

**UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE
EN
PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 06/09/01

à Paris par Erika Fine

Née le 17/11/1971 à Grenoble (Isère)

**Caractéristiques cliniques et pronostic à court terme des patients
exclus des études randomisées ayant démontré la supériorité des
héparines de bas poids moléculaire par rapport à l'héparine non
fractionnée dans la prise en charge médicale de l'angor instable.**

PRESIDENT DE THESE : Pr. Thomas,

**LE CONSERVATEUR DE
LA BIBLIOTHEQUE
UNIVERSITAIRE**

DIRECTEUR DE THESE : Pr. Montalescot,

**Cachet de la bibliothèque
universitaire**

Résumé

Les grandes études randomisées ESSENCE et TIMI 11B ont montré la supériorité de l'énoxaparine sur l'héparine standard dans l'angor instable et l'IDM sans onde Q. Cependant, ces études ont exclu les patients qu'elles considéraient être à plus haut risque de saignement notamment les insuffisants rénaux et les insuffisants cardiaques. Le devenir de ces patients exclus n'est pas connu.

Nous avons étudié 516 patients consécutivement admis pour angor instable. Nous avons appelé « non exclus » ceux qui avaient les critères d'inclusion des grandes études (n = 339), et « exclus » ceux qui avaient au moins un critère d'exclusion (n = 177). Les deux groupes ont reçu le même traitement : aspirine 500 mg IV puis 75 à 250 mg/jour *per os* et l'énoxaparine 1 mg/kg/12 heures adaptée à la clairance de la créatinine, ainsi que les traitements anti-ischémiques habituels. Nous avons analysé le pronostic à court terme des patients en notant l'incidence des décès et/ou IDM pendant les 30 premiers jours et la tolérance du traitement en comparant le nombre d'hémorragies mineures et majeures dans les deux groupes. Nos résultats font apparaître que les exclus ont un profil de risque cardiovasculaire plus sévère que les non exclus : ils sont plus âgés que les non exclus, ont plus souvent des antécédents d'IDM et plus souvent un sous-décalage du segment ST. Il y a 3.3 fois plus de décès ou IDM à J30 et 3.2 fois plus de décès parmi les exclus que parmi les non exclus. En revanche, le nombre total d'hémorragies est comparable dans les deux groupes. Le principal résultat de cette étude est qu'on peut traiter par énoxaparine tous les patients hospitalisés pour angor instable même s'ils sont insuffisants rénaux ou cardiaques sans augmenter leur risque hémorragique.

Mots-clés : héparine de bas poids moléculaire ♦ énoxaparine ♦ angor instable.

Ce travail est dédié à :

Mon mari,

Anne-Cécile, Romain, et Thomas,

Mes parents.

Remerciements

Au **Pr. Thomas** pour son accueil bienveillant et chaleureux dans son Service de Cardiologie de la Pitié-Salpêtrière. Je le remercie de m'avoir montré le chemin de la prévention cardiovasculaire.

Au **Pr. Montalescot** pour m'avoir accompagnée tout au long de la réalisation de cette thèse et pour la qualité de son analyse. Sa contribution a été essentielle à l'aboutissement de ce projet.

Au **Pr. Komajda** qui m'a enseigné la rigueur de la pratique médicale dans son unité d'hospitalisation. Qu'il soit remercié pour sa grande gentillesse.

Au **Dr. Franck** qui me fait l'honneur de faire partie du Jury. Qu'il soit remercié pour ses précieux conseils en rythmologie.

Au **Dr. Collet** qui m'a initiée avec beaucoup de patience et de gentillesse à l'exploitation du registreUSIC. Qu'il soit remercié pour sa bienveillance amicale.

Au **Dr. Choussat** pour son aide soutenue tout au long de la préparation de cette thèse.

Au **Pr. Ankri** pour ses précieux conseils en hémobiologie.

A l'ensemble des personnels du Service de Cardiologie de la Pitié-Salpêtrière. **Que tous trouvent dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.**

1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

1. 1. La rupture de la plaque athéromateuse

L'angor instable est trois fois plus fréquent que l'infarctus du myocarde (IDM) et en l'absence de traitement, il conduit souvent à la nécrose myocardique et expose à la mort subite. Les traitements actuels permettent d'éviter cette évolution péjorative chez environ 90% des patients à 1 mois. Le mécanisme princeps, commun à l'angor instable et à l'IDM est la rupture d'une plaque d'athérome, qui conduit à la formation d'une thrombose coronaire (1). Les lésions susceptibles de se rompre sont généralement des sténoses excentrées modérées ou peu significatives. Les facteurs déclenchants de la rupture sont mal connus. Les hypothèses sont une brusque augmentation du stress pariétal secondaire à une poussée tensionnelle ou à un spasme, ou une hémorragie intra-plaque à partir de la néovascularisation induite par le développement de l'athérome. La conséquence de cette rupture est la formation d'un thrombus fibrino-plaquettaire le plus souvent non occlusif auquel s'associent des vasospasmes favorisés par l'activation plaquettaire et la thrombine. La réduction franche du débit coronaire provoque une ischémie myocardique. Le tableau clinique résultant dépend de l'importance du thrombus, des lésions sous endothéliales et de la collatéralité. L'IDM non-Q est à rattacher au cadre nosologique de l'angor instable mais s'accompagne alors d'une élévation des enzymes cardiaques : la troponine Ic ou les CPK-MB.

La compréhension des phénomènes physiopathologiques permet d'expliquer la stratégie thérapeutique. Le traitement initial de l'angor instable reste médicamenteux car il permet le plus souvent de prévenir les récurrences ischémiques précoces et peut préparer à une angioplastie coronaire. Le principal objectif de ce traitement est la neutralisation rapide de l'activation plaquettaire et des systèmes de la coagulation par des anti-agrégants plaquettaires et les anti-thrombotiques. Les autres traitements sont anti-ischémiques : les bêta-bloquants diminuent la morbi-mortalité des patients dans l'angor instable.

1. 2. Les limites du traitement conventionnel

L'aspirine prévient l'évolution vers l'IDM et réduit la mortalité d'origine cardiaque. Elle bloque une des voies d'activation plaquettaire, celle de la cyclo-oxygénase. L'étude de Théroix (2) chez 479 patients compare l'aspirine au placebo. Elle a montré une réduction de 40 % des IDM non mortels et de 42 % de la mortalité

d'origine cardiaque. L'étude RISC (3) a montré que l'aspirine comparée au placebo permettait de réduire le risque combiné de décès et d'IDM de 57 % à J5, de 69 % à J30 et de 64 % au troisième mois parmi 796 patients dans les 72 premières heures d'un angor instable ou d'un IDM non Q.

L'héparine non fractionnée (HNF) est composée de mucopolysaccharides acides d'origine naturelle dont le poids moléculaire est élevé : 5 à 30 kDa. L'héparine commerciale est extraite de la muqueuse intestinale de porc ou des poumons de bœufs. Une structure pentasaccharidique distribuée au hasard sur les chaînes d'héparine permet à l'héparine de se lier à l'antithrombine et d'exercer son action anti-coagulante. En effet l'héparine va se lier à un domaine spécifique de l'antithrombine par l'intermédiaire de cette séquence pentasaccharidique (4). Cela va modifier la conformation de l'antithrombine et permettre d'accélérer d'environ 1000 fois la vitesse d'inactivation des enzymes générées au cours de la cascade de la coagulation (*voir Figure 1 : schéma général de l'hémostase*). Dans la coagulation, les premières traces de thrombine générées catalysent sa propre formation avec une activation des plaquettes, des facteurs V, VIII, XI. Ainsi l'inactivation des premières traces de thrombine va considérablement ralentir la génération ultérieure de thrombine.

Au plan pharmacocinétique, la demi-vie de l'héparine varie avec la dose administrée. Elle est d'autant plus courte que la dose administrée est faible, et d'autant plus longue que la dose est élevée. Il n'y a donc pas de proportionnalité entre la dose délivrée et l'effet biologique résultant. L'héparine non fractionnée est essentiellement éliminée par un système cellulaire de clairance endothéliale et réticulo-endothéliale. Le rein intervient peu dans cette élimination. Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la réponse anticoagulante à une même dose d'héparine principalement en raison de la variation de la demi-vie de l'héparine et de ses liaisons non spécifiques à d'autres protéines que l'antithrombine. L'anticoagulation efficace est longue à obtenir et sa stabilité difficile à réaliser. La dose d'héparine doit donc être ajustée pour chaque malade. Parmi les effets indésirables, le risque hémorragique est le plus fréquent. Les accidents hémorragiques graves au cours d'un traitement par HNF surviennent dans 4 à 5 % des cas. Ils sont souvent favorisés par l'association à d'autres médicaments modifiant la crase sanguine (anti-vitamines K, anti-agrégants plaquettaires ou anti-

Figure 1: Schéma général de l'hémostase.

inflammatoires non stéroïdiens), le surdosage, l'âge, les déficits en facteurs de la coagulation, la chirurgie récente et les traumatismes tissulaires.

