractionated heparin or low molecular weight heparin for venous thrombolism. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1998 ; **4** : 126-8.
- 54 - Golbel EJ, Hautvast RW, Van Gilst WH et al. Randomized double blind trial of intravenous diltiazem versus trinitrate for unstable angina pectoris. *Lancet* 1995 ; **346** : 1653-1657.
- 55 - Gokhan Cin V, Gok H, Kaptanoglu B. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *Intern J Cardiol* 1996 ; **53** (3) : 237-44.
- 56 - Goklaney AK, Murphy JD, Hillegass Jr WB et al. Abciximab therapy in percutaneous intervention : economic issues in the United States. *Am Heart J* 1998 ; **135** : S90-S97.

- 57 - Gold HK, Gimple LW, Yasuda T et al. Pharmacodynamic study of F(ab)(2) fragments of murine monoclonal antibody 7E3 directed against human platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients with unstable angina pectoris. *J Clin Invest* 1990 ; **86** : 651-9.
- 58 - Goldschmidt-Clermont PJ, Schumman SP, Bray PF et al. Refining the treatment of women with unstable angina - a randomized, double blind, comparative safety and efficacy evaluation of Integrilin(TM) versus aspirin in the management of unstable angina. *Clin Cardiol* 1996 ; **19** : 869-74.
- 59 - Goudable C, Savin S, Houin G et al. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fraxiparine®) in various stages of chronic renal failure. *Nephron* 1991 ; **59** : 543-5.
- 60 - Gruberg L, Dangas G et Leon MB. Coronary artery stents : appropriate use of adjunctive pharmacotherapy to prevent stent thrombosis. *Drugs & Aging* 1999 ; **15** (5) : 341-8.
- 61 - Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; **26** : 313-8.
- 62 - GUSTO II investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996 ; **335** : 775-82.
- 63 - Haïat R, Leroy G. Angor instable. Thérapeutique cardiovasculaire. Lecture transversale des grands essais cliniques. Editions Frison-Roche 1999 : 133-55.
- 64 - Hamm CW. New perspectives in the treatment of unstable angina. *Herz* 1996 ; **21** (1) 37-43.
- 65 - Hamm CW. Progress in the diagnosis of unstable angina and perspectives for treatment. *Eur Heart J* 1998 ; **19** (suppl) : N48-N50.
- 66 - Harem CW. Risk stratifying acute coronary syndromes : gradient of risk and benefit. *Am Heart J* 1999 ; **138** (1 II) : S6-S11.
- 67 - Harenberg J, Wurzner B, Zimmermann R et al. Bioavailability and antagonization of the low molecular weight heparin CY 216 in man. *Thromb Res* 1986 ; **44** : 549-54.
- 68 - Heeschen C, Hamm CW. Difficulties with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Lancet* 2000 ; **355** : 330-1.
- 69 - Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina : an overview. *Br J Med* 1989 ; **299** : 1187-92.
- 70 - Henderson RA, Brown R. The costs of routine eptifibatide use in acute coronary syndromes in western Europe : an economic substudy of the pursuit trial. *Eur Heart J* 1999 ; **1** (suppl N) : 35-41.
- 71 - HINT research group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit : a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986 ; **56** : 400-13.
- 72 - Hirulog Angioplasty Study Investigators. Treatment with bivalirudin (hirulog) as compared with heparin during angioplasty for unstable or postinfarction angina. *N Engl J Med* 1995 ; **333** : 764-9.
- 73 - Hossman V. Cardio-specific cardiac troponin I and T - A useful marker in patients with unstable angina ? *Klinikartz* 1999 ; **28** (8) : 230-4.
- 74 - IMPACT investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous intervention : IMPACT II. *Lancet* 1997 ; **349** : 1422-8.
- 75 - Kamat SG, Turner NA, Konstantopoulos K et al. Effects of Integrilin(TM) on platelet function in flow models of arterial thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997 ; **29** : 156-163.
- 76 - Karsch KR. Clinical and economic impact of Gp IIb/IIIa inhibitors in the management of acute coronary syndromes. *Eur Hosp Pharm* 1999 ; **5** (suppl 1) : S16-S19.
- 77 - Kereiakes D, Esell J, Abbottsmith C et al. Abciximab-associated profound thrombocytopenia : therapy with immunoglobulin and platelet transfusion. *Am J Cardiol* 1996 ; **78** : 1161-3.
- 78 - Kereiakes DJ, kleiman NS, Ambrose J et al. Randomized, double blind, placebo controlled dose ranging study of tirofiban (MK-383) platelet IIb/IIIa blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; **27** : 536-42.
- 79 - Kleiman NS, Ohman EM, Califf RM et al. Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 fab after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; **22** : 381-389.
- 80 - Klein W, Buchwald A, Hillis SE et al. Comparison of low-weight-heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997 ; **96** : 61-8.
- 81 - Kong DF et Califf RM. Glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in non-ST elevation acute coronary syndromes and percutaneous revascularisation. *Drugs* 1999 ; **58** (4) : 609-20.
- 82 - Levine M, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996 ; **334** : 677-81.

