|  |  |
| --- | --- |
| **eptifibatide**   | **PHARMACODYNAMIE**  |

Classe pharmacothérapeutique : agent antithrombotique (inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue) ; code ATC : B01AC16.

***Mécanisme d'action :***

L'eptifibatide, heptapeptide cyclique de synthèse contenant six acides aminés, dont un résidu cystéine amide et un résidu mercaptopropionyl (désamino cystéinyl), est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire appartenant à la classe des produits type RGD (arginine-glycine-aspartate).

L'eptifibatide inhibe de façon réversible l'agrégation plaquettaire en prévenant la liaison du fibrinogène, du facteur de Willebrand et des autres ligands d'adhésion aux récepteurs de la glycoprotéine GP IIb/IIIa.

***Effets pharmacodynamiques :***

L'eptifibatide inhibe l'agrégation plaquettaire de façon dose et concentration-dépendantes comme cela a été démontré lors du test ex vivo d'agrégation plaquettaire mettant en jeu l'adénosine diphosphate (ADP) et d'autres agonistes inducteurs de l'agrégation plaquettaire. L'effet de l'eptifibatide est observé immédiatement après l'administration d'un bolus intraveineux de 180 µg/kg. Ce schéma posologique, lorsqu'il est suivi par une perfusion continue de 2,0 µg/kg/min, entraîne chez plus de 80 % des patients une inhibition > 80 % de l'agrégation plaquettaire ex vivo induite par l'ADP, pour des concentrations physiologiques en calcium.

L'inhibition plaquettaire était rapidement réversible, avec un retour à la normale de la fonction plaquettaire (> 50 % d'agrégation plaquettaire) 4 heures après l'arrêt de la perfusion continue de 2,0 µg/kg/min. Les mesures d'agrégation plaquettaire, induite ex vivo par l'ADP pour des concentrations physiologiques en calcium (anticoagulant D-phénylalanyl-L-prolyl-L-arginine chlorométhylcétone), chez les patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q, ont montré une inhibition concentration-dépendante avec une Cl50 (50 % de concentration inhibitrice) d'environ 550 ng/ml et une Cl80 (80 % de concentration inhibitrice) d'environ 1100 ng/ml.

Les données concernant l'inhibition plaquettaire chez les patients insuffisants rénaux sont limitées.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-50 ml/min), une inhibition de 100 % était atteinte 24 heures après l'administration de 2 microgrammes/kg/min.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), une inhibition de 80 % a été atteinte, 24 heures après l'administration de 1 microgramme/kg/min, chez plus de 80 % des patients.

***Efficacité et tolérance cliniques :***

*Étude PURSUIT :*

L'étude clinique pivot dans l'angor instable (AI)/infarctus du myocarde sans onde Q (IDMSOQ) était PURSUIT. Cette étude en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, a impliqué 726 centres, 27 pays et 10 948 patients présentant un AI ou un IDMSOQ. Les patients pouvaient être inclus seulement s'ils avaient une ischémie cardiaque au repos (>= 10 minutes) dans les 24 heures précédentes et avaient :

* soit des changements du segment ST : dépression de ST > 0,5 mm de moins de 30 minutes ou augmentation persistante de ST > 0,5 mm ne nécessitant pas de traitement par reperfusion ou par agents thrombolytiques, inversion de l'onde T (> 1 mm) ;
* soit une élévation des enzymes CK-MB.

Les patients étaient randomisés soit sous placebo, soit sous eptifibatide avec un bolus de 180 µg/kg suivi d'une perfusion de 2,0 µg/kg/min (180/2,0), ou sous eptifibatide avec un bolus de 180 µg/kg suivi d'une perfusion de 1,3 µg/kg/min (180/1,3).

La perfusion a été poursuivie jusqu'à la sortie de l'hôpital, jusqu'au pontage aortocoronarien (PAC) ou jusqu'à 72 heures, en fonction de l'événement survenant le premier. Si une ICP était réalisée, la perfusion de l'eptifibatide était poursuivie pendant 24 heures après la procédure, ce qui correspondait à une durée de perfusion de 96 heures.