Le risque de thrombocytopénie à l'héparine est une complication redoutable. La thrombopénie peut apparaître précocément (J2-J5) elle est alors souvent transitoire (mécanisme toxique) et n'impose pas l'arrêt du traitement. Elle peut être sévère et plus tardive (J7-J9) et conduire à des accidents thrombotiques ou hémorragiques gravissimes (mécanisme immuno-allergique). C'est la raison pour laquelle il est nécessaire de la rechercher en surveillant 2 fois par semaine la numération plaquettaire. Elle doit également être surveillée par des tests biologiques très réguliers : le Temps de céphaline avec activateur (TCA) et l'héparinémie.

Les grands essais cliniques concernant l'héparine ont permis de mieux connaître son champ d'action mais aussi de faire apparaître ses limites. Théroix (2) a montré que l'héparine non fractionnée en intraveineux (IV) sans aspirine versus placebo permettait de diminuer l'incidence des angors réfractaires et de réduire l'évolution vers l'IDM. Dans cette étude la survenue d'un IDM est réduite de 75 % durant les 6 jours de traitement par héparine standard en IV à doses curatives. Dans ce travail l'aspirine à 325 mg/jour entraînait également une diminution de la survenue de l'IDM. La comparaison entre aspirine et héparine était plutôt en faveur d'une supériorité de l'héparine sans atteindre la significativité. Dans l'étude *RISC* (3) l'héparine IV débutée tardivement et en injections discontinues ne retrouve pas cet effet positif. **La combinaison héparine et aspirine est plus efficace que l'aspirine seule.** Mais le problème principal est celui du rebond du phénomène thrombotique à l'arrêt de la perfusion. Ce rebond n'apparaît réellement qu'en l'absence de traitement concomittant par l'aspirine (5). L'efficacité de l'association aspirine-héparine est démontrée dans la méta-analyse de Oler (6) regroupant 1356 patients et 6 essais dont l'étude Théroix, *RISC*, *ATACS*. L'association permet de réduire de 33% le risque d'IDM ou de décès par rapport à l'aspirine seule. Le risque d'hémorragies majeures est alors multiplié par 3 soit un taux de 1.5 % tout à fait comparable à celui des grandes études.

Néanmoins, **le traitement conventionnel par héparine connaît des limites.** L'efficacité du traitement doit être surveillée par des prélèvements biologiques répétés. Sa réponse anticoagulante est variable donc non prédictible car il existe de

nombreuses liaisons de l'héparine à des protéines ce qui la rend moins disponible pour interagir avec l'anti-thrombine (AT). Le complexe héparine-antithrombine est incapable d'inactiver la thrombine liée à la fibrine et le facteur Xa lié aux surfaces cellulaires dans le complexe « prothrombinase ». Ce qui explique l'efficacité limitée de l'HNF dans l'angor instable et l'IDM non Q. De plus nous avons précédemment évoqué l'existence d'un rebond d'évènements à l'arrêt de la perfusion. Ces différentes limites ont motivé la recherche sur les héparines de bas poids moléculaires (HBPM).

1. 3. Les avantages des héparines de bas poids moléculaires

Les HBPM sont obtenues à partir de l'héparine standard par dépolymérisation chimique ou enzymatique (7). La **Figure 2** montre la dépolymérisation de l'héparine. Ce sont des fragments d'héparine de 4-5 kDa (1/3 de la taille de l'HNF). Par exemple l'énoxaparine (Lovenox) est obtenue par benzylolation et dépolymérisation alcaline de l'héparine standard, son PM est de 4.2 kDa. La fragmentation des chaînes d'héparine peut intéresser par hasard la séquence pentasaccharidique qui permet la liaison à l'antithrombine. C'est la raison pour laquelle l'activité spécifique des HBPM est en règle générale plus faible que celle de l'héparine standard. Les chaînes d'HBPM dont le poids moléculaire est > 5400 Da catalysent l'inhibition de la thrombine comme celle du facteur Xa. Les chaînes d'HBPM dont le poids moléculaire est < 5400 Da ne catalysent que l'inhibition du facteur Xa. En effet, l'inhibition du facteur Xa requiert seulement la présence de la séquence pentasaccharidique alors que l'inhibition de la thrombine nécessite une chaîne comprenant au moins 18 saccharides pour lier à la fois la thrombine et l'antithrombine. La séquence pentasaccharidique est présente sur 1/3 des chaînes d'HNF mais dans une proportion moindre dans les chaînes d'HBPM (car certaines sont détruites pendant la préparation). Il est nécessaire que la chaîne d'héparine liée à l'antithrombine ait une longueur suffisante pour lui permettre d'interagir de façon non spécifique avec la thrombine (**Figure 3**). Tandis que cette longueur de chaîne n'est pas obligatoire pour l'inhibition du facteur Xa. La proportion des chaînes dont le poids moléculaire est supérieur ou inférieur à 5400 Da varie selon chaque préparation d'HBPM. Cette proportion conditionne le rapport antiXa /anti-IIa qui caractérise une HBPM donnée.

Figure 2 : Dépolymérisation de l'héparine pour préparer les HBPM. Les 4 processus décrits par la figure sont possibles :1 = oxydation, 2 = déamination, 3 = dépolymérisation enzymatique, 4 = dépolymérisation chimique.

Figure 3: Représentation schématique des interactions entre héparine, antithrombine, facteur Xa et facteur IIa. Un poids moléculaire supérieur à 5400 kDa est nécessaire pour que l'héparine puisse se lier de façon non spécifique (Extrait du Manuel d'Hémostase de J. Sampol, D. Arnoux, B. Bourière, 1995. Editions scientifiques et médicales Elsevier, Paris).

La quantité totale de thrombine générée au cours du processus de coagulation est diminuée avec les HBPM comme avec l'HNF. L'efficacité thérapeutique d'une HBPM est donc indépendante de son aptitude à allonger le TCA et dépend plus de la réduction de la quantité de thrombine générée.

Au plan pharmacocinétique, la demi-vie des HBPM est indépendante de la dose administrée. Pour les posologies habituellement utilisées en thérapeutique, la demi-vie des HBPM est environ 2 fois plus longue que celle de l'HNF. Leur élimination est rénale. Elles se lient beaucoup moins que l'héparine standard aux protéines plasmatiques et il existe moins de variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques. Ces propriétés font que la biodisponibilité apparente de la voie sous-cutanée est proche de 100%. En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation donc de surdosage en HBPM donc de complications hémorragiques potentiellement graves.

Leurs effets indésirables sont surtout hémorragiques et quelquefois thrombopéniques. Leur surveillance se fait par la mesure de l'anti-Xa et la numération des plaquettes. Leurs propriétés principales sont la voie d'administration sous-cutanée, l'absence de contrôles biologiques fréquents, la bonne prédictibilité de l'effet anti-coagulant, la meilleure tolérance (moins de thrombopénie). Nous ne discuterons pas dans ce travail des indications de l' HNF et des HBPM.

2. LES RESULTATS DES GRANDS ESSAIS CLINIQUES SUR LES HBPM DANS L'ANGOR INSTABLE

2.1. Héparine de bas poids moléculaire versus placebo

Le premier essai clinique randomisé réalisé à grande échelle démontrant les bénéfices des combinaisons HBPM et aspirine dans les syndrômes coronariens aigus est l'étude **FRISC** (8). Cet essai randomisé prospectif versus placebo regroupe 1506 patients ayant un angor instable ou un IDM non Q et recevant soit de la Fragmine (daltéparine) soit un placebo, et dans tous les cas de l' aspirine . La daltéparine est supérieure au placebo chez les patients recevant de l'aspirine (75 mg/j). La daltéparine à 120 UI/kg/12 heures en sous-cutané pendant 6 jours puis 7500 UI/J pendant 35 à 45 jours a diminué pendant les 6 premiers jours le taux d'IDM et de décès de 3 % en risque absolu (63 % en risque relatif) et de 50 % le risque d'évènements ischémiques totaux. Le besoin d'une revascularisation myocardique est de 0.4 % contre 1.28 %.

2.2. Héparine de bas poids moléculaire versus héparine non fractionnée

Les études *FRIC* (9) et *FRAXIS* (10) ont montré une efficacité comparable de la Fragmine SC et de l'héparine non fractionnée dans le traitement initial des syndrômes coronariens aigus. Parmi les HBPM, la seule apparaissant supérieure à l'héparine standard est l'énoxaparine. Ceci a été démontré à travers deux études randomisées récentes *ESSENCE* et *TIMI 11 B*.

