

Le tirofiban : une nouvelle force d'intervention puissante contre l'angine instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q

Roberto Lavoie, Pharmacien, M. Sc. (pharmacie d'hôpital)
Baccalauréat en sciences de la santé (médecine)

Résumé

Cet article est une analyse documentaire sur la pharmacologie et les études multicentriques réalisées avec le tirofiban.

Source des données : Une recherche orientée sur les inhibiteurs du récepteur glycoprotéique IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) et plus particulièrement sur le tirofiban a été effectuée dans MEDLINE. Elle portait plus particulièrement sur les publications en français et en anglais entre janvier 1994 et décembre 1999. La bibliographie de chacun des articles sélectionnés a aussi été examinée dans le but d'y découvrir d'autres publications pertinentes. La compagnie Merck Frosst Canada a fourni pour sa part d'autres documents sur les inhibiteurs du récepteur GP IIb/IIIa. Les mots clés employés étaient : tirofiban, MK-383, platelet GP IIb/IIIa receptor antagonist et platelet GP IIb/IIIa receptor inhibitor.

Résumé : Le tirofiban est un inhibiteur synthétique de nature non peptidique qui inhibe le récepteur GP IIb/IIIa et empêche l'agrégation plaquettaire. Les études multicentriques réalisées indiquent qu'il réduit le risque combiné de décès, d'infarctus du myocarde et d'ischémie réfractaire, et le nombre de procédures de revascularisation chez les patients atteints d'angine instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q. Cet antiplaquettaire est indiqué chez les patients victimes d'un syndrome coronarien aigu traités médicalement ou subissant une angioplastie coronarienne transluminale percutanée ou une athérectomie.

Conclusion : Les complications hémorragiques et la thrombocytopenie sont les principaux effets secondaires reliés au traitement. La diminution du nombre de plaquettes n'a toutefois été associée à aucun effet néfaste et la numération plaquettaire est revenue à la normale quelques jours après l'arrêt de la perfusion. Le tirofiban est approuvé pour le traitement du syndrome coronarien aigu. Il réduit l'ensemble des complications cardiaques ischémiques.

Pathogenèse de la thrombose coronarienne

Lorsqu'un bris de l'intégrité vasculaire survient à la suite de la rupture ou de la fissure d'une plaque athéro-

mateuse, les structures protéiques de la matrice sous-endothéliale (facteur Von Willerbrand, collagène, fibronectine, vitronectine) deviennent accessibles aux plaquettes et aux facteurs de coagulation, ce qui entraîne la thrombogenèse. La première étape de ce processus débute par l'adhérence des plaquettes à la paroi du vaisseau. Il s'ensuit la formation d'une couche unique de plaquettes¹.

La deuxième étape survient avec l'activation du récepteur GP IIb/IIIa. Ce récepteur, situé à la surface des plaquettes, fait partie de la famille des intégrines². Les intégrines sont un groupe de glycoprotéines impliquées dans les interactions entre deux cellules ou entre une cellule et une matrice cellulaire³. Les agonistes biochimiques capables d'activer le récepteur GP IIb/IIIa sont : la thrombine, le collagène, le facteur d'activation plaquettaire, l'adénosine diphosphate, la thromboxane A₂ (TXA₂), l'épinéphrine, ainsi que plusieurs autres⁴.

Il y a entre 80 000 et 100 000 récepteurs GP IIb/IIIa à la surface d'une plaquette. La majorité des récepteurs sont exprimés à la surface de la plaquette, alors qu'une autre portion non accessible est contenue à l'intérieur. Lorsque la plaquette est activée, le nombre de récepteurs situés à la surface augmente. On ne connaît toutefois pas la contribution exacte de ce phénomène en regard de l'agrégation plaquettaire. Il pourrait être important car une proportion significative des récepteurs situés à la surface proviendrait des récepteurs contenus à l'intérieur⁵.