- 83 - Lewis HD, Davis J, Archibald D et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of veterans administration cooperative study. *N Engl J* 1983 ; **309** (7) : 396-403.
- 84 - Leyvraz BF, Bachmann F, Hock J et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement : randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Br Heart J* 1991 ; **303** : 543-8.
- 85 - Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L. Noninvasive risk stratification in unstable coronary artery disease : exercise test and biochemical markers. *Am J Cardiol* 1997 ; **80** (5A) : 40E-44E.
- 86 - Liuzzo G, Bajssucci LM, Gallimore JR et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994 ; **331** : 417-24.
- 87 - Liuzzo G, Bajssucci LM, Gallimore JR et al. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; **34** (6) : 1696-703.
- 88 - Lockner D, Bratt G, Tornebohm E et al. Pharmacokinetics of intravenously and subcutaneously administered Fragmin in healthy volunteers. *Haemostasis* 1986 ; **16** (suppl 2) : 8-10.
- 89 - Mac Isaac AI, Thomas JD, Topol EJ. Toward the quiescent coronary plaque. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; **22** : 1228-41.
- 90 - Madan M, Berkowitz SD, Tchong JE. Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade. *Circulation* 1998 ; **98** : 2629-35.
- 91 - Mark D. When innovative therapies make economic analysis of enoxaparin versus unfractionated heparin in the ESSENCE trial - a overview. Efficacy and safety of subcutaneous in non-Q-wave coronary events. *Can J Cardiol* 1998 ; **14** (suppl E) : 24E-27E.
- 92 - Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD et al. Economic assessment of a low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients : results for the ESSENCE randomized trial. *Circulation* 1998 ; **97** : 1702-7.
- 93 - Mark DB, Harrington RA, Lincoff AM et al. Cost effectiveness of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with eptifibatide in patients with non ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2000 ; **101** : 366-71.
- 94 - Mark DM, Talley JD, Topol EJ et al. Economic assessment of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition for prevention of ischemic complications of high risk coronary angioplasty. *Circulation* 1996 ; **94** : 629-35.
- 95 - Marzocchi A, Piovaccari G, Marrozini C et al. Results of coronary stenting for unstable versus angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997 ; **79** : 1314-8.
- 96 - Maseri A, Sanna T. The role of plaque fissures in unstable angina : fact or fiction. *Eur Heart J* 1998 ; **19** (suppl K) : K2-K4.
- 97 - Mc Clellan KJ et Goa KL. Tirofiban : a review of its use in acute coronary syndromes. *Drugs* 1998 ; **56** (6) : 1067-80.
- 98 - Montalescot G, Philippe F. La thrombose coronaire et ses traitements. Editions John Libbey 1998 : 87-132.
- 99 - Morrow DA, Rifai N, Antman EM et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes : A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; **31** (7) : 1460-5.
- 100 - Ninet J, Bachet PH, Prandoni P et al. A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis : a collaborative european multicenter study. *Thromb Haemost* 1991 ; **65** : 251-6.
- 101 - Oler A, Whooley MA, Oler J et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. *JAMA* 1996 ; **276** : 811-5.
- 102 - Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation : a randomised trial. *Lancet* 1999 ; **353** : 429-38.
- 103 - Ottani F, Galvani M, Ferrini D et al. Direct comparison of early elevations of cardiac troponin T and I in patients with clinical unstable angina. *Am Heart J* 1999 ; **137** (2) : 284-91.
- 104 - Peerlinck K, De Lepeleire I, Goldberg M et al. MK-383 (L-700,462), a selective non peptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation* 1993 ; **88** : 1512-7.
- 105 - Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Setembrini P et al. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low molecular weight heparin CY 216 : a multicentre, double blind, randomised, controlled, clinical trial versus placebo (STEP). *Int Surg* 1989 ; **74** : 205-10.
- 106 - Phillips DR et Scarborough RM. Clinical pharmacology of eptifibatide. *Am J Cardiol* 1997 ; **80** (4A) : 11B-20B.
- 107 - Pocock SJ, Henderson RA, Richards AF et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995 ; **346** : 1184-9.
- 108 - Pieper JA. Clinical trials of Gp IIb/IIIa inhibitors in the treatment of unstable angina and non Q wave MI. *EHP* 1999 ; **5** (suppl 1) : S10-S15.
- 109 - PRISM-PLUS study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl*

- J Med 1998 ; **338** (21) : 1488-97.
- 110 - PRISM study investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998 ; **338** (21) : 1498-505.
- 111 - PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 436-43.
- 112 - Rebuszi AG, Quranta G, Liuzzo G et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988 ; **82** (6) : 715-9.
- 113 - RESTORE investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty *Circulation* 1997 ; **96** (5) : 1445-53.
- 114 - RISC group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990 ; **336** : 827-30.
- 115 - Schulman SP, Goldschmidt-Clermont PJ, Topol E et al. Effects of integrilin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. A randomized multicenter trial. *Circulation* 1996 ; **94** : 2083-9.
- 116 - Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994 ; **331** : 496-501.
- 117 - Simonneau G, Bergman JF, Kher A et al. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fragmin®) in young and elderly subjects. *Thromb Res* 1992 ; **66** : 603-7.
- 118 - Simoons ML, Jan de Boer M, Van den Brand MJ et al. Randomized trial of a Gp IIb/IIIa platelet receptor blocker in refractory unstable angina. *Circulation* 1994 ; **89** : 596-603.
- 119 - Spaulding C, Cador R, Ounnoughene Z, Bes Hamda K, Weber S. Physiopathologie de l'angor instable. *Arch Mal Cœur* 1996 ; **89** (V) : 11-14.
- 120 - Stinger KA. The evolving role of platelet glycoprotein inhibitors in the management of acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother* 1999 ; **33** : 712-22.
- 121 - Tcheng JE, Harrington RA, Kottke-Marchant K et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of platelet integrin glycoprotein IIb/IIIa blocker Integrilin(TM) in elective coronary intervention. *Circulation* 1995 ; **91** : 2151-7.
- 122 - Tcheng JE. Platelet integrin glycoprotein GP IIb/IIIa inhibitors : opportunities and challenges. *J Invasive Cardiol* 1996 ; **8** (suppl B) : 8B-14B.
- 123 - Theroux P, Lindon RM. Unstable angina : Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Curr Probl Cardiol* 1993 ; **18** : 159-231.
- 124 - Theroux P, Furster V. Acute coronary syndromes : unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998 ; **97** : 1195-1206.
- 125 - Thery C, Simonneau G, Meyer G et al. Randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin CY 216 (Fraxiparine®) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism : a dose ranging study. *Circulation* 1992 ; **85** : 1380-9.
- 126 - TIMI11A trial investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina : results of TIMI11A. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; **29** (7) : 1474-82.
- 127 - TIMI-IIIb investigators. Effects of tissue plasminogen activator and comparison of early invasive and conservative strategies in unstable and non Q wave infarction. *Circulation* 1994 ; **89** : 159-231.
- 128 - Topol E. Patient stratification and its predictive value for cardiac events. *Eur Heart J*. 1998 ; **19** (suppl K) : K5-K7.
- 129 - Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, the EPIC investigators. Long term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin b3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997 ; **278** : 479-84.
- 130 - Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Arveiler D et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the world health organisation MONICA project. Registration procedures, events rates, and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994 ; **90** : 583-612.
- 131 - Veteran Affairs non Q Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) study. *N Engl J Med* 1998 ; **338** : 1785-92.
- 132- Vorchheimer DA. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease. *JAMA* 1999 ; **281** : 1407-14.
- 133 - Weintraub WS, Culler S, Boccuzzi SJ et al. Economic impact of Gp IIb/IIIa blockade after high-risk angioplasty : results from the RESTORE trial. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; **34** : 1061-6.
- 134 - Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997 ; **337** : 688-98.
- 135 - Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Store P. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 2000 ; **342** : 101-14.
- 136 - Yusuf S. Overview of results randomised clinical trials in heart disease. Unstable angina, heart failure. *JAMA* 1988 ; **260** : 2253-63.
- 137 - Zed PJ, Tisdale JE et Borzak S. Low molecular weight heparins in the management of acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 1999 ; **159** : 1849-57.