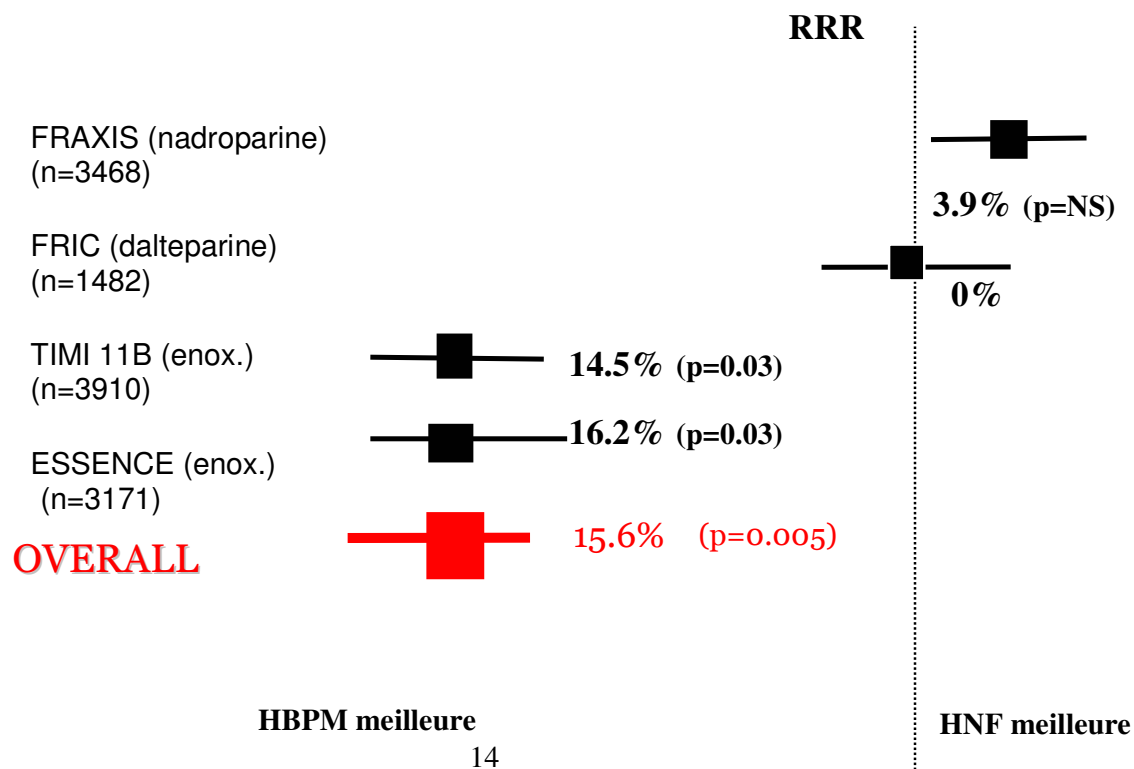
L'étude *ESSENCE* regroupe 3171 patients (11) ayant un angor spontané ou un IDM non Q et recevant de l'aspirine (Cf. *Annexe pour protocole détaillé*). Dans le premier groupe, les patients reçoivent de l'énoxaparine à raison de 1 mg/kg/12 heures SC pendant au moins 48 heures et maximum 8 jours. Dans le second groupe, ils reçoivent de l'héparine non fractionnée est administrée en bolus de 5000 UI intraveineux (IV) puis en perfusion 1000 UI/heure ajustée au TCA pendant la même durée. Le critère de jugement principal est composite : décès, IDM, et revascularisation urgente pendant les 14 premiers jours. Les principaux résultats de cette étude sont une diminution significative du critère combiné dans le groupe énoxaparine dès J10 (16.6% vs 19.8%) persistant à 1 mois (19.8% vs 23.3%) et une diminution de la nécessité de revascularisation myocardique (27% vs 32%). Ce bénéfice apparaît dès la 48^{ème} heure et persiste à un an. L'étude de tolérance montre des chiffres comparables d'hémorragies majeures dans les deux groupes : 107 (7 %) dans le groupe héparine standard et 102 (6.5 %) dans le groupe énoxaparine. En revanche les hémorragies mineures sont plus fréquentes dans le groupe énoxaparine 11.9 % versus 7.2 % dans le groupe héparine ($p < 0.001$).

L'étude *TIMI 11B* (13) menée chez 3910 patients a confirmé les résultats de *ESSENCE*. Le critère combiné décès, IDM, revascularisation urgente apparaît dès la 8^{ème} heure et persiste à J7 et à J14 dans le groupe énoxaparine versus héparine standard. Le critère le plus important décès ou IDM est réduit de 20% dans la méta-analyse de ces 2 études. En revanche dans *TIMI 11B*, il n'y a pas d'intérêt à prolonger le traitement par HBPM au delà de la période hospitalière. L'analyse économique de *ESSENCE* (14) montre un moindre coût du traitement par énoxaparine par rapport à l'héparine standard. Ces deux études randomisées ont donc prouvé que l'énoxaparine était supérieure à l'héparine standard (Tableau1).

Tableau 1. Principaux résultats de ESSENCE et TIMI 11B pour les patients traités par énoxaparine.

Résultats de J0 à J43	TIMI 11B	ESSENCE
Décès	3.8 %	
IDM	5.5 %	
Revascularisation urgente	10.7 %	
Décès / IDM	7.9 %	6.2 %
Décès / IDM / Revascularisation urgente	17.3 %	19.8 %
Taux de revascularisation totale		27.1 %
Pontage coronaire		12.3 %
ATL coronaire		14.7 %
Hémorragie majeure		6.5 %
Hémorragie mineure		13.5 %

La **Figure 4** (ci-dessous) résume les résultats des études comparant les HBPM et l'HNF dans l'angor instable selon le même critère de jugement composite : décès, IDM, revascularisation urgente.



3. POSITION DU PROBLEME

=NS)

Le traitement anticoagulant de l'angor instable est nécessaire. Parmi les HBPM, l'énoxaparine est devenu l'anticoagulant de référence après les études ESSENCE et TIMI11B. La population de sujets des grandes études *ESSENCE* et *TIMI 11B* ne correspond pas à la réalité clinique dans la mesure où nous rencontrons de nombreux patients qui n'ont pas été inclus dans ces études de référence. Nous avons décidé d'appliquer les règles thérapeutiques issues des grandes études aux patients présentant des critères d'exclusion soit 34 % des patients admis en USIC.

4. HYPOTHESES DE TRAVAIL ET OBJECTIFS

4.1. Hypothèses de l'étude

Nous étudions l'hypothèse selon laquelle : si l'on sépare la population de patients ayant un angor instable en deux groupes : le premier appelé « **les inclus** » (ou les non-exclus) correspondant aux sujets qui auraient été inclus dans les études randomisées de référence (*ESSENCE* ou *TIMI-11B*) le deuxième appelé « **les exclus** » ayant les mêmes caractéristiques mais présentant au moins un critère d'exclusion de ces études, d'une part les patients « exclus » sont plus graves que les inclus et représentent un groupe important, et d'autre part l'énoxaparine est utilisable avec sécurité pour ce groupe.

4.2. Objectifs

Décrire la population des « exclus » par rapport aux inclus et comparer les risques de chaque groupe.

Analyser dans notre étude l'impact des critères d'exclusion issues des grandes études randomisées sur le pronostic à court terme (1mois) de nos patients « exclus » et « non exclus ».

Comparer la tolérance du traitement en terme d'hémorragies mineures et majeures dans les deux groupes.

II. METHODES

1. POPULATION ETUDIEE : « EXCLUS » ET « NON EXCLUS »

Notre travail est basé sur l'étude rétrospective du registreUSIC (Unité de Soins Intensifs sous la responsabilité du Pr. Montalescot) du Service de Cardiologie du Pr. Thomas de la Pitié-Salpêtrière. Il s'agit d'une base de données originale regroupant tous les patients hospitalisés enUSIC pour un syndrome coronarien aigu depuis fin 1997 (n = 1428). Nous avons étudié ce registre de Janvier 1999 à Mai 2001 afin d'obtenir une exhaustivité maximale.

Nous avons sélectionné dans ce registre les patients hospitalisés pour angor instable ou IDM non-Q ayant donc un syndrome coronarien aigu sans élévation durable du segment ST. Tous les patients ont reçu une dose de charge d'aspirine (500 mg IV) suivie de 75 à 250 mg/jour *per os*, des bêta-bloquants, dérivés nitrés, sauf contre-indications. L'énoxaparine a été administrée par voie sous-cutanée à la posologie de 1 mg (100UI)/kg à 12 heures d'intervalle pendant au moins 48 heures. Les injections SC étaient réalisées à 6 heures et 18 heures.