Lorsque le récepteur GP IIb/IIIa est activé, sa structure se modifie. Il devient capable d'interagir avec le fibrinogène, le facteur Von Willerbrand, la fibronectine et la vitronectine. Il interagit toutefois principalement avec le fibrinogène car la concentration de cette substance est beaucoup plus élevée que celle des autres ligands. Dans l'ensemble, le fibrinogène forme des ponts entre les plaquettes, ce qui permet l'agrégation plaquettaire⁶.

En résumé, quel que soit le processus qui active le récepteur GP IIb/IIIa, c'est son interaction avec le fibrinogène qui constitue la voie finale commune menant à l'agrégation plaquettaire. En bloquant le site actif du récepteur, on empêche la fixation du fibrinogène et l'agrégation des plaquettes qui s'ensuit. À titre de comparaison, l'AAS ne bloque qu'une seule des voies d'activation

du récepteur GP IIb/IIIa, celle de la TXA₂³. L'inhibition de ce récepteur est donc susceptible d'être cliniquement plus efficace.

Relation structure-activité

Le tirofiban est un antagoniste compétitif du récepteur GP IIb/IIIa. Il s'agit plus précisément d'un inhibiteur de nature non peptidique dérivé de l'acide aminé tyrosine. Sa structure moléculaire lui permet de reproduire l'effet d'une séquence de trois acides aminés (arginine, glycine et acide aspartique) portant la dénomination RGD retrouvée aux extrémités du fibrinogène⁷. Cette séquence est impliquée dans l'interaction entre cette protéine et le récepteur GP IIb/IIIa. Il existe aussi sur le fibrinogène une deuxième séquence d'acides aminés (lysine, glutamine, alanine, glycine, acide aspartique et valine) portant la dénomination KQAGDV. Elle constitue le principal site de liaison du fibrinogène au récepteur GP IIb/IIIa⁶. L'inhibition compétitive de la séquence RGD semble toutefois suffisante pour obtenir l'effet pharmacologique désiré.

Mécanisme d'action

L'inhibition du site actif du récepteur GP IIb/IIIa permet de bloquer la voie finale commune menant à l'agrégation plaquettaire. Sachant que les plaquettes jouent un rôle important en regard de la thrombogénèse coronarienne, l'inhibition de leur agrégation permet de diminuer ce processus et par la même occasion l'ensemble des complications cardiaques ischémiques⁸.

Pharmacocinétique

La concentration plasmatique du tirofiban est prévisible. Il existe une corrélation assez étroite entre cette dernière et les effets biologiques³. Le volume de distribution varie entre 22 et 42 litres⁸. La demi-vie du tirofiban est courte. Sa valeur correspond à 1,5 heure +/- 0,5 heure³. Ce médicament se lie peu aux protéines plasmatiques. La fraction libre est estimée à 35 %⁸.

Le tirofiban est éliminé principalement sous forme inchangée. Chez les sujets ayant une fonction rénale adéquate, le rein constitue la principale voie d'excrétion⁸. La clairance rénale diminue de plus de 50 % chez les patients ayant une clairance à la créatinine inférieure à 0,5 mL/sec. L'insuffisance hépatique légère à modérée n'affecte pas de façon significative la clairance^{7,8}. La clairance plasmatique du tirofiban chez les sujets en bonne santé varie de 213 à 314 mL/min, alors qu'elle est estimée entre 152 et 267 mL/min chez les patients atteints de maladie coronarienne.

Pharmacodynamie

Les études pharmacodynamiques révèlent que les effets antiplaquettaires et la prolongation du temps de saignement sont généralement proportionnels aux concentrations plasmatiques des doses employées^{3,7}. Il existe aussi une certaine corrélation entre les concentrations plasmatiques et les effets biologiques³. Dans l'ensemble, le but visé par l'administration du tirofiban est d'obtenir un degré élevé d'inhibition de l'agrégation plaquettaire sans prolonger de façon excessive le temps de saignement.