NOUVEAUX TRAITEMENTS DANS L'ANGOR INSTABLE

2. Évaluation pharmaco-économique

Samuel Limat*, Marie-Christine Woronoff-Lemsi* et la participation du comité de rédaction

* Service Pharmacie - CHU Besançon - Bld Fleming, Besançon

INTRODUCTION

La diminution du taux de décès par maladie cardiovasculaire s'observe dans presque tous les pays et est d'autant plus marquée que l'incidence de la maladie est grande (6).

Ce recul de la mortalité est probablement lié aux préventions primaire et secondaire, ainsi qu'aux progrès majeurs réalisés dans ce domaine.

Il n'en demeure pas moins que la pathologie coronarienne représente actuellement une part très importante des dépenses de santé en Amérique du Nord et en Europe (3, 23). Cette place est liée à la fois à une incidence croissante dans les pays industrialisés, et au développement de nouvelles thérapeutiques, généralement très onéreuses (7, 17).

Au cours de ces dix dernières années, le recours à l'angioplastie et la pose de stents se sont largement développés.

En parallèle, de nouveaux médicaments ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans différents syndromes coronariens. Les stratégies de prise en charge de l'angor instable ont évolué de façon significative.

Ces avancées thérapeutiques récentes sont à l'origine d'une large réflexion médico-économique.

Si ces innovations ont incontestablement un intérêt médical, la plupart des auteurs s'accorde à reconnaître que le bénéfice obtenu doit être confronté aux dépenses supplémentaires engendrées (17).

De nombreuses études ou mises au point économiques ont ainsi été publiées au cours de ces dernières années dans le domaine de l'angioplastie coronarienne (1, 8, 9, 10).

De même, une analyse pharmaco-économique est réalisée dans les syndromes coronariens aigus, en parallèle de la plupart des études thérapeutiques de phase III récentes. Seuls les coûts directs sont pris en compte.

Généralement, ces analyses sont réalisées avec un point de vue hospitalier.

Ce chapitre présente et analyse les résultats des études concernant les inhibiteurs de la GP IIb-IIIa et les héparines de bas poids moléculaire.

HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE VERSUS HÉPARINE NON FRACTIONNÉE

■ Analyses coût-conséquences

réalisées dans le cadre de l'étude ESSENCE

L'étude ESSENCE compare l'héparine non fractionnée (HNF) à une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) - l'énoxaparine - (plus aspirine dans les 2 groupes) dans l'angor instable et l'infarctus sans onde Q.

Elle inclut 3 171 patients américains et européens (176 centres).

Elle met en évidence une réduction significative du critère de jugement composite (décès, re-infarctus du myocarde ou angor récurrent) à 14 jours (16,6 *versus* 19,8 %) et à 30 jours (19,8 *versus* 23,3 %) dans le groupe énoxaparine. Le taux d'hémorragies majeures est quasiment identique dans les deux groupes (6,5 *versus* 7 %).

Trois analyses économiques distinctes reposent sur les résultats de cette étude (4, 11, 18). Elles comparent toutes les coûts directs engendrés par les deux stratégies dans les 30 premiers jours. Il s'agit donc également d'études coût-conséquences, ne reliant pas directement l'efficacité du traitement aux coûts engendrés.

Les paramètres économiques étudiés sont identiques pour les 3 analyses : hospitalisation, traitements médicamenteux, prise en charge des hémorragies majeures et nécessité de thérapeutiques invasives (angiographie, angioplastie ou pontage coronarien).

En revanche, ces analyses sont réalisées dans des systèmes de santé et selon des méthodologies différents.

Mark réalise une analyse sur la sous-population américaine de l'étude (n = 923) (18). Les coûts sont directement recueillis dans le dossier médical pour 655 patients, et modélisés à partir de ces premiers résultats (régression linéaire) pour les autres. Classiquement, les "guidelines" recommandent de réaliser l'analyse économique en retenant l'option dite "conservatrice" qui favorise le traitement de référence par rapport à l'innovation thérapeutique étudiée.

Dans cette optique, pour avantager le groupe HNF, les coûts en personnel (soignant pour l'administration des médicaments, et de laboratoire pour les examens biologiques) sont exclus.

À 30 jours, le coût total par patient est en faveur de l'énoxaparine (- 1 172 \$; 13 185 *versus* 14 357 \$), malgré un coût médicamenteux initial supérieur (+ 75 \$ par patient). Cette différence est liée à une réduction du recours à des gestes invasifs et de la durée d'hospitalisation totale (- 0,5 jour par patient) obtenue avec l'énoxaparine.

Lorsque les prix unitaires états-uniens sont appliqués à l'ensemble de la cohorte, le coût moyen évité par l'énoxaparine est de 690 \$ (15 270 *versus* 15 960 \$). Sur 200 ré-échantillonnages (technique du bootstrap), le résultat reste en faveur de l'énoxaparine dans 94 % des cas (77 % > 500 \$, 58 % > 1 000 \$).

Une seconde analyse économique est réalisée à partir des résultats observés sur l'ensemble des patients inclus, selon le système de santé canadien (4).