Le bras 180/1,3 a été arrêté après une analyse intermédiaire, comme cela était spécifié dans le protocole, lorsqu'il est apparu que les deux bras de traitement actif présentaient une incidence similaire en matière de saignement.

Les patients étaient surveillés selon les standards de traitement habituels du site investigateur ; les fréquences des angiographies, ICP et du PAC différaient par conséquent largement d'un site à l'autre et d'un pays à l'autre. Parmi les patients inclus dans PURSUIT, 13 % ont eu une ICP au cours de la perfusion de l'eptifibatide, parmi lesquels environ 50 % ont reçu un stent intracoronaire ; 87 % ont été surveillés médicalement (sans ICP au cours de la perfusion de l'eptifibatide).

La grande majorité des patients a reçu de l'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg une fois par jour). L'héparine non fractionnée était administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée selon le choix du médecin, le plus souvent sous forme d'un bolus intraveineux de 5000 U suivi par une perfusion continue de 1000 U/h. Un TCA de 50 à 70 secondes était recommandé. Un total de 1250 patients a subi une ICP dans les 72 heures suivant la randomisation, avec une administration intraveineuse d'héparine non fractionnée afin de maintenir un temps de coagulation activée (ACT) de 300 à 350 secondes.

Le premier critère d'évaluation de l'étude était le décès, quelle que soit la cause, ou tout nouvel infarctus du myocarde (IDM), évalué par un comité des événements cliniques (CEC) en aveugle, dans les 30 jours suivant la randomisation. Le composant IDM pouvait être défini comme un infarctus asymptomatique avec une élévation enzymatique des CK-MB ou une nouvelle onde Q.

Par comparaison au placebo, l'eptifibatide administré à la dose 180/2,0 a diminué de façon significative l'incidence des principaux événements d'évaluation (tableau 1 ci-dessous) : cela représente environ 15 événements évités pour 1000 patients traités.

|  |
| --- |
| Tableau 1 : Incidence décès/IDM évalué par le CEC (population « traitée et randomisée »)  |
| Temps  | Placebo  | Eptifibatide  | Valeur de p  |
| 30 jours  | 743/4 697 (15,8 %)  | 667/4 680 (14,3 %)  | 0,034\*  |

\*  Différence entre placebo et eptifibatide selon le test du chi2 de Pearson.

Les résultats du critère d'évaluation principal étaient essentiellement dus à la prévention de la survenue d'un infarctus du myocarde.

La diminution de l'incidence des principaux événements d'évaluation chez les patients recevant l'eptifibatide est apparue tôt au cours du traitement (dans les 72 à 96 heures) et cette diminution s'est maintenue pendant 6 mois, sans effet significatif sur la mortalité.

Les patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice du traitement par l'eptifibatide sont ceux ayant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 à 4 jours après la survenue de l'angor aigu.

Selon les données épidémiologiques, une incidence plus grande d'effets cardiovasculaires a été associée à certains indicateurs, par exemple :

* âge,
* fréquence cardiaque ou pression sanguine élevée,
* douleur cardiaque ischémique récurrente ou persistante,
* changements marqués de l'ECG (en particulier anomalies du segment ST),
* enzymes ou marqueurs cardiaques élevés (c'est-à-dire CK-MB, troponines),
* insuffisance cardiaque.

L'étude PURSUIT a été menée à une période où les standards de prise en charge des syndromes coronariens aigus étaient différents de ceux d'aujourd'hui en ce qui concerne l'utilisation des antagonistes du récepteur plaquettaire de l'ADP (P2Y12) et l'utilisation en routine des stents intracoronaires.

*Étude ESPRIT :*

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy) était une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo sur 2064 patients devant bénéficier d'une ICP non urgente avec pose d'un stent intracoronaire.

Tous les patients étaient pris en charge selon les standards habituels et étaient randomisés pour recevoir soit le placebo soit l'eptifibatide (2 bolus de 180 µg/kg et une perfusion continue jusqu'à la sortie de l'hôpital ou jusqu'à un maximum de 18-24 heures).