Les patients âgés de plus de 80 ans ou ayant une insuffisance rénale recevaient des doses réduites d'énoxaparine adaptées à la clairance de la créatinine de leur admission. Si la clairance de la créatinine était inférieure à 30 ml/min nous injectons 65 % de la dose d'énoxaparine, si la clairance de la créatinine était comprise entre 30 et 60 ml/min, nous injectons 85 % de la dose, et si elle était supérieure à 60 ml/min, nous injectons 100 % de la dose. La mesure de l'activité anti-Xa était faite 4 heures après la troisième injection d'énoxaparine, et si nécessaire la dose était alors ajustée pour obtenir une activité anti-Xa comprise entre 0.5 et 1U/ml. Certains patients ayant eu une récurrence angineuse et une élévation de la troponine ont reçu en plus un inhibiteur des anti GPIIb/IIIa (Intégrilin® ou Réopro® selon le protocole du service (cf Annexe) : cela représente 9.05 % de tous les patients. Après 48 heures de traitement une coronarographie était réalisée si cela était indiqué, une angioplastie coronaire était pratiquée dans certains cas. L'énoxaparine n'était pas poursuivie après l'angioplastie coronaire.

Nous avons nommé un des deux groupes de patients les « exclus » car ils auraient été exclus des études randomisées de référence ESSENCE et TIMI 11B. Nous avons sélectionné ces patients à l'aide des critères d'exclusion de ces deux études qui étaient identifiables dans notre registre (Tableau 2). L'âge de plus de 80 ans ne constitue pas un critère d'exclusion.

Tableau 2. Critères d'exclusion des grandes études identifiables dans le registreUSIC.

Critère d'exclusion du registre	Définitions
Insuffisance rénale	Clairance créatinine < 30 ml/min ou créatininémie > 220 µmol/l (= 2.5 mg/dl)
Insuffisance cardiaque	Stade Killip ≥ 3
ECG	BBG ou Pace -maker
Anémie	Hb < 11 g/dl chez l'homme Hb < 9 g/dl chez la femme
Intervention chirurgicale récente	Mineure : rachis, œil dans les 2 mois Majeure dans le mois précédent
Antécédent d'AVC	
Cancer	

Les critères d'exclusion des études ESSENCE et TIMI 11B sont les suivants:

- 1) Revascularisation prévue dans les 48 heures quelque soit la réponse au traitement médical.
- 2) Onde Q d'IDM évolutive.
- 3) BBG ou Pace-Maker.
- 4) Sus-décalage de ST persistant (> 0.1 mV dans deux dérivation contigues).
- 5) Angor secondaire à une insuffisance cardiaque, une tachy-arythmie, une HTA sévère (PAS > 180 mmHg), une hypotension (PAS < 100 mmHg), une valvulopathie aortique sévère, une CMH, une endocardite, une thyrotoxicose.
- 6) Onde Q d'IDM apparue dans le dernier mois.
- 7) PAC durant les 2 derniers mois ou ATL coronaire percutanée dans les 6 derniers mois.
- 8) Allergie aux produits dérivés du porc.
- 9) Allergie à l'aspirine, l'héparine, aux HBPM, antécédent de thrombocytopénie à l'héparine ou aux HBPM avec ou sans thrombose.
- 10) Thrombopénie < 100 000/ mm³.
- 11) Anémie significative ; Hb < 11 g/dl chez l'homme, et Hb < 9 g/dl chez la femme.

- 12) Contre-indications aux anti-coagulants : ulcère gastro-intestinal actif dans les 6 derniers mois, saignement extériorisé, antécédent d'hémorragie cérébrale ou maladie vasculaire intra-cérébrale (tumeur maligne, ou malformation artério-veineuse), suspicion de dissection aortique, chirurgie du rachis, de l'œil ou du système nerveux central dans les 2 derniers mois, chirurgie majeure, biopsie d'organe, ponction d'un vaisseau non compressible dans les 2 dernières semaines (voie veineuse sous-clavière autorisée), rétinopathie diabétique proliférative ou péricardite.
- 13) Traitement anticoagulant oral durant les 5 derniers jours ou si INR > 1.4 ou traitement avec de l'héparine non fractionnée efficace (incluant les HBPM) dans les 24 dernières heures.
- 14) Indication à un traitement anti-coagulant ou à une thrombolyse (par exemple : embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, remplacement valvulaire cardiaque.
- 15) Intoxication éthylique ou consommation de drogues.
- 16) Autres pathologies sévères : hépatopathie sévère, insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) en utilisant la formule de *Cockcroft* (cf annexe) ou créatininémie > 2 mg/dl)
- 17) Inclusion dans d'autres études de traitements dans les 30 derniers jours.

2. DEFINITION DES CRITERES DE SUIVI CLINIQUE

Notre diagnostic à l'admission était celui d'angor instable si le patient avait présenté une douleur thoracique durant plus de 10 minutes et datant de moins de 24 heures (avant l'hospitalisation) et un au moins des critères suivants : une modification électrique à type de sous-décalage du segment ST Δ 0.1 mV ou une récente négativation des ondes T dans plus de 2 dérivations contigues.

Un IDM intra-hospitalier est défini par l'apparition d'une ischémie myocardique associée à au moins un critère parmi les suivants: apparition d'une onde Q ou d'un BBG, ou élévation enzymatique des CPK > 2 x normale (ou plus de 50 % d'augmentation) et troponine élevée pendant les 18 premières heures. Si les mêmes critères apparaissent après ce délai, il s'agit d'un IDM du suivi.

Pendant la période intra-hospitalière notre activité clinique était basée sur l'examen clinique du patient, son ECG et les mesures de ses enzymes cardiaques créatine

phosphokinase et troponine Ic selon un cycle standardisé (mesures réalisées toutes les 6 heures pendant 24 heures) puis une fois par jour jusqu'à la sortie du patient.

Cas particulier des sujets de plus de 80 ans : notre attitude vis à vis des sujets de plus de 80 ans était le plus souvent « conservatrice ». Nous ne réalisons pas de coronarographie mais un traitement médical maximal par aspirine + Ticlid (ticlopidine) à poursuivre au long cours + énoxaparine et si besoin inhibiteur des GPII b/ IIIa et la tri-thérapie anti-angineuse (béta-bloquant, inhibiteur calcique et nitré). La coronarographie n'était réalisée qu'en cas de récurrence angineuse sous ce traitement ou en cas de ré-hospitalisation pour nouvel épisode d'angor instable sous traitement médical maximal. En cas d'antécédent de revascularisation faisant suspecter une resténose, nous réalisons alors une coronarographie (après trois injections d'énoxaparine) si le patient était en bon état général.

Nous avons contacté tous les patients de l'étude 1 mois après leur sortie par l'intermédiaire de questionnaires écrits et par des entretiens téléphoniques. Les perdus de vue ont été considérés comme vivants (mairie de naissance contactée). Nous avons étudié l'efficacité du traitement en notant l'incidence du critère combiné décès /IDM durant les 30 premiers jours. Les décès ont été classés en cardiovasculaire et non cardiovasculaire. Un IDM survenant pendant le suivi était défini par l'apparition sur l'ECG d'une onde Q significative dans plus de 2 dérivations contigues ou d'un bloc de branche gauche qui n'existait pas lors de l'entrée et/ou par une élévation des enzymes cardiaques : CPK au dessus de la normale ou une augmentation de plus de 50 % par rapport aux valeurs précédentes, et une élévation de la troponine Ic au dessus de la normale (0.1 µg / ml). Une revascularisation en urgence était justifiée par une récurrence ischémique réfractaire au traitement médicamenteux et conduisait soit à une angioplastie soit à un pontage aortocoronaire. En cas de mise en place d'un stent lors de l'angioplastie coronaire, les patients recevaient une thiényopyridine (dose de charge de 300 mg puis 75 mg/j) de type Ticlid (ticlopidine).

La définition des saignements du registre USIC est issue de la classification TIMI. Une hémorragie **majeure** est un saignement :

- conduisant au décès,
- intra-cérébrale,
- intra-oculaire,
- conduisant à une chirurgie en urgence,

- nécessitant la transfusion de plus de 2 culots globulaires,
- responsable d'une diminution du taux d'Hb > 5g/dl ou du taux d'hématocrite >15 %.

Une hémorragie **mineure** désigne un saignement :

- cliniquement significatif sans avoir les critères de saignement majeur, par exemple, une épistaxis, un hématome, une hématurie macroscopique,
- non identifié cliniquement et associé à une perte de > 4 g/dl d'Hb ou à une diminution de > 12 % du taux d'hématocrite par exemple, une épistaxis, un hématome, une hématurie macroscopique. Au terme des 30 jours de suivi, nous avons évalué le critère composite de décès (quelle qu'en soit la cause) ou IDM et la tolérance du traitement par énoxaparine en notant l'incidence d'hémorragies dans les deux groupes.

3. STATISTIQUES

Nous avons utilisé le logiciel *StatView*. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm erreur standard à la moyenne. Une régression linéaire simple a permis de tester l'association entre variables continues. Des associations potentielles entre les paramètres cliniques et biologiques ont été testés par des tests univariés en utilisant le test t de Student ou le X^2 . Le risque alpha a été fixé à 0.05.