Les coûts sont modélisés à partir des résultats cliniques (efficacité et tolérance) obtenus sur l'ensemble de la cohorte. Des prix unitaires canadiens (médicaments et interventions) sont utilisés.

À 30 jours, le coût par patient est inférieur de 44 \$Cn dans le groupe énoxaparine (848 *versus* 892 \$Cn). Chaque événement évité (1 tous les 29 patients traités) se traduit par une économie estimée à 1 276 \$Cn. L'analyse de sensibilité uni- et multivariée, faisant varier les probabilités cliniques et les prix unitaires, traduit un manque de robustesse de ces résultats (- 435 à + 256 \$Cn par patient traité par énoxaparine).

Le travail français étudie plusieurs approches différentes, en analysant à la fois l'ensemble de la cohorte de l'étude ou uniquement la cohorte française et en étudiant plusieurs paramètres cliniques (les interventions dont les taux diffèrent significativement entre les deux groupes ou uniquement l'hospitalisation) (11). Des prix moyens unitaires selon le type d'établissements (publics ou privés) sont utilisés. A 30 jours, l'énoxaparine permet une réduction du coût global par patient allant de 1 014 à 9 983 francs, selon la cohorte et la méthode utilisée. Une variation des coûts unitaires (minimum et maximum) met en évidence un gain de 542 à 12 020 francs par patient grâce à l'HBPM.

■ Discussion - Conclusion

Les résultats de ces trois études sont particulièrement représentatifs des difficultés et des limites d'une généralisation de résultats économiques (voire cliniques) d'un système de santé à un autre.

Tous ces résultats, obtenus avec des méthodologies et dans des systèmes de santé différents, vont cependant dans le même sens et sont en faveur de l'énoxaparine. Il s'agit de la situation la plus simple, et idéale, dans le domaine de l'évaluation économique. Une stratégie dominante, plus efficace et moins coûteuse, se dégage des études. Le profil économique de l'énoxaparine dans l'angor instable apparaît optimal.

Il est cependant regrettable que les essais conduits avec d'autres HBPM dans cette pathologie n'aient pas fait l'objet d'une analyse économique en parallèle.

INHIBITEURS DE LA GLYCOPROTÉINE IIb-IIIa

L'intérêt thérapeutique des inhibiteurs de la GP IIb-IIIa est de réduire l'incidence des complications ischémiques dues à la prise en charge des syndromes coronariens aigus.

Le surcoût lié à leur prescription pourrait ainsi être compensé par un moindre recours à des techniques invasives de seconde intention, en particulier l'angioplastie transluminale ou le pontage coronarien (22).

La plupart des analyses économiques, réalisées dans le cadre des essais thérapeutiques, tente de vérifier cette hypothèse. Les coûts inhérents à chaque stratégie ne sont pas directement reliés à l'efficacité.

Ces analyses confrontent simplement les coûts engendrés aux coûts éventuellement évités par l'utilisation d'inhibiteurs de la GP IIb-IIIa. Il s'agit donc d'études coût-conséquences, présentées dans un premier temps. La seule analyse coût-efficacité *stricto sensu* actuellement publiée est abordée dans la référence 19.

■ Études coût-conséquences

1. Abciximab

Deux grandes études randomisées évaluant l'efficacité de l'abciximab lors d'un acte invasif à haut risque font l'objet d'une analyse pharmaco-économique secondaire (14, 20, 21). Elles ne se limitent pas à des patients présentant un angor instable.

1.1. L'étude EPIC

L'étude EPIC (n = 2099, États-Unis) compare l'abciximab (deux schémas d'administration) associé à l'HNF et à l'aspirine au traitement conventionnel (HNF + aspirine).

L'étude économique inclut 2 038 patients ; elle prend en compte les coûts d'hospitalisation et médicaux (stratégies de revascularisation, complications, diagnostic et visites) (20).

Pour la phase initiale (7 premiers jours), les auteurs rapportent un surcoût par patient de 1 550 \$ (13 434 *versus* 14 984 \$) dans le groupe abciximab. Les bénéfices économiques attendus, liés aux réductions significatives des taux d'angioplastie (0,7 *versus* 3,6 %) et de pontage coronarien (2,4 *versus* 3,6 %), sont contrebalancés par un taux très supérieur d'accidents hémorragiques (14 *versus* 7 %) observé avec l'abciximab. La durée moyenne d'hospitalisation est d'ailleurs supérieure dans ce groupe (6,4 *versus* 5,9 jours).

Durant les six mois suivant la prise en charge, le coût du suivi est en faveur de l'abciximab (- 1 270 \$ par patient ; 3 332 *versus* 4 602 \$). Ce bénéfice est lié aux réductions significatives du taux d'accidents ischémiques secondaires (27 *versus* 35 %), de la nécessité de revascularisation (15,6 *versus* 19,9 %), et de la fréquence d'hospitalisation (24 *versus* 31 %). Au total (phase initiale et suivi sur 6 mois), le surcoût par patient est de 293 \$ dans le groupe abciximab.

1.2. L'étude EPILOG

L'étude EPILOG (n = 2 792, États-Unis) compare 3 schémas initiaux : abciximab-faibles doses d'HNF, abciximab-dose standard d'HNF et HNF seule.

L'association abciximab-faible dose d'HNF est la plus efficace à 30 jours (réduction du critère composite de 11,7 à 5,2 %), comparée au *placebo*. Entre ces deux groupes, le surcoût par patient recevant de l'abciximab est 615 \$ (9 632 *versus* 10 247 \$) (14, 21).

Contrairement à l'étude EPIC, aucun bénéfice clinique supplémentaire, et par conséquent économique, n'est observé avec l'abciximab durant le suivi à 6 mois. Le coût est d'ailleurs supérieur dans le bras abciximab (4 230 *versus* 3 577 \$). Le coût global par patient est par conséquent supérieur (+ 1 200 \$) pour l'ensemble (à 30 jours et suivi à 6 mois). Il est difficile de rapprocher les résultats de ces deux études, l'utilisation des stents s'étant largement développée entre 1992 et 1995 (21).