Le premier bolus et la perfusion étaient démarrés simultanément, immédiatement avant le début de la procédure d'ICP et suivis d'un second bolus 10 minutes après le premier. La perfusion était de 2,0 µg/kg/min pour les patients présentant un taux de créatinine sérique <= 175 µmol/l ou de 1,0 µg/kg/min pour ceux ayant des taux de créatinine sérique allant de > 175 µmol/l à 350 µmol/l.

Dans le bras eptifibatide, pratiquement tous les patients ont reçu de l'aspirine (99,7 %), et 98,1 % ont reçu une thiénopyridine (clopidogrel 95,4 %, ticlopidine 2,7 %). Le jour de l'ICP, avant la réalisation du geste, 53,2 % ont reçu une thiénopyridine (clopidogrel 52,7 %, ticlopidine 0,5 %), la plupart en dose de charge (bolus de 300 mg ou davantage). Le bras placebo était comparable (aspirine 99,7 %, clopidogrel 95,9 %, ticlopidine 2,6 %).

Durant l'étude ESPRIT, il a été utilisé un schéma simplifié du dosage d'héparine au cours de l'ICP qui consistait en un bolus initial de 60 unités/kg avec un objectif d'ATC de 200 à 300 secondes à atteindre pendant la procédure. Le critère principal de l'étude regroupait le décès, l'IDM, la nécessité d'une revascularisation en urgence du vaisseau coronarien cible et d'un recours à un traitement de sauvetage antithrombotique d'urgence par un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa dans les 48 heures suivant la randomisation.

Le diagnostic d'IDM était porté en fonction des valeurs de CK-MB du laboratoire centralisé. Pour conduire à ce diagnostic dans les 24 heures qui suivaient la procédure ICP, il fallait avoir obtenu au moins 2 valeurs de CK-MB >= 3 fois la limite supérieure de la normale ; dans ces conditions, une validation par le comité des événements cliniques (CEC) de l'étude n'était pas nécessaire. Un IDM pouvait également être rapporté après validation par le CEC du rapport d'un investigateur.

Les résultats du critère principal (critère composite quadruple regroupant décès, IDM, nécessité d'une revascularisation en urgence du vaisseau coronarien cible (RUVC) et recours à un traitement de secours antithrombotique d'urgence dans les 48 heures) ont montré une réduction relative de 37 % et une réduction absolue de 3,9 % dans le groupe eptifibatide (6,6 % d'événements versus 10,5 %, p = 0,0015). Les résultats du critère principal étaient principalement dus à la réduction de la survenue d'IDM enzymatique, identifiée comme étant l'apparition d'une élévation précoce des enzymes cardiaques après l'ICP (80 des 92 IDM dans le groupe placebo versus 47 des 56 IDM dans le groupe eptifibatide). La pertinence clinique de tels IDM enzymatiques est encore controversée.

Des résultats similaires ont également été obtenus pour les 2 critères secondaires évalués à 30 jours : un critère composite triple regroupant décès, IDM et nécessité d'une revascularisation en urgence du vaisseau coronarien cible, et le critère composite double plus robuste de décès et IDM.

La réduction de l'incidence de ces événements chez les patients recevant de l'eptifibatide est apparue tôt au cours du traitement. Il n'y a pas eu d'augmentation ultérieure de ce bénéfice, et ce jusqu'à 1 an.

*Prolongation du temps de saignement :*

L'administration de l'eptifibatide en bolus intraveineux ou en perfusion multiplie par 5 le temps de saignement. Cette augmentation est facilement réversible à l'arrêt de la perfusion avec un retour à la normale des temps de saignement dans les 6 (2 à 8) heures environ. Lorsqu'il est administré seul, l'eptifibatide n'exerce pas d'effet significatif sur le temps de Quick (TQ) ou sur le temps de céphaline activateur (TCA).