La prolongation du temps de saignement est modeste lorsque l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est inférieure à 80 %. Elle augmente toutefois de façon exponentielle avec une inhibition plus marquée³. Lorsqu'on cesse la perfusion de maintien de 0,1 mcg/kg/min, l'agrégation des plaquettes retourne à la normale chez 90 % des patients après quatre à huit heures⁸.

L'héparine administrée simultanément entraîne peu ou pas d'effets supplémentaires en regard de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP⁸. De façon similaire, l'administration de l'AAS ne devrait procurer aucun avantage. Elle prolonge toutefois le temps de saignement, ce qui suggère un effet additif sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire⁷.

Essais cliniques

Trois études multicentriques ont été réalisées pour étudier l'efficacité et l'innocuité du tirofiban chez les patients atteints d'angine instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q. Il s'agit de l'étude RESTORE, l'étude PRISM et l'étude PRISM-PLUS. Les tableaux I, II et III regroupent les populations, les buts principaux, les régimes posologiques ainsi que les résultats de ces trois études.

Étude RESTORE

Dans l'étude RESTORE, le tirofiban était débuté avant l'angioplastie ou l'athérectomie directionnelle et la perfusion durait 36 heures après la procédure de revascularisation. Les résultats après 48 heures démontraient une réduction statistiquement significative de 3,3 % du risque absolu de l'ensemble des complications cardiaques ischémiques. Cette réduction était attribuable principalement à la diminution de 2,1 % du risque absolu d'ACTP ($p = 0,001$) et de 1,7 % du risque absolu d'infarctus du myocarde ($p = 0,039$)⁹.

Après sept jours, la diminution du risque absolu de l'ensemble des complications cardiaques ischémiques demeurait statistiquement significative. Elle était attribuable notamment à la baisse du nombre d'ACTP. Les

résultats par rapport à l'ensemble des complications cardiaques ischémiques n'étaient pas statistiquement significatifs 30 jours après le début de l'hospitalisation⁹.

Une analyse plus approfondie des données démontre cependant qu'en considérant seulement les ACTP ou les pontages coronariens effectués d'urgence, la réduction du risque absolu après 30 jours pour l'ensemble des complications cardiaques ischémiques atteints 2,5 % ($p = 0,052$). Les données suggèrent aussi des bénéfices accrus chez les patients ayant subi une athérectomie directionnelle. Le nombre de patients était toutefois peu élevé et la différence n'était pas statistiquement significative⁹.

La réduction du nombre d'infarctus du myocarde était presque statistiquement significative après sept jours ($p = 0,055$). La tendance semblait d'ailleurs se maintenir après 30 jours. Le résultat obtenu n'était toutefois pas statistiquement significatif⁹. Ces données suggèrent que la thrombogénèse ne se réactive pas lors de l'arrêt de la perfusion.

Dans l'étude RESTORE, les saignements apparaissaient plus importants avec le tirofiban. Les résultats obtenus n'étaient cependant pas statistiquement significatifs. Les épisodes de thrombocytopénie étaient réversibles et ils n'étaient pas associés aux complications hémorragiques⁹.

Une proportion significative des patients de l'étude ont subi une angiographie après six mois. Les résultats n'ont démontré aucune différence statistiquement significative quant à la taille de la sténose et au calibre de la lumière du vaisseau sanguin¹⁰.

Étude PRISM

Dans l'étude PRISM, le tirofiban est comparé à l'héparine. Les résultats ont été analysés après 48 heures. Ils ont permis de déterminer l'efficacité du tirofiban au cours de la période d'administration sans que les résultats ne soient affectés par les procédures de revascularisation¹¹.

Le groupe ayant reçu un bolus et une perfusion de tirofiban présente, après 48 heures, une différence statistiquement significative de 1,8 % du risque absolu de l'ensemble des complications cardiaques ischémiques. Cette réduction est attribuable principalement à la baisse de 1,8 % du nombre absolu d'événements ischémiques réfractaires. Les résultats obtenus pour le nombre de décès et d'infarctus du myocarde n'étaient pas statistiquement significatifs¹¹.