2. Eptifibatide

2.1. L'étude PURSUIT

L'étude PURSUIT (n = 10 948) compare l'eptifibatide à un *placebo* (aspirine plus HNF dans les 2 bras) dans l'angor instable et l'infarctus sans onde Q. Une analyse économique a été réalisée sur la cohorte européenne (n = 3 697) de l'étude (15). Seule la période d'hospitalisation initiale est étudiée. Des prix unitaires retrouvés pour chaque pays (hospitalisation, examens, transfusions, angioplastie...) sont utilisés pour les patients correspondant.

L'étude tient compte du recours à l'artériographie coronaire (pratique rare, intermédiaire ou fréquente), variable d'un pays à l'autre, ce qui peut biaiser les résultats économiques.

Sur cette cohorte, l'eptifibatide permet de réduire les recours à l'artériographie coronaire (57,3 *versus* 59,8 %), l'angioplastie transluminale (23,3 *versus* 25,9 %), la pose d'un stent (9,8 *versus* 12 %) et un pontage (11,8 *versus* 13,4 %). Pour l'hospitalisation initiale, le surcoût moyen par patient dans le groupe eptifibatide est de 341 euros. D'un pays à un autre, ce surcoût varie entre 122 et 425 euros. En fonction du type de recours à l'angiographie, il varie entre 329 et 488 euros.

3. Tirofiban

3.1. L'étude RESTORE

Une analyse a été réalisée dans le cadre de l'étude RESTORE (n = 2 197, dont 1 381 patients atteints d'angor instable) : tirofiban *versus placebo* après angioplastie coronaire (25). L'analyse économique inclut 1 920 patients américains : les coûts sont directement recueillis pour 820 patients (30 sites), puis modélisés pour les autres (régression linéaire à partir des résultats obtenus sur les patients précités).

À 30 jours, le coût global par patient (coût initial plus coût des événements intercurrents) est légèrement supérieur dans le groupe tirofiban (10 717 *versus* 10 914 \$) sur les 820 patients initiaux. Après modélisation (n = 1 920), le coût global est quasiment identique dans les deux groupes (12 402 *versus* 12 446 \$ par patient).

3.2. L'étude PRISM PLUS

L'essai PRISM PLUS n'inclut que des patients présentant un angor instable ou un infarctus sans onde Q (n = 1 570). Il compare deux stratégies thérapeutiques de traitement initial : aspirine-HNF avec ou sans tirofiban.

Une modélisation économique est réalisée à partir des résultats cliniques (24). Un questionnaire est proposé à six cliniciens suisses (hôpitaux différents) à propos de la prise en charge (traitement conservateur, angioplastie ou pontage coronarien) des complications ischémiques (ischémie réfractaire ou infarctus du myocarde), ainsi que sur la durée et le type d'hospitalisation induits par ces complications. Seule la période des 7 premiers jours est étudiée, sur une cohorte fictive de 100 patients.

Les résultats sont en faveur du groupe tirofiban (- 549 FCh ; 3 745 *versus* 4 294 FCh). Ce coût évité est lié directement à la prévention par le tirofiban de 3,4 ischémies réfractaires et 3,1 infarctus du myocarde pour 100 patients traités. L'analyse de sensibilité montre une différence entre les deux groupes variant de - 1 934 à + 320 FCh par patient.

■ Analyse coût-efficacité

1. Étude EPIC

À partir des résultats cliniques de l'étude EPIC, plusieurs équipes proposent un ratio coût-efficacité en utilisant les prix unitaires en vigueur dans différents pays (13).

Les résultats sont présentés en unité monétaire par événement ischémique évité (à 6 mois ou 1 an).

Ces études sont relativement hétérogènes, et la méthodologie est souvent peu précise. À titre indicatif, le ratio varie en fonction des études entre 5 et 10 000 \$ par accident ischémique évité.

2. Étude PURSUIT

Dans le cadre de l'étude PURSUIT, Mark développe une réelle étude coût-efficacité (19). Cette étude inclut au total 10 948 patients (28 pays, 726 hôpitaux).

Elle compare deux stratégies de prise en charge de l'angor instable ou de l'infarctus sans onde Q : aspirine-HNF plus ou moins eptifibatide. Le critère de jugement à 30 jours est classique (décès de toute cause ou infarctus non fatal).

L'analyse économique n'est réalisée que sur la cohorte américaine (3 522 patients).

Elle fait appel à 4 modèles différents (analyses multivariées). Les deux premiers sont issus directement de l'étude PURSUIT : survie à 6 mois (modèle de Cox) et survenue d'infarctus dans les 30 premiers jours (régression logistique). Les deux autres sont élaborés à partir d'une base de données américaine (Duke University) : espérance de vie à long terme chez les survivants à 6 mois (modèle de Cox sur 8 169 patients), et impact sur la survie à long terme d'un infarctus non fatal dans les 30 premiers jours (modèle de Cox sur 3 234 patients).

La "fusion" de ces 4 modèles permet d'aborder la survie à long terme des patients américains inclus dans l'étude PURSUIT, en fonction du traitement initial (eptifibatide ou non), mais également des cofacteurs de mortalité (âge, sexe, tabagisme, hypercholestérolémie, HTA, diabète, historique d'infarctus et/ou d'angioplastie...).

En parallèle, les coûts observés avec les deux stratégies au cours de 6 premiers mois sont analysés : coûts hors médicaments identiques dans les deux groupes (environ 18 500 \$) ; surcoût par patient lié à l'eptifibatide évalué à 1 220 \$. Le choix d'un critère d'efficacité à long terme justifie une actualisation des coûts (3 % par an).

Après l'événement de référence, l'espérance de vie est de 15,85 années dans le groupe placebo contre 15,96 années dans le groupe eptifibatide, soit 11 années de vie gagnées pour 100 patients traités.

Le rapport coût-efficacité est de 16 491 \$ par année de vie gagnée.

Une analyse de sensibilité très élaborée est réalisée sur ces résultats primaires.

Elle fait varier plusieurs paramètres décisifs : efficacité de l'eptifibatide observée sur l'ensemble de la cohorte (et non sur les seuls patients états-unis), définition de l'infarctus, pondération des conséquences à long terme en fonction de la gravité de l'infarctus (CK > 5 N ou 10 > N), taux d'actualisation (0 %, 5 %, 7 %), coût de l'eptifibatide. Le coût par année de vie gagnée fluctue entre 10 954 et 33 619 \$.