III. RESULTATS

1. CARACTERISTIQUES DES GROUPES

Nous avons étudié **516 patients** consécutivement admis pour angor instable et traités pendant au moins 48 heures par une association énoxaparine et aspirine. Le taux de suivi a été de 88.4 % à un mois. Le groupe « non-exclus » comporte 339 patients et le groupe « exclus » 177 patients. Les caractéristiques principales des deux groupes sont données par le **tableau 3**. Les patients du groupe « exclus » sont plus âgés que les « non exclus » (36.2 % vs 9.7 % de 80 ans), ont plus souvent des antécédents d'IDM (31.6 % versus 20.3 % respectivement) et plus souvent un sous-décalage du segment ST (sans atteindre la significativité). Leur BMI est moins important (23.7 % versus 25.5 %).

L'utilisation des anti-GP IIb/ IIIa représente 9.05 % de l'ensemble de la population. Les résultats sont identiques lorsqu'on exclut les patients ayant reçu ce traitement.

Le **tableau 4** donne la répartition des critères de sélection chez les « exclus ». La population des exclus est majoritairement constituée d'insuffisants rénaux (33% des exclus ont une clairance de la créatinine < 30 ml/min), d'insuffisants cardiaques (48.3% ont un stade Killip \geq 3) et de patients ayant un bloc de branche gauche à l'ECG (20.4% des cas).

2. EVENEMENTS DURANT LES 30 PREMIERS JOURS

2.1. Incidence du critère combiné décès ou IDM à J30

Il y a 3.2 fois plus de décès et 3.3 fois plus de décès ou IDM dans le groupe des exclus que dans celui des non exclus (Figure 5). Les résultats ne varient pas lorsqu'on considère les patients n'ayant pas eu de stent donc pas de Ticlid soit 426 patients soit 82% de la population totale (Tableau 5).

2. 2. Revascularisation

Nous avons étudié les patients ayant eu une coronarographie et ceux ayant bénéficié d'une revascularisation par angioplastie coronaire ou par pontage aorto-coronaire (Cf Tableau 6).

Tableau 3. Caractéristiques et facteurs de risque des patients exclus et non-exclus.

Caractéristiques des patients	« Non exclus » n = 339	« Exclus » n = 177
Caractéristiques démographiques		
Age (années)	62.9 ± 0.7	73.9 ± 0.1 *
>80 ans	9.7	36.2 *
Femmes (%)	25.4	36.7 *
Facteurs de risque cardiovasculaires		
Tabagisme (%)	41.6	31.6 *
HTA (%)	42.7	49.7
Diabète (%)	23	24.3
Hypercholestérolémie (%)	46.6	28.3 *
BMI (kg/ m ²)	25.5 ± 0.3	23.7 ± 0.6 *
Antécédents cardiaques		
IDM (%)	20.3	31.6 *
Pontage coronaire (%)	12.1	7.9 *
ATL coronaire (%)	18	16.9
Modifications ECG (%)	34.5	55.9 *
Sous-décalage ST > 0.5mm	29.5	31
Traitement précédent		
Aspirine dans les 7 derniers jours (en %)	31.2	36.3
Clairance de la créatinine (ml/min)	82.2 ± 1.9	44.3 ± 2.5 *
Diagnostic final		
IDM non-Q (en %)	33.8	58.2 *
Angor instable (en %)	66	42.1 *

* : différence significative : $p < 0.01$. BMI : body mass index : indice de masse corporelle = poids / taille². GP IIb/IIIa : glycoprotéines IIb/IIIa.

Tableau 4. Répartition des exclus dans la population totale en fonction des critères de sélection et taux de décès/IDM à J30 parmi les exclus en fonction de la présence ou non du critère d'exclusion.

	Population totale N = 516	Exclus N = 177	Décès/IDM J30 chez les exclus selon la présence ou non du critère d'exclusion
Stade Killip ≥ 3 (en %) n = 83	16.1	46.9	21.7 / 5.3 *
Clairance créat ≤ 30 ml/min (%) n= 57	11	32.2	19.3 / 5.3 *
BBG (%) n = 35	6.8	19.7	14.3 / 7.5
Chirurgie récente (%) n = 19	3.7	10.7	10.5 / 7.8
AVC (%) n = 20	3.9	11.2	20 / 7.5
Cancer (%) n = 19	3.7	10.7	10.5 / 7.8
Anémie (%) n = 5	1	2.8	8.0 / 0.0

* différence statistiquement significative, $p < 0.01$.

Figure 5. Taux d'évènements à J30 exprimés en pourcentages chez les non exclus (en blanc) et les exclus (en jaune). IDM : infarctus du myocarde, RU : revascularisation urgente.

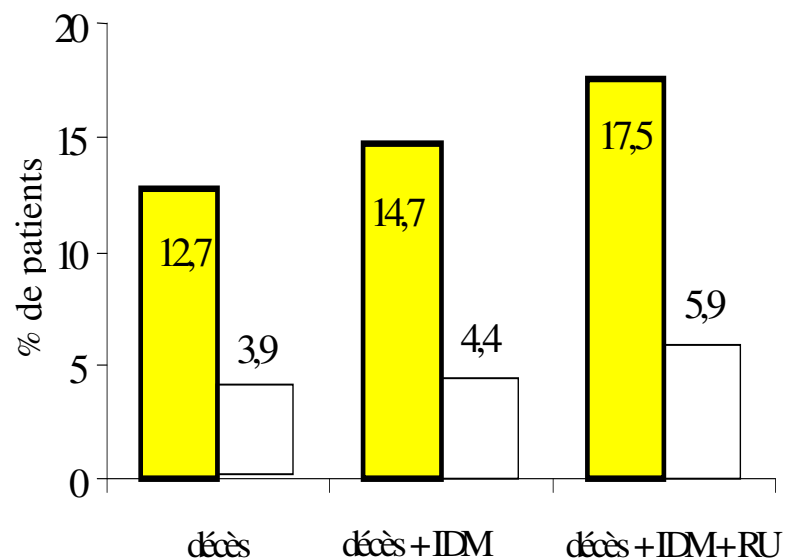


Tableau 5. Taux d'évènements à J 30 chez les patients n'ayant pas eu de stent donc n'ayant pas eu de Thiénoxyridine (Ticlopidine ou Clopidogrel) : n = 426 soit 82% de la population totale.

	Non exclus	Exclus
Décès J 30 (en %)	4.5	13.9 *
Décès / IDM à J30 (en %)	5.2	15.5 *
Hémorragie totale (en %)	2.2	2.6
Hémorragie majeure (en %)	0.75	1.3

* différence statistiquement significative (p < 0.01).

Tableau 6. Revascularisation des patients exclus et non exclus.

	Non exclus	Exclus
Coronarographie % (n)	66.4 (n=225)	49.7 * (n=88)
Revascularisation urgente % (n)	1.8 (n=6)	2.8 (n=5)
Revascularisation totale % (n)	35.4 (n=120)	24.3 * (n=43)
Pontage aortocoronaire % (n)	9.1 (n=30)	5.1 (n=9)
Angioplastie coronaire % (n)	26.8 (n=90)	19.2 (n=34)

* différence statistiquement significative, p < 0.01.

2.3. Valeurs de l'activité anti-Xa et survenue d'hémorragies

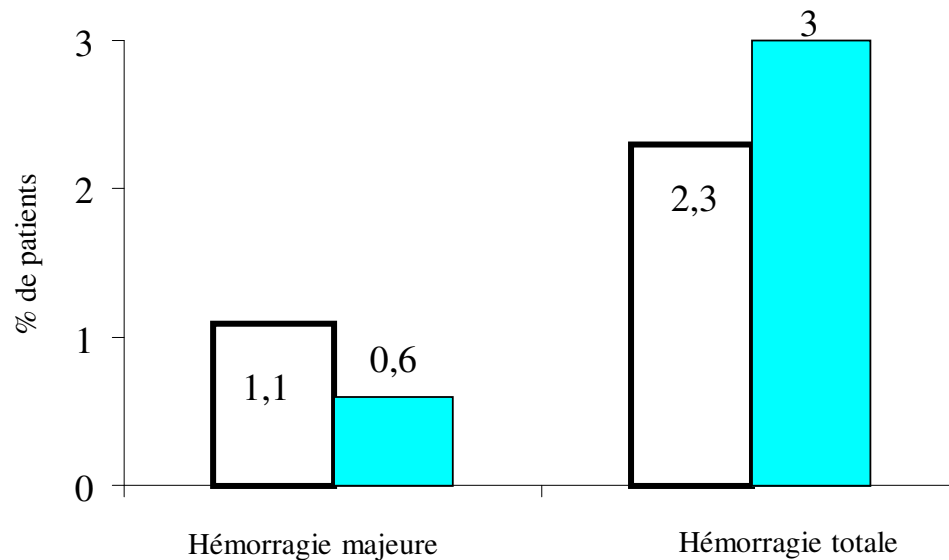
Les patients ayant une insuffisance rénale chronique avec une clairance de la créatinine < 30 ml/ min ont le même niveau d'activité anti-Xa que les patients à fonction rénale normale (respectivement 0.85 UI/ml vs 0.96UI/ml) ce qui reflète la qualité du protocole d'adaptation de la posologie de l'énoxaparine à la clairance de la créatinine chez les insuffisants rénaux. Nous avons étudié la tolérance du traitement dans les 2 groupes puis les taux d'activité anti-Xa et le nombre d'hémorragies mineures et majeures en fonction de ces taux dans chacun des groupes (Tableau 7 et Figure 6).