Après sept jours, malgré une tendance à la baisse des complications cardiaques ischémiques, aucun des résul-

tats obtenus n'était statistiquement significatifs. Des données similaires ont été recueillies après 30 jours, à l'exception de la mortalité qui démontrait une réduction statistiquement significative du risque absolu de 1,3 %¹¹.

Aucune différence statistiquement significative n'a été notée en regard des complications hémorragiques. Des hémorragies intracrâniennes sont survenues chez deux patients ayant reçu de l'héparine et chez un patient ayant reçu le tirofiban. Chez ce dernier, l'hémorragie serait attribuable en partie à une chute survenue avant l'hospitalisation. Une augmentation statistiquement significative de 0,7 % du risque de thrombocytopénie ($< 90\ 000$ plaquettes/mm³) a été rapportée. Les épisodes de thrombocytopénie n'ont laissé aucune séquelle. La numération plaquettaire est revenue à la normale quelques jours après l'arrêt de la perfusion¹¹.

Dans l'ensemble, les bénéfices du tirofiban au cours de l'étude PRISM sont légèrement supérieurs à ceux de l'héparine. Ils diminuent toutefois rapidement après l'arrêt de la perfusion. Le tirofiban est généralement bien toléré.

Étude PRISM-PLUS

Au début, les patients de l'étude PRISM-PLUS étaient répartis de façon aléatoire selon trois régimes posologiques, soit : 1) le tirofiban; 2) l'association d'héparine et de tirofiban et 3) l'héparine. À la suite d'une analyse intermédiaire des données, la répartition aléatoire sur le tirofiban a été cessée. La décision a été prise en raison d'un manque d'efficacité. En effet, la mortalité à sept jours était de 4,6 % dans le groupe recevant le tirofiban, de 1,5 % dans le groupe recevant le tirofiban et l'héparine et de 1,1 % dans le groupe recevant l'héparine. Le risque relatif pour le tirofiban comparativement à l'héparine était de 4,11 [intervalle de confiance à 95 %, 1,37 à 12,29 ($p = 0,012$)]¹². Les résultats concernant la mortalité n'étaient toutefois pas soutenus, puisque après six mois, il n'y avait pas plus de décès dans le groupe ayant reçu le tirofiban. De plus, les données après sept jours en regard de la mortalité n'étaient pas appuyées par les résultats des autres types de complications cardiaques ischémiques (infarctus du myocarde, ischémie récidivante). Cet excès de mortalité serait donc le fruit du hasard¹². Ces résultats suggèrent aussi qu'il est nécessaire d'administrer avec le tirofiban des inhibiteurs de la thrombine pour obtenir une efficacité optimale. De plus, comme les données de l'étude PRISM comparant directement le tirofiban et l'héparine étaient favorables, la décision d'arrêter la répartition aléatoire sur le tirofiban semble avoir été prise prématurément. Elle n'a d'ailleurs pas permis de savoir si le tirofiban est plus efficace que l'héparine chez les patients atteints d'angine instable à risque élevé de complications cardiaques ischémiques.