La technique dite du «bootstrap» est également appliquée. Le ratio-coût-efficacité s'élève à 25 325 \$ par année de vie gagnée dans la situation la plus défavorable.

Enfin, l'utilité est abordée dans cette étude, par la méthode de la révélation des préférences (interrogatoire à 6 mois ; technique du «time trade-off»). La différence en terme de qualité de vie est minime entre les 2 groupes (69,5 versus 70,3 sur une échelle allant de 0 à 100). Le coût par année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie est alors estimé à 19 693 \$ avec l'eptifibatide.

■ Discussion - Conclusion

Ces différentes analyses économiques sont généralement bien construites, et répondent à la plupart, sinon à tous les critères importants d'une étude pharmaco-économique (27).

Néanmoins, des limites importantes doivent être soulignées.

- Peu d'entre elles n'incluent que des patients traités pour angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q. Il est donc délicat de tirer des conclusions définitives à propos de ces pathologies isolées.

- De plus, toutes ces études sont issues d'essais thérapeutiques randomisés. Cela permet de limiter certains biais et de réaliser les analyses sur de très importantes cohortes. En revanche, les événements secondaires et les coûts observés ne sont sans doute que très partiellement représentatifs de la pratique courante (2). Ainsi, si la sélection des patients, le contrôle des thérapeutiques associées et une surveillance particulière sont indispensables pour obtenir des conclusions cliniques solides, elles constituent paradoxalement autant de biais dans l'interprétation des résultats économiques (12).

Malgré une réduction significative des événements cardiovasculaires, et par conséquent des coûts secondaires à la prise en charge initiale, l'utilisation des inhibiteurs de la GP IIb-IIIa reste en général à l'origine d'un surcoût par patient à court (7 jours) et moyen terme (30 jours ou 6 mois). A moyen terme, il varie selon les études entre 200 et 1 200 \$.

Dans les analyses limitées à l'angor instable ou l'infarctus sans onde Q, le surcoût par patient se situe plutôt entre 200 et 400 \$ (15, 25), et est même nul dans une étude (24). Bien que ces résultats soient relativement hétérogènes, le surcoût observé par patient peut paraître acceptable, compte tenu de l'intérêt clinique des inhibiteurs de la GP IIb-IIIa.

Une approche " coût-efficacité ", intégrant un critère d'évaluation à long terme, est toutefois plus informative pour ce type de thérapeutiques (17).

La seule étude disponible est réalisée à partir de l'étude PURSUIT (19).

Elle met en évidence, après modélisation, un bénéfice de 11 années de vie gagnées pour 100 patients traités par eptifibatide. Le ratio coût-efficacité s'élève à 16 500 \$ par année de vie gagnée ; il fluctue entre 10 000 et 30 000 \$ avec l'analyse de sensibilité. Même s'il n'existe pas de seuil de décision universel et si la fixation même de ce seuil est controversée, ce ratio est considéré comme acceptable aux USA (17).

Le fait que le critère de jugement principal (la survie à long terme) soit modélisé à partir de données strictement américaines constitue cependant une limite incontestable aux résultats de cette étude. Rien ne prouve en effet qu'ils soient extrapolables en l'état à d'autres pays...

En conclusion, ces différentes études tendent à mettre en évidence un " profil médico-économique " intéressant pour les inhibiteurs de la GP IIb-IIIa dans l'angor instable (5). Cela devra toutefois impérativement être confirmé par des analyses plus pragmatiques, représentatives de la pratique quotidienne, et ciblées dans l'angor instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q (2, 17).

L'intégration de mesures de qualité de vie permettra d'affiner ces premières conclusions (26).

L'enjeu principal de ces études sera de déterminer le ou les sous-groupe(s) de patients (à haut risque ?) correspondant à un ratio coût-efficacité ou coût-utilité optimal des inhibiteurs de la GP IIb-IIIa (5, 16, 17).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Adele C, Vaitkus P, Wells S, Zehnacker J. Cost advantages of an ad hoc angioplasty strategy. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; **31** (2) : 321-5.
- 2 - Anderson K, Bala M, Weisman H. Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapies. An industry perspective on health economics studies. *Am Heart J* 1999 ; **137** (5) : 129-32.
- 3 - Andersson F, Kartman B. The cost of angina pectoris in Sweden. *Pharmacoeconomics* 1995 ; **8** (3) : 233-44.
- 4 - Balen R, Marra C, Zed P, Cohen M, Frighetto L. Cost-effectiveness analysis of enoxaparin versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. A Canadian Hospital Perspective. *Pharmacoeconomics* 1999 ; **16** (5) : 533-42.
- 5 - Bell D. Analysis of number to treat and cost of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in percutaneous coronary interventions and acute coronary syndromes. *Pharmacotherapy* 1999 ; **19** (9) : 1086-93.
- 6 - Bosch J. Angine de poitrine. Epidémiologie, étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement. *Rev Prat* 1999 ; **49** : 1215-25.
- 7 - Brunelli C, Spallarossa P, Pasdera P, Bezante G, Zorzet F, Rossettin P. Treatment aspect of unstable angina. Costs and payments for DRG. *Cardiologia* 1998 ; **43** (1) : 67-75.
- 8 - Cleland J, Walker A. Is medical treatment for angina the most cost-effective option ? *Eur Heart J* 1997 ; **18** (suppl B) : 35-42.
- 9 - Colombo A. Different benefits, different risks, equal cost. *Eur Heart J* 1999 ; **20** (21) : 1531-2.
- 10 - Conti C. Unstable angina : cost of conservative and invasive strategies using TIMI3 B as a model. *Clin Cardiol* 1995 ; **18** (4) : 187-8.
- 11 - Detournay B, Huet X, Fagnani F, Montalescot G. Évaluation économique de l'énoxaparine versus héparine non fractionnée dans l'angor instable : une analyse française de l'essai ESSENCE. *Pharmacoeconomics* juin 2000, 17 (sous presse).
- 12 - Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. 2e édition. Traduction de MO Carrère. Paris, Ed Economica, 1998.
- 13 - Dunn C, Foster R. Abciximab. A pharmacoeconomic review of its use in percutaneous coronary revascularisation. *Pharmacoeconomics* 1999 ; **16** (6) : 711-41.
- 14 - Goklaney A, Murphy J, Hillegass W. Abciximab therapy in percutaneous intervention: economic issues in the United States. *Eur Heart J* 1998 ; **19** (suppl D) : 52-8.

