

PREMIERES UTILISATIONS DES HBPM EN CARDIOLOGIE

M.M. Samama, I. Elalamy

Service d'Hématologie Biologique (Pr N. Casadevall)

HOTEL-DIEU - PARIS

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont supplanté l'héparine non fractionnée (HNF) dans de nombreuses indications en pathologie veineuse. Cette évolution est liée à la commodité d'emploi, la plus grande prédictibilité de leur réponse biologique et leur meilleure biodisponibilité. Les HBPM ont en effet l'avantage de moins se lier aux protéines plasmatiques que l'HNF.

Plus récemment, les HBPM ont fait l'objet d'études randomisées en cardiologie, en particulier dans l'angor instable. L'aspirine est constamment associée à ce traitement chez tous les patients.

- Une étude a comparé la Daltéparine à un placebo et l'efficacité de cette HBPM a été clairement démontrée.

Plusieurs études ont ensuite comparé une HBPM à l'HNF :

- Les critères d'inclusion étaient bien définis : angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q. Les critères de jugement ont été la survenue d'un infarctus, le recours à une intervention ou le décès. L'efficacité et la tolérance étaient évaluées aussi bien sur le court terme (quelques jours, moins de 8 jours) que sur le plus long terme (plusieurs semaines, 3 à 12 semaines).

Une demi-douzaine d'études à la méthodologie très bien contrôlée incluant plus de 17.000 patients ont été réalisées. Elles ont été sélectionnées tout récemment dans une méta-analyse qui rassemble également la bibliographie complète de ces essais (1).

L'énoxaparine, la daltéparine, la nadroparine et la clivarine ont été ainsi étudiées ces 5 dernières années, de 1995 à 2000. Un critère de jugement composite décès et/ou infarctus du myocarde, reprise des crises angineuses et/ou recours à une revascularisation en urgence a été retenu.

Dans une première étape, une étude sur une petite série de patients et deux importantes études ont démontré l'efficacité de la nadroparine et de la daltéparine en utilisant un placebo ou l'absence de traitement chez les patients sous aspirine à la phase aiguë de leur maladie. Dans une seconde étape, les HBPM ont été comparées à l'HNF tandis qu'un petit nombre d'études explorant l'intérêt éventuel d'une prolongation du traitement par une HBPM ont été effectuées (2,3).

L'énoxaparine a fait la preuve d'une supériorité significative sur l'HNF contrairement aux autres HBPM (étude ESSENCE) (in 1). Cet avantage a été observé aussi bien à la phase aiguë

que subaiguë de la maladie coronaire. Les raisons de ce meilleur résultat par rapport à ceux obtenus avec les autres HBPM dans la même indication ont fait l'objet d'un grand débat. Une hypothèse invoquée était l'importance du rapport anti-Xa/anti-IIa plus élevé pour l'énoxaparine que pour la daltéparine. Cette constatation confortait les partisans de la théorie selon laquelle les HBPM sont différentes pharmacodynamiquement et chimiquement l'une de l'autre et qu'elles ne seraient donc pas interchangeables.

Toutefois, il est possible selon les auteurs de cette méta-analyse que la différence de comportement de l'énoxaparine soit le fruit du hasard ou le résultat d'une méthodologie de l'étude un peu différente (1).

Dans cette étude, le bénéfice est maintenu longtemps après l'arrêt du traitement puisqu'il persiste un an environ après la dernière administration d'HBPM.

Dans le dernier essai publié, réalisé avec la daltéparine à la dose de 120 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures, l'HBPM a permis de différer le recours à un traitement invasif angioplastique et la mise en place d'un stent permettant ainsi la réalisation du geste en cardiologie interventionnelle dans de meilleures conditions (3).

Au total, il ne fait pas de doute que l'HNF ou l'HBPM est indiquée à la phase aiguë de l'angor instable et/ou de l'infarctus du myocarde sans onde Q. En revanche, la supériorité des HBPM sur l'HNF n'est pas universellement admise. Les meilleurs résultats ont été obtenus seulement avec Lovenox. Le risque hémorragique est comparable pour les deux variétés d'héparine. Les traitements prolongés au delà d'une semaine sont associés à un risque hémorragique significatif, les accidents hémorragiques majeurs étant plus nombreux chez les malades traités que dans le groupe placebo.

Enfin, à l'occasion de l'étude TIMI 11A qui a utilisé deux concentrations différentes de Lovenox une relation étroite significative entre l'activité anti-Xa et la posologie d'une part, et le risque hémorragique, d'autre part, a été mise en évidence. Les accidents hémorragiques ont été plus nombreux chez les patients ayant des taux d'anti-Xa les plus élevés et ceci aussi bien pour les hémorragies provoquées aux points d'injection que pour les hémorragies spontanées (4).

Le tableau suivant résume les résultats des nombreuses études des HBPM en cardiologie dans l'angor instable et l'infarctus sans onde Q.

Une autre indication en cardiologie des HBPM concerne leur utilisation au décours du remplacement valvulaire mécanique. Une étude pilote de Montalescot et al. suggère que les doses à utiliser sont de l'ordre de 100 U anti-Xa/kg toutes les 12 heures. Cette étude mérite certainement d'être confirmée (5).

	Résultat global
Principales études des HBPM dans l'angor instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q	
- Etudes à la phase aiguë versus placebo ou absence de traitement - 2 études, 1639 patients	Positif

- Etudes au long cours HBPM versus placebo ou absence de traitement -

5 études, 12171 patients

- Etudes au long cours versus placebo -

5 études, 12099 patients

Supériorité ou égalité

Absence d'avantage

Une autre indication qui retient également l'attention des cardiologues est la fibrillation auriculaire chez le sujet âgé chez lequel beaucoup de praticiens redoutent les accidents hémorragiques associés à la prise d'une antivitamine K. Les études en cours devraient permettre d'apporter une réponse à ce problème quotidien.

REFERENCES

1. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg J, Yusuf S. Unfractionated heparin and low molecular weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation : a meta-analysis. *The Lancet* 2000, 355, 1936-1942
2. The FRAX.I.S. 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 non-Q wave myocardial infarction : FRAX.I.S (Fraxiparine in Ischaemic Syndrome).
European Heart Journal 1999, 20, 1553-1562
3. Fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease (FIRSC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease : FRISC II prospective randomised multicentre study. *The Lancet* 1999, 354, 708-715
4. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink JLM, Salein D, de Luna AB, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmureur J, Braunwald E, for the TIMI-11B investigators. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999, 100, 1593-1601
5. Montalescot G, Polle V, Collet JP, Leprince P, Bellanger A, Gandjbakhch I, Thomas D. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000, 101, 1083-1086