Tableau I : Résumé de l'étude RESTORE⁹

Nom de l'étude	Population	Objectifs principaux	Régimes posologiques
<i>Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis.</i>	2 141 patients Patients subissant une angioplastie ou une athérectomie directionnelle dans les 72 heures suivant l'apparition de douleurs thoraciques associées à de l'angine instable ou à un infarctus du myocarde.	Déterminer l'effet du tirofiban sur la mortalité, l'infarctus du myocarde, les pontages coronariens effectués à la suite de l'échec d'une angioplastie ou lors d'une ischémie récidivante, ainsi que l'insertion de tuteurs intravasculaires à la suite de l'occlusion aiguë d'un vaisseau coronaire traité.	<u>Régime n° 1</u> (1 070 patients) Héparine : bolus = 150 µ/kg (maximum = 10 000 µ) + perfusion durant la procédure de revascularisation maintenant le TCA entre 300 et 400 secondes <u>Régime n° 2</u> (1 071 patients) Tirofiban : bolus = 10 mcg/kg durant 3 min + perfusion = 0,15 mcg/kg/min durant 36 h + héparine : bolus = 150 µ/kg (maximum = 10 000 µ) + perfusion durant la procédure de revascularisation maintenant le TCA entre 300 et 400 secondes
Résultats après 48 heures		Résultats après 7 jours	
Ensemble des événements Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 38 % 8,7 contre 5,4 (différence absolue : 3,3) (p = 0,005)		Ensemble des événements Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 27 % 10,4 contre 7,6 (différence absolue : 2,8) (p = 0,022)	
Infarctus du myocarde Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 39 % 4,4 contre 2,7 (différence absolue : 1,7) (p = 0,039)		Infarctus du myocarde Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 32 % 5,3 contre 3,6 (différence absolue : 1,7) (p = 0,055)	
Mortalité Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : — 0,2 contre 0,2 (différence absolue : 0) (p = 1,000)		Mortalité Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : — 0,4 contre 0,4 (différence absolue : 0) (p = 0,986)	
Pontages coronariens Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 36 % 1,4 contre 0,9 (différence absolue : 0,5) (p = 0,315)		Pontages coronariens Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 25 % 1,6 contre 1,2 (différence absolue : 0,4) (p = 0,462)	
Angioplasties Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 66 % 3,2 contre 1,1 (différence absolue : 2,1) (p = 0,001)		Angioplasties Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 39 % 4,4 contre 2,7 (différence absolue : 1,7) (p = 0,034)	
Insertion de tuteurs intravasculaires Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 40 % 2,5 contre 1,5 (différence absolue : 1,0) (p = 0,093)		Insertion de tuteurs intravasculaires Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 40 % 2,5 contre 1,5 (différence absolue : 1,0) (p = 0,093)	
Résultats après 30 jours		Complications hémorragiques	
Ensemble des événements Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 16 % 12,2 contre 10,3 (différence absolue : 1,9) (p = 0,160)		Saignements majeurs (selon les critères de TIMI) Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : 2,1 contre 2,4 (différence absolue : 0,3) (p = 0,662)	
Infarctus du myocarde Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 26 % 5,7 contre 4,2 (différence absolue : 1,5) (p = 0,113)		Hémorragies intracrâniennes Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : 0,3 contre 0,1 (différence absolue : 0,2)	
Mortalité Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : — 0,7 contre 0,8 (différence absolue : 0,1) (p = 0,808)		Saignements majeurs (selon les critères du protocole) Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : 3,7 contre 5,3 (différence absolue : 1,6) (p = 0,096)	
Pontages coronariens Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 14 % 2,2 contre 1,9 (différence absolue : 0,3) (p = 0,641)		Transfusions sanguines Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : 2,2 contre 3,5 (différence absolue : 1,3)	
Angioplasties Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 22 % 5,4 contre 4,2 (différence absolue : 1,2) (p = 0,178)		Thrombocytopénie (< 90 000 plaquettes/mm ³) Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : 0,9 contre 1,17 (différence absolue : 0,27) (p = 0,831)	
Insertion de tuteurs intravasculaires Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 40 % 2,5 contre 1,5 (différence absolue : 1,0) (p = 0,093)		Thrombocytopénie (< 50 000 plaquettes/mm ³) Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : 0,1 contre 0,2 (différence absolue : 0,1) (p = 1,000)	