Tableau 7. Valeurs des activités anti-Xa et survenue d'hémorragies majeures et mineures.

	Non exclus	Exclus
Activité anti-Xa (UI/ml)	0.97 ± 0.03	0.88 ± 0.02 *
Hémorragies majeures (%)	0.6	1.2
Hémorragies mineures (%)	2.3	1.1
Hémorragies totales (majeures + mineures) %	2.9	2.3

*différence statistiquement significative (p< 0.01).

Figure 6.Taux d'hémorragies durant les 30 premiers jours chez les patients non exclus (en bleu) et les exclus (en blanc).

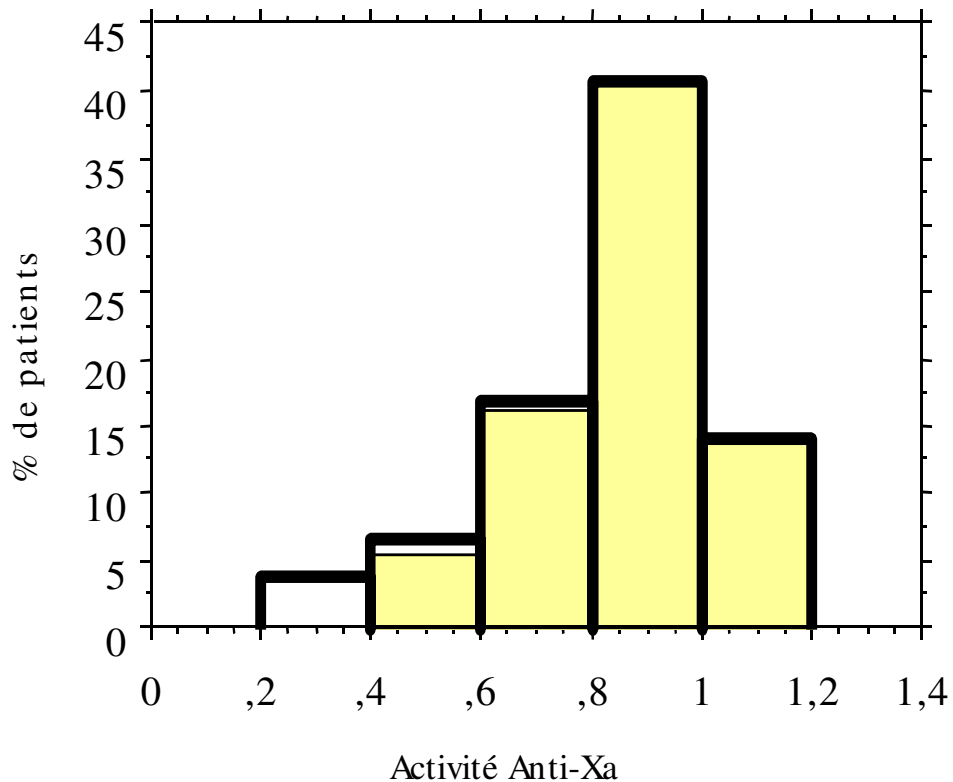


Il n'existe pas de corrélation entre la valeur de l'activité anti-Xa et les saignements (mineurs et majeurs).

	Saignement	Pas de saignement
Valeur de l'activité anti-Xa (en UI/ml)	0.90 ± 0.07	0.95 ± 0.02

La **Figure 7** illustre la répartition des taux d'activités anti-Xa chez les patients non exclus (barres hachurées) et chez les exclus (barres blanches) mesurées après la 3^{ème} injection d'énoxaparine ou juste avant la coronarographie. Il existe une parfaite superposition des activités anti-Xa entre les deux groupes. Une très grande majorité de patients (95 %) ont une activité anti-Xa au-dessus de la limite inférieure de la normale (0.5 UI/ml), la plupart d'entre eux étant proche de la limite supérieure (1 UI/ml). La valeur moyenne de l'activité anti-Xa est de 0.98 ± 0.02 chez les non exclus et de 0.89 ± 0.03 chez les exclus ($p = 0.02$).

Figure7. Répartition des activités anti-Xa chez les patients non exclus (barres jaunes) et chez les exclus (barres blanches).



2.4. Facteurs de risque d'hémorragies

Il existe une tendance à une augmentation du risque de saignement avec l'âge : 2.4 % chez les moins de 80 ans et 4.1 % chez les plus de 80 ans (p = 0.6) sans variation du taux d'anti-Xa en fonction de l'âge. Le seul facteur de risque de saignement est l'utilisation des antagonistes des GPIIb/IIIa (Tableau 8).

Tableau 8. Facteurs de risque d'hémorragies exprimés en *Odds Ratio*.

	Incidence de saignements chez les patients avec et sans les critères	p
Age > 80 ans	4.1 / 2.4	0.15
Sexe Féminin	4.6 / 1.9	0.6
BMI < 23	3.3 / 2.3	0.73
Clair. Creat. < 30 ml/min	3.5 / 2.7	0.99
Classe Killip ≥ 3	2.8 / 2.4	0.99
Anti-Xa >1.8	1.7 / 3.7	0.7
Cathéterisme cardiaque	2.9 / 2.5	0.9
Antagonistes des GP IIb/IIIa	10.9 / 1.9	0.002

BMI : *body mass index* : indice de masse corporelle (poids / taille ²).

Anti-Xa > 1.8 : barre retenue dans *TIMI 11A* pour le risque hémorragique.

IV. DISCUSSION

Les principaux résultats de notre étude sont, d'une part que les patients présentant un angor instable et n'ayant pas les critères d'inclusion des grands essais randomisés ESSENCE et TIMI 11B représentent 35 % de la population réelle admise en USIC pour angor instable. D'autre part, le nombre d'hémorragies chez les exclus et les non exclus est comparable, donc la sécurité d'utilisation de l'énoxaparine est satisfaisante même en cas de risque hémorragique élevé car on adapte les doses au poids et à la clairance rénale.

Notre population d'exclus est quantitativement importante mais probablement sous-estimée car il s'agit d'une étude rétrospective de registre. Et nous n'avons identifié dans ce registre que 7 critères d'exclusion parmi les 17 de ESSENCE et TIMI 11B. Ces patients exclus sont donc des « vrais exclus » qui n'auraient pas pu participé à des études randomisées. Or, malgré les études ESSENCE et TIMI 11B, qui ont démontré la supériorité de l'énoxaparine sur l'héparine non fractionnée dans l'angor instable, l'usage des HBPM reste inférieur à 60 % (en France) chez les patients ayant un profil de risque élevé. Dans le registre GRACE (16) regroupant 14 pays, 56 % seulement des patients ayant un angor instable reçoivent une HBPM ou un antagoniste des GPIIb/IIIa. Ce manque d'utilisation peut refléter un manque d'algorithmes décisionnels permettant d'intégrer le traitement anti-coagulant à la prise en charge du patient en attente de cathétérisme cardiaque, ou de combiner les HBPM à d'autres traitements médicaux. En effet, on ne sait pas combiner les traitements anti-GPIIb/IIIa et les HBPM. Des études sont en cours pour valider l'association HBPM + anti-GPIIb/IIIa dans la prise en charge des IDM avant la coronarographie. L'étude NICE-3 (19) en cours de publication a étudié l'association HBPM ou HNF et anti-GP I Ib/IIIa. L'utilisation des HBPM est associée à des taux plus bas de décès et d'IDM qu'avec l'héparine standard dans une analyse rétrospective des études TIMI11B et ESSENCE. D'autre part, une étude plus récente a démontré qu'on pouvait utiliser les HBPM en préparation à une coronarographie sans augmenter le risque hémorragique (17).

L'insuffisance rénale est certainement le critère d'exclusion le plus fréquent pouvant expliquer la non-utilisation des HBPM chez les patients ayant un angor instable. En effet, l'insuffisance rénale est un facteur associé à un plus haut risque de saignement dans le registre GRACE (17). Et il existe peu de données cliniques sur l'inocuité et

l'efficacité des HBPM dans l'angor instable chez les insuffisants rénaux. L'énoxaparine est même contre-indiquée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et non recommandée chez ceux dont la clairance est inférieure à 60 ml/min en raison du risque d'accumulation donc de saignements potentiels. Dans notre étude cela représente respectivement 20% et 38.7% des patients. La très grande majorité des patients exclus ont une activité anti-Xa satisfaisante même en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et le nombre total d'hémorragies est le même dans les deux groupes.