- 15 - Henderson R, Brown R. The costs of routine eptifibatide use in acute coronary syndromes in Western Europe : an economic substudy of the PURSUIT trial. *Eur Heart J* 1999 ; **1** (suppl N) : 35-41.
- 16 - Hillegass W, Newman A, Raco D. Economic issues in glycoprotein IIb/IIIa receptor therapy. *Am Heart J* 1999 ; **138** (2) : 24-32.
- 17 - Klein W. Cost-effective treatment of acute coronary syndromes-IIb or not IIb ? *Eur Heart J* 1999 ; **20** (17) : 1217-9.
- 18 - Mark D, Cowper P, Berkowitz S et al. Economic assessment of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) versus unfractionned heparin in acute coronary syndrome patients : results from the ESSENCE randomized trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave coronary events (unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction). *Circulation* 1998 ; **97** (17) : 1702-7.
- 19 - Mark D, Harrington R, Lincoff A et al. Cost-effectiveness of platelet glycoprotein IIb-IIIa inhibition with eptifibatide in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2000 ; **101** (4) : 366-71.
- 20 - Mark D, Talley J, Topol E et al. Economic assessment of platelet glycoprotein IIb-IIIa inhibition for prevention of ischemic complications of high risk coronary angioplasty. *Circulation* 1996 ; **94** : 629-35.
- 21 - Mark D, Tracey S. Use of abciximab : comparative economic data. *Am Heart J* 1999 ; **137** (5) : 123-25s.
- 22 - Mc Elwee N, Johnson E. Potential economic impact of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in improving outcomes of patients with acute ischemic coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997 ; **80** (4A) : 39B-43B.
- 23 - Russel M, Huse D, Drowns S, Hamel E, Hartz S. Direct medical costs of coronary artery disease in the United States. *Am J Cardiol* 1998 ; **81** (9) : 1110-5.
- 24 - Szucs T, Meyer B, Kiowski W. Economic assessment of tirofiban in the management of acute coronary syndromes in the hospital setting. An analysis based on the PRISM PLUS trial. *Eur Heart J* 1999 ; **20** : 1253-60.
- 25 - Weintraub W, Culler S, Boccuzzi S, Cook J, Kosinski A, Cohen D. Economic impact of GP IIb-IIIa blockade after high-risk angioplasty. Results from the RESTORE trial. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; **34** (4) : 1061-6.
- 26 - Weintraub W, Culler S, Kosinski A et al. Economics, health-related quality of life, and cost-effectiveness methods for the TACTICS (Treat Angina with Agrastat [tirofiban] and Determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy)- TIMI 18 trial. *Am J Cardiol* 1999 ; **83** : 317-22.
- 27 - Woronoff-Lemsi MC, Limat S, Husson MC. Approche pharmaco-économique. Evaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de réflexions. *Dossier du CNHIM* 2000 ; **20** (1) : 51.

Tableau : Analyse des études selon la grille de Drummond (16).

Références	Point de vue	Type d'étude	Comparative	Origine des données
Mark (20)	Non précisé : implicitement l'hôpital	Coût - conséquences	Aspirine + HNF ± abciximab	Étude EPIC (ensemble de la cohorte)
Mark (21) Goklaney (14)	Non précisé : implicitement l'hôpital	Coût - conséquences	HNF 2 posologies ± abciximab	Étude EPILOG (ensemble de la cohorte)
Weintraub (25)	Société (mais limité à des coûts hospitaliers)	Coût - conséquences	Tirofiban <i>versus</i> <i>placebo</i>	Étude RESTORE (cohorte US) modélisation partielle
Szucs (24)	Hôpital	Coût - conséquences	Aspirine + HNF ± tirofiban	Étude PRISM PLUS modélisation totale des coûts à partir des résultats et basée sur un questionnaire
Henderson (15)	Hôpital	Coût - conséquences	Eptifibatide <i>versus</i> <i>placebo</i>	Étude PURSUIT (cohorte Européenne)

Coûts pris en compte	Critère d'efficacité	Résultats (ratio)	Analyse de sensibilité	Commentaires du CNHIM
Coûts directs : - hospitalisation - médicaments - complications hémorragiques - complications cardio-vasculaires*	Non directement relié aux coûts abciximab	A 6 mois : surcoût par patient de 293 \$ dans le groupe abciximab	Non	- Études ne se limitant pas à l'angor instable et à l'IDM sans onde Q. - Résultats non reliés directement à l'efficacité et non confrontés à une analyse de sensibilité. - Les résultats approchent le surcoût réel par patient, mais manquent de robustesse.
Coûts directs : - hospitalisation - médicaments - complications hémorragiques - complications cardio-vasculaires*	Non directement relié aux coûts	À 6 mois : surcoût par patient de 1 200\$ dans le groupe abciximab	Non	- Etudes ne se limitant pas à l'angor instable et à l'IDM sans onde Q. - Résultats non reliés directement à l'efficacité et non confrontés à une analyse de sensibilité. - Les résultats approchent le surcoût réel par patient, mais manquent de robustesse.
Coûts directs : - hospitalisation - médicaments - complications hémorragiques - complications cardio-vasculaires*	Non directement relié aux coûts	À 30 jours : coûts identiques dans les 2 groupes	Non	- Études ne se limitant pas à l'angor instable et à l'IDM sans onde Q. - Résultats non reliés directement à l'efficacité et non confrontés à une analyse de sensibilité. - Les résultats approchent le surcoût réel par patient, mais manquent de robustesse.
Coûts directs : - hospitalisation - médicaments - complications hémorragiques - complications cardio-vasculaires*	Non directement relié aux coûts	À 7 jours : coût par patient inférieur 549 FCh pour le tirofiban	Non	- Études limitées à l'angor instable et à l'IDM sans onde Q. - Résultats intéressants, plus informatifs que les précédents, bien que non reliés directement à l'efficacité. - Limite : seuls les coûts et les événements observés lors des 7 premiers jours sont étudiés.
Coûts directs : - hospitalisation - médicaments - complications hémorragiques - complications cardio-vasculaires*	Non directement relié aux coûts	À 7 jours : coût par patient de 341 euros	Oui - analyse/pays - analyse/recours à l'artériographie	- Études limitées à l'angor instable et à l'IDM sans onde Q. - Résultats intéressants, plus informatifs que les précédents, bien que non reliés directement à l'efficacité. - Limite : seuls les coûts et les événements observés lors des 7 premiers jours sont étudiés.

* angiographie, angioplastie, pontage coronarien

Tableau : Analyse des études selon la grille de Drummond (16).

Références	Point de vue	Type d'étude	Comparative	Origine des données
Mark (19)	Société (mais limité à des coûts hospitaliers)	Coût - efficacité Coût - utilité	Eptifibatide <i>versus</i> <i>placebo</i>	Étude PURSUIT (cohorte US)
Mark (18)	Hôpital	Coût - conséquences	HNF <i>versus</i> énoxaparine	Étude ESSENCE (cohorte US)
Balen (4)	Hôpital	Coût - conséquences	HNF <i>versus</i> énoxaparine	Étude ESSENCE (modélisation à partir des résultats observés sur l'ensemble de la cohorte)
Detournay (11)	Hôpital	Coût - conséquences	HNF <i>versus</i> énoxaparine	Étude ESSENCE Deux analyses : 1- Modélisation à partir des résultats observés sur l'ensemble de la cohorte 2- cohorte française

Coûts pris en compte	Critère d'efficacité	Résultats (ratio)	Analyse de sensibilité	Commentaires du CNHIM
Coûts directs : - hospitalisation - médicaments - complications hémorragiques - complications cardio-vasculaires*	Survie à long terme, ajustée sur la qualité de vie dans un second temps	16 500 \$ / année de vie gagnée avec un traitement par eptifibatide 19 700 \$ / QALY	Oui - probabilités cliniques - définition de l'IDM - gravité de l'IDM - taux d'actualisation - échantillonnage (bootstrap)	La seule étude à relier l'efficacité à long terme (survie) et la qualité de vie aux coûts : approche sans doute optimale. Modélisation de la survie basée uniquement sur des données US : problème de généralisation des résultats.
Coûts directs : - hospitalisation - médicaments - complications hémorragiques - Complications cardio-vasculaires*	Non directement relié aux coûts	À 30 jours : 1 172\$ par patient en faveur du groupe HBPM	Oui - coûts unitaires - échantillonnage (bootstrap)	- Résultats très robustes en terme d'aide à la décision : . systèmes de santé différents, . analyses de sensibilité. - L'approche coût-conséquence est dans ce cas adaptée (meilleure efficacité et coûts réduits).
Coûts directs : - hospitalisation - médicaments - complications hémorragiques - complications cardio-vasculaires*	Non directement relié aux coûts	À 30 jours : 44 \$Cn par patient en faveur du groupe HBPM	Oui - probabilités cliniques - coûts unitaires	- Résultats très robustes en terme d'aide à la décision : . systèmes de santé différents, . analyses de sensibilité. - L'approche coût-conséquence est dans ce cas adaptée (meilleure efficacité et coûts réduits).
Coûts directs : - hospitalisation - médicaments - complications hémorragiques - complications cardio-vasculaires*	Non directement relié aux coûts	À 30 jours : -1 014 à -9 983 frs par patient en faveur du groupe HBPM	Oui coûts unitaires	- Résultats très robustes en terme d'aide à la décision : . systèmes de santé différents, . analyses de sensibilité. - L'approche coût-conséquence est dans ce cas adaptée (meilleure efficacité et coûts réduits).

* angiographie, angioplastie, pontage coronarien

GLOSSAIRE ANGOR

■ Actualisation (discounting)

L'actualisation exprime la préférence pour le présent ou, selon le vieil adage, l'idée qu'un "tiens vaut mieux que deux tu l'auras".

Si les conséquences d'une stratégie ne sont pas immédiates mais étalées dans le temps, il faudra actualiser pour pouvoir comparer au présent. En pratique, les taux d'actualisation les plus utilisés sont, actuellement, 3 % ou 5 % par an.

■ Etude coût-conséquence (cost-consequence analysis)

Méthodes d'évaluation économique consistant à relier les coûts d'une stratégie médicale à ses conséquences.

Il s'agit d'un terme général qui s'applique aux différents types d'analyses (coût-efficacité, coût-utilité, etc...) mais il est souvent utilisé quand les résultats ne sont pas directement exprimés en ratio, de type coût par événement évité.

■ Modèle de Cox (Cox proportional hazard model)

Modèle statistique multivarié prenant en compte simultanément plusieurs facteurs significatifs et indépendants pour expliquer la survie.

■ Régression linéaire (linear regression model)

Modèle statistique multivarié prenant en compte simultanément plusieurs facteurs significatifs et indépendants pour expliquer un facteur quantitatif.

■ Régression logistique (logistic regression model)

Modèle statistique multivarié prenant en compte simultanément plusieurs facteurs significatifs et indépendants pour expliquer un facteur qualitatif.

■ Technique du Bootstrap (Bootstrap)

Technique de rééchantillonnage aléatoire au sein de la cohorte initiale étudiée.

De façon générale, elle permet de tester la robustesse des résultats obtenus. En particulier dans le domaine de l'évaluation économique, elle est préconisée par M Drummond pour calculer l'intervalle de confiance d'un ratio coût-efficacité.

Elle consiste à réaliser de multiples échantillonnages aléatoires et successifs au sein de la cohorte.

■ Time-trade-off (marchandage temps)

Il conduit à exprimer le nombre d'années de survie dans un état de qualité de vie donnée, que les individus sont prêts à échanger contre un certain nombre d'années de vie en parfaite santé (ou de qualité supérieure).

Cette méthode de révélation de la préférence du patient pour tel ou tel état de santé s'appuie sur des interrogatoires directs des patients.

Elle fait partie des techniques utilisées pour les analyses coût-utilité.