*Étude EARLY-ACS :*

EARLY-ACS (Early Clycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) était une étude évaluant la stratégie précoce de traitement par eptifibatide versus placebo (avec utilisation provisionnelle retardée d'eptifibatide en salle de cathétérisme), en association avec des traitements antithrombotiques (ASA, héparine non fractionnée [HNF], bivalirudine, fondaparinux ou héparines de bas poids moléculaire), chez les sujets présentant un risque élevé de syndrome coronarien aigu, sans sus-décalage du segment ST. Les patients devaient bénéficier d'une stratégie invasive pour une prise en charge supplémentaire, après avoir reçu le médicament à l'étude sur une période allant de 12 à 96 heures. Les patients ont pu être pris en charge médicalement, bénéficier d'une greffe de pontage aortocoronarien (PAC) ou bénéficier d'une intervention coronarienne percutanée (ICP). A la différence de la posologie approuvée au sein de l'Union Européenne, un double bolus (à 10 minutes d'intervalle) du médicament à l'étude a été utilisé préalablement à la perfusion dans cette étude.

Le traitement standard précoce par eptifibatide dans cette population de patients avec un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST à risque élevé, faisant l'objet d'un traitement optimal et pris en charge selon une stratégie invasive n'a pas entraîné de diminution statistiquement significative du critère composite principal d'évaluation regroupant taux de décès, IDM, revascularisation en urgence pour récidive ischémique et recours à un traitement de secours antithrombotique d'urgence dans les 96 heures, comparé à une stratégie provisionnelle retardée par eptifibatide (9,3 % pour les patients traités par une stratégie précoce par eptifibatide vs 10,0 % pour les patients traités par une stratégie provisionnelle retardée par eptifibatide) ; odds ratio = 0,920 ; IC 95 % = 0,802-1,055 ; p = 0,234). Les saignements sévères (classification GUSTO)/menaçant le pronostic vital, ont été peu fréquents et comparables dans les deux groupes de traitement (0,8 %). Des saignements modérés ou sévères (classification GUSTO)/menaçant le pronostic vital sont survenus significativement plus fréquemment dans le groupe avec traitement précoce par eptifibatide (7,4 % vs 5,0 % pour le traitement provisionnel retardé par eptifibatide ; p < 0,001). Des différences similaires ont été observées pour les hémorragies majeures selon les critères TIMI (118 [2,5 %] avec le traitement standard précoce vs 83 [1,8 %] avec stratégie provisionnelle retardée ; p = 0,016).

Aucun bénéfice statistiquement significatif n'a pu être démontré pour la stratégie standard précoce par eptifibatide dans le sous-groupe de patients pris en charge médicalement ou au cours des périodes de prise en charge médicale préalablement à l'ICP ou au PAC.

Dans une analyse post-hoc de l'étude clinique EARLY-ACS, l'évaluation du bénéfice/risque d'une réduction de la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée n'est pas concluante. Le pourcentage d'événement du critère principal était de 11,9 % chez les patients ayant reçu une dose réduite (1 microgramme/kg/min) vs 11,2 % chez les patients ayant reçu une dose standard (2 microgrammes/kg/min) lorsque l'eptifibatide était administré selon le traitement standard précoce (p = 0,81). Avec une administration provisionnelle retardée d'eptifibatide, le pourcentage d'événement était de 10 % vs 11,5 % chez les patients ayant respectivement reçu une dose réduite et une dose standard (p = 0,61). Des hémorragies majeures selon les critères TIMI sont survenues chez 2,7 % des patients ayant reçu une dose réduite (1 microgramme/kg/min) vs 4,2 % chez les patients ayant reçu la dose standard (2 microgrammes/kg/min) lorsque l'eptifibatide était administré selon le traitement standard précoce (p = 0,36). Avec une administration provisionnelle retardée d'eptifibatide, les événements majeurs selon les critères TIMI étaient de 1,4 % vs 2,0 % chez les patients ayant reçu respectivement une dose réduite et une dose standard (p = 0,54). Il n'a pas été observé de différences notables des taux de saignements sévères selon la classification GUSTO.