De plus, parmi les patients exclus, le profil d'anti-Xa est le même quelque soit la stratégie adoptée, invasive ou non invasive, et ne conduit pas à plus d'hémorragies. Cela semble confirmer la pertinence du protocole d'adaptation des doses d'énoxaparine à la clairance de la créatinine et de la mesure systématique de l'activité anti-Xa après la 3^{ème} injection (18).

Ces patients « exclus » correspondent à un profil de risque cardiovasculaire élevé. Les patients exclus ont un pronostic péjoratif à court terme par rapport aux non exclus, ils ont 3.3 fois plus d'évènements coronaires majeurs à J30 (décès ou IDM) que les patients non-exclus. Plusieurs éléments expliquent ce mauvais pronostic. D'une part leur profil de risque cardiovasculaire est élevé car ce sont en majorité des insuffisants rénaux ou des insuffisants cardiaques souvent âgés (36.2 % ont plus de 80 ans) ayant des antécédents d'IDM et présentant un sous-décalage du segment ST. D'autre part, ils sont moins souvent coronarographiés et revascularisés que les non exclus.

En effet notre attitude est plutôt conservatrice pour les sujets de plus de 80 ans car nous ne disposons pas d'études randomisées pour ce sous groupe. L'étude FRISC II avait exclu les patients de plus de 75 ans. Dans ESSENCE et TIMI 11B, l'âge n'était pas un critère d'exclusion, mais la moyenne d'âge des groupes énoxaparine était de 65 ans et 15.6 % des patients avaient plus de 65 ans. Dans notre étude, 20% des patients de la population globale avait plus de 80 ans donc notre population est à plus haut risque ischémique (ce qui se vérifie sur les critères de base et les évènements). Une attitude plus agressive peut se discuter pour ces patients soit en réalisant plus souvent de cathétérisme cardiaque et d'angioplastie coronaire, soit en associant au traitement par énoxaparine et aspirine, des antagonistes des GP IIb/IIIa. A notre connaissance il existe peu d'études de grande envergure portant sur ce sujet.

Dans notre étude, l'utilisation des antagonistes des GP IIb/IIIa était réservée aux patients à plus haut risque (récidive ischémique et élévation de la troponine) et représente 9.05 % des patients. Le pronostic de ce sous-groupe de patients est le même que les autres groupes. On peut donc dire que les anti-GPIIb/IIIa ont permis de niveler le niveau de risque des patients. Ce groupe à plus haut risque (puisque'on leur prescrit des anti-GP IIb/IIIa) a le même pronostic que les autres.

L'étude CURE (20) a permis de valider la tri-thérapie aspirine, clopidogrel, héparine standard ou HBPM dans le traitement de l'angor instable. Ce nouveau standard thérapeutique ne devrait pas affecter les résultats de cette étude car l'anticoagulation par HBPM était autorisée dans CURE. En revanche, l'augmentation du risque hémorragique avec le triple traitement requiert l'application rigoureuse des règles d'adaptation de la posologie et de surveillance de l'énoxaparine.

V.CONCLUSION

A notre connaissance il s'agit d'une des rares études qui s'intéresse au pronostic des patients exclus des grandes études randomisées étudiant la sécurité et l'efficacité des HBPM dans l'angor instable, recevant néanmoins le traitement validé sur des applications différentes (patients à plus faible risque et sans contre-indications). Nous avons testé la transposition d'une règle thérapeutique appliquée habituellement à une population à faible risque sur une population globale à plus haut risque ischémique et hémorragique. Cette transposition est satisfaisante en terme de sécurité. Elle a pu être réalisée grâce au registre USIC du service qui regroupent 1428 patients hospitalisés en USIC depuis fin 1997. Le principal résultat de ce travail est que l'on peut traiter par énoxaparine tous les patients ayant un angor instable y compris ceux ne correspondant pas aux études pivots de l'AMM. En particulier si l'on veille à l'adaptation des doses à la clairance rénale et si l'activité anti-Xa est surveillée chez les sujets à risque (insuffisants rénaux, sujets âgés, extrêmes de poids, insuffisants cardiaques), le risque hémorragique n'est pas différent pour les deux groupes étudiés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wallentin L, Ohlsson J, Swahn E, et al. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996 ;347 :561-568.
2. Théroux P, Ouimet H, Mac Cans J, Latour J-G, Joly G, et al. Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988 ;319 :1105-1111.
3. The 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 :827-830.
4. Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'Hémostase. Editions scientifiques et médicales Elsevier. Paris, 1995 ;694-700.
5. Théroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, Mc Cans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992 ;327 :141-5.
6. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. *JAMA* 1996 ;276 :811-815.
7. Choussat R, Attali P. Utilisation des héparines dans l'angor instable et l'infarctus non-Q. *Arch mal cœur* 2001; 94 :62-70.
8. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996 ; 347 :561-568.
9. Klein W, Buchwald A, Hillis SE et al. Comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease : Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). *Circulation* 1997 ; 97 :61-68.

10.The FRAX.I.S Study group. Comparison of two treatment durations (6 and 14 days) of 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). Eur Heart J 1999 ;20 :1553-1562.

11.Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goodman S et al.. for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparine in Non-Q Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N.Engl. J. Med.1997 ;337 :447-452.

12.Shaun G.Goodman, Marc Cohen, Frederique Bigonzi, Enrique P.Gurfinkel, David R.Radley, Veronique Le Iouer, Gregg J.Fromell, Christine Demers, Alexander G.G.Turpie, Robert M.Califf, Feith A.A.Fox, Anatoly Langer, for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparine in Non-Q Wave Coronary Events (ESSENCE) Study Group ;Randomized trial of Low molecular Weigt heparin (Enoxaparin) Versus Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease : One–Year Results of the ESSENCE Study. J Am Coll Cardiol 2000 ;36 :693-398.

13.Elliott M. Antman, and the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial Investigators : Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction : A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design, and methods. Am Heart J 1998 ;135:S353-S360.

14. Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, Davidson LD, DeLong ER, Turpie AGG et al. Economic Assessment of Low-Molecular-Weight Heparin (Enoxaparin) Versus Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndrome Patients. Results from the Essence Randomize Trial. Circulation 1998;97 :1702-1707.

15. The TIMI 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina :results of TIMI 11A. J Am Coll Cardiol.1997 ;29 :1474-1482.

16. Granger G. Strategies of patients Care in Acute Coronary Syndromes : rationale for the GRACE Registry. Am J Cardiol 2000 ;86 S :4M-9M.

17.Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A. Percutaneous Coronary Intervention After Subcutaneous Enoxaparin Pretreatment in Patients With Angina Pectoris. Circulation 2001 ;103 :658-663.

18. Collet JP, Montalescot G, Choussat R, Lison L, Ankri A. Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. International Journal of Cardiology 2001 ;80 :80-81.

19.NICE-3 : soumis pour publication.

20. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001 ;345 :494-502.

Annexes

I. ProtocoleUSIC concernant la prise en charge de l'angor instable du sujet >80 ans

1-Primo-intention : traitement médical mais CONSERVATEUR (pas de coro) avec aspirine + plavix (à poursuivre au long cours) + enoxaparine et si besoin inhibiteur de la GP IIa/IIIa (attention à la fonction rénale) et tri-thérapie angineuse

2-CORO si récurrence ischémique sous ce traitement ou ré-hospitalisation pour nouvel épisode d'AI sous traitement médical maximal

3-Cas particulier : ATCD récent de revascularisation laissant suspecter une resténose ou très haut risque spontané (TIMI score>5) + très bon état général + pas de contre-indication à la coronarographie.

II. Etudes ESSENCE et TIMI11B : Protocoles détaillés et résultats

1. L'étude *ESSENCE* (AJC sept 98) a inclus 3171 patients ayant un angor de repos ou un IDM non-Q, dont le dernier épisode date de moins de 24 heures. La preuve de la cardiopathie ischémique repose sur au moins un des critères suivants :une

modification de l'ECG dans au moins 2 dérivations contigues pendant la douleur ou à l'admission. En cas de sus-décalage de ST il doit avoir disparu après TNT ; un antécédent d'IDM ou d'angioplastie coronaire ou de pontage coronaire ; une histoire d'angor d'effort cédant au repos ou à la trinitrine ou aux deux ; pour les hommes une épreuve d'effort positive, pour les femmes une scintigraphie thallium positive ; une coronarographie précédente montrant une sténose coronaire de plus de 50%. Un IDM non-Q se définit par les critères listés et une élévation des CPK à 2 fois la normale avec une fraction MB augmentée dans les premières heures de l'hospitalisation.