Tableau II : Résumé de l'étude PRISM¹¹

Nom de l'étude	Population	Objectifs principaux	Régimes posologiques
<i>Platelet Receptor Inhibition in ischemic Syndrome Management</i>	3 232 patients Patients ayant de l'angine instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q, confirmé par une ischémie myocardique à l'ECG, une élévation des enzymes cardiaques ou des antécédents de maladie coronarienne documentée. Le tirofiban doit être débuté au plus tard 24 heures après le dernier épisode de douleurs thoraciques.	Déterminer l'effet du tirofiban après 48 heures sur la mortalité, l'infarctus du myocarde et les affections ischémiques réfractaires.	<u>Régime n° 1</u> (1 616 patients) Héparine : bolus = 5 000 µ + perfusion = 1 000 µ par heure durant 48 h <u>Régime n° 2</u> (1 616 patients) Tirofiban : bolus = 0,6 mcg/kg/min durant 30 min + perfusion = 0,15 mcg/kg/min durant 47,5 h Tous les patients ont reçu de l'AAS à moins d'une contre-indication. L'administration de nitrates par voie intraveineuse, de bêta-bloqueurs ou de bloqueurs des canaux calciques était laissée à la discrétion du médecin traitant.
Résultats après 48 heures		Résultats après 7 jours	
Ensemble des événements Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 33 % 5,6 contre 3,8 (différence absolue : 1,8) (p = 0,01)		Ensemble des événements Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 10 % 11,2 contre 10,3 (différence absolue : 0,9) (p = 0,33)	
Infarctus du myocarde et mortalité Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 24 % 1,6 contre 1,2 (différence absolue : 0,4) (p = 0,38)		Infarctus du myocarde et mortalité Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 23 % 4,2 contre 3,3 (différence absolue : 0,9) (p = 0,16)	
Infarctus du myocarde Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 36 % 1,4 contre 0,9 (différence absolue : 0,5) (p = 0,19)		Infarctus du myocarde Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 16 % 3,1 contre 2,6 (différence absolue : 0,5) (p = 0,40)	
Mortalité Bolus + perfusion de tirofiban : — 0,2 contre 0,4 (différence absolue : 0,2) (p = 0,54)		Mortalité Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 37 % 1,6 contre 1,0 (différence absolue : 0,6) (p = 0,15)	
Affections ischémiques réfractaires Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 35 % 5,3 contre 3,5 (différence absolue : 1,8) (p = 0,01)		Affections ischémiques réfractaires Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 9 % 9,9 contre 9,1 (différence absolue : 0,8) (p = 0,41)	
Résultats après 30 jours		Complications hémorragiques	
Ensemble des événements Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 8 % 17,1 contre 15,9 (différence absolue : 1,2) (p = 0,34)		Saignements majeurs Bolus + perfusion de tirofiban : 0,4 contre 0,4 (différence absolue : 0)	
Infarctus du myocarde et mortalité Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 20 % 7,1 contre 5,8 (différence absolue : 1,3) (p = 0,11)		Hémorragies intracrâniennes Bolus + perfusion de tirofiban : 0,1 contre 0,1 (différence absolue : 0)	
Infarctus du myocarde Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 5 % 4,3 contre 4,1 (différence absolue : 0,2) (p = 0,79)		Transfusions sanguines Bolus + perfusion de tirofiban : 1,4 contre 2,4 (différence absolue : 1,0)	
Mortalité Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 38 % 3,6 contre 2,3 (différence absolue : 1,3) (p = 0,02)		Thrombocytopénie (< 90 000 plaquettes/mm ³) Bolus + perfusion de tirofiban : 0,4 contre 1,1 (différence absolue : 0,7) (p = 0,04)	
Affections ischémiques réfractaires Bolus + perfusion de tirofiban : ↓ 2 % 10,8 contre 10,6 (différence absolue : 0,2) (p = 0,85)		Thrombocytopénie (< 50 000 plaquettes/mm ³) Bolus + perfusion de tirofiban : 0,1 contre 0,4 (différence absolue : 0,3)	

Tableau III : Résumé de l'étude PRISM-PLUS¹²

Nom de l'étude	Population	Objectifs principaux	Régimes posologiques
<i>Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms</i>	<p>1 570 patients</p> <p>Patients ayant de l'angine instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q, confirmé par une ischémie myocardique à l'ECG, une élévation des