Tous les patients recevaient de l'aspirine. Le traitement énoxaparine ou placebo était donné pour une durée minimale de 48 heures et maximale de 8 jours. Leur critère de jugement primaire est triple : décès, IDM ou récurrence angineuse à J14. Leur critère secondaire est le même critère à 48 heures et à J30 et également un critère double décès ou IDM à la 48^{ème} heure, à J14 et à J30. L'âge moyen des patients est de 64 ans. La répartition des facteurs de risque cardiovasculaire, les antécédents, le type de cardiopathie sous-jacente et les modifications électriques lors de la randomisation sont similaires dans les deux groupes. La durée moyenne de traitement par énoxaparine a été de 2.6 jours.

Le critère primaire triple à J30 est de 19.8 % pour l'énoxaparine et de 23.3 % pour l'héparine standard. Le critère secondaire fort (décès ou IDM) est en faveur de l'énoxaparine à partir de J30 : 6.2 % pour énox et 7.7 % pour l'héparine (p = 0.08). Les sous-groupes dans lesquels l'énoxaparine présente des avantages par rapport à l'héparine standard sont : les patients de plus de 65 ans, ou qui sont traités par aspirine, ou qui ont un antécédent d'angioplastie coronaire, des modifications ECG en particulier un sous-décalage de ST. Pas de différence en terme d'hémorragies majeures. Par contre les hémorragies mineures sont plus nombreuses dans le groupe énoxaparine 11.9 % versus 7.2 % pour l'héparine standard à J 30.

2. L'étude TIMI 11B a inclus 3910 patients randomisés en 2 groupes : le premier groupe recevait de l'héparine standard en IVSE pendant 3 jours (phase aigue) puis des injections SC de placebo jusqu'au 43^{ème} jour. Le second groupe recevait de l'énoxaparine 30 mgIV en bolus puis 1 mg / kg / 12 heures en SC (phase aigue) puis dès la phase extra-hospitalière une injection de 40 mg / 12 heures si le poids était < 65 kg et 60 mg / 12 heures si > 65 kg jusqu'au 43^{ème} jour. Tous ont reçu de l'aspirine 100 à 325 mg/jour. Leur critères d'inclusion était l'existence d'une douleur thoracique > 5 minutes au repos dans les 24 heures précédant la randomisation. Leur critère de jugement primaire était

composite : décès, IDM, ou revascularisation en urgence. Le profil des patients de l'étude était typique des patients qui présentent des syndrômes coronariens : 20 % de diabétiques, 33 % avaient un antécédent d'IDM %, la douleur thoracique survenait dans 85 % des cas sous aspirine, 75 % avaient des modifications du segment ST, 40 % d'élévation des CPK, 60 % angor instable et 35 % d'IDM non-Q. La durée moyenne du traitement était de 3 jours pour l'héparine standard et de 4.6 jours pour l'énoxaparine. Le TCA était satisfaisant chez 26 % des patients sous HNF dans les 12 premières heures, puis chez 45 % entre la 12^{ème} et la 96^{ème} heure. Les résultats : à la 48^{ème} heure : le critère primaire est de 7.3 % pour HNF contre 5.5% pour l'énoxaparine (p = 0.026). Ce qui correspond à une réduction relative de 24 %. A J8 : on note 14.5 % pour HNF et 12.4 % pour l'énoxaparine (p = 0.04). Bénéfice retrouvé à J 14. Les sous-groupes d'intérêt pour l'énoxaparine sont les patients à haut risque qui présentent sur l'ECG une inversion de l'onde T, une onde Q de nécrose, un sous-décalage de ST, et qui prennent de l'aspirine depuis < 24 heures. Pas de bénéfice supplémentaire du traitement pendant la phase extra-hospitalière. A J43, le critère primaire est de 19.7 % pour HNF et de 17.3 % (p = 0.048). Pas de différence en termes d'hémorragie majeure entre les 2 groupes pendant les 72 premières heures mais plus d'hémorragies mineures dans le groupe d'énoxaparine (2.5 % pour HNF, et 9.1 % pour énox, p < 0.001).

3. Définitions des hémorragies majeures et mineures

Une hémorragie majeure est un saignement pouvant conduire au décès, une diminution du taux d'hémoglobine de plus de 3 mg/l ou une hémorragie rétropéritonéale, intracrânienne, ou intra-oculaire. Une hémorragie mineure est : (1) un saignement cliniquement important ne répondant pas aux critères de définition d'un saignement majeur (épistaxis, ecchymose, hématome or hématurie macroscopique) mais avec une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 3 g/dL (ou >10% du niveau d'hématocrite); (2) un saignement non identifié cliniquement mais associé à une diminution du taux d'hémoglobine >4 g/dL (ou > 12% du niveau d'hématocrite); (3) un saignement nécessitant une transfusion de plus de 2 culots globulaires.

III. Etude FRISC II

Elle a permis de mieux préciser l'intérêt et le durée d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire (daltéparine) dans l'angor instable en fonction du caractère invasif ou non invasif de la stratégie de revascularisation. Cette étude multicentrique a

comparé chez plus de 2200 patients admis pour angor instable ou IDM non-Q l'efficacité et la tolérance d'un traitement par daltéparine administré pendant 3 mois versus placebo. Cet étude comportait une double randomisation. La première phase était en ouvert avec administration systématique de daltéparine à la dose de 120 UI/kg/ 12 heures en sous cutanée pendant au moins 5 jours dans le groupe stratégie non invasive et jusqu'à la coronarographie dans le groupe invasif. Après cette phase les patients étaient randomisés en double aveugle entre la poursuite de la daltéparine (5000 UI à 7500 UI x 2/j selon le poids) versus placebo pendant 3 mois. Dans le groupe non invasif, le critère composite principal de l'étude (décès- IDM) était moins fréquent au cours des 30 premiers jours sous daltéparine que sous placebo (3.1 % vs 5.9 %, p = 0.002). A 3 mois, le bénéfice initial disparaissait. La réponse était hétérogène selon le taux de troponine à l'admission. Dans le groupe des patients ayant une troponine > 0.1 mg/l à l'admission (60 % des patients) le traitement prolongé s'accompagnait à 3 mois d'une diminution de 30 % du critère composite décès – IDM sans atteindre la significativité. Au contraire en l'absence d'augmentation de la troponine on ne notait pas de bénéfice du traitement prolongé par la daltéparine sur les événements coronaires graves. Le traitement prolongé par daltéparine à dose efficace semblait efficace chez les patients à plus haut risque d'évènements coronaires graves repérés par une troponine T élevée à l'admission. A l'inverse dans le groupe de patients randomisés pour avoir une stratégie de revascularisation précoce, le traitement prolongé par daltéparine pendant 3 mois n'avait pas d'effet sur le critère composite décès-IDM y compris dans le sous-groupe de patients ayant à l'admission une troponine T augmentée.

ANNEE : 2001

AUTEUR : FINE ERIKA

PRESIDENT DE THESE : Pr. THOMAS.

DIRECTEUR DE THESE : Pr. MONTALESCOT.

TITRE DE LA THESE : Caractéristiques cliniques et pronostic à court terme des patients exclus des études randomisées ayant démontré la supériorité des héparines de bas poids moléculaire par rapport à l'héparine non fractionnée dans la prise en charge médicale de l'angor instable.

RESUME : Les grandes études randomisées ESSENCE et TIMI 11B ont montré la supériorité de l'énoxaparine sur l'héparine standard dans l'angor instable et l'IDM sans onde Q. Cependant, ces études ont exclu les patients qu'elles considéraient être à plus haut risque de saignement notamment les insuffisants rénaux et les insuffisants cardiaques. Le devenir de ces patients exclus n'est pas connu.

Nous avons étudié 516 patients consécutivement admis pour angor instable. Nous avons appelé « non exclus » ceux qui avaient les critères d'inclusion des grandes études (n = 339), et « exclus » ceux qui avaient au moins un critère d'exclusion (n = 177). Les deux groupes ont reçu le même traitement : aspirine 500 mg IV puis 75 à 250 mg/jour *per os* et l'énoxaparine 1 mg/kg/12 heures adaptée à la clairance de la créatinine, ainsi que les traitements anti-ischémiques habituels. Nous avons analysé le pronostic à court terme des patients en notant l'incidence des décès et/ou IDM pendant les 30 premiers jours et la tolérance du traitement en comparant le nombre d'hémorragies mineures et majeures dans les deux groupes. Nos résultats font apparaître que les exclus ont un profil de risque cardiovasculaire plus sévère que les non exclus : ils sont plus âgés que les non exclus, ont plus souvent des antécédents d'IDM et plus souvent un sous-décalage du segment ST. Il y a 3.3 fois plus de décès ou IDM à J30 et 3.2 fois plus de décès parmi les exclus que parmi les non exclus. En revanche, le nombre total d'hémorragies est comparable dans les deux groupes. Le principal résultat de cette étude est qu'on peut traiter par énoxaparine tous les patients hospitalisés pour angor instable même s'ils sont insuffisants rénaux ou cardiaques sans augmenter leur risque hémorragique.

MOTS-CLES :

- * héparine de bas poids moléculaire
- * énoxaparine
- * angor instable

ADRESSE DE L'UFR :

8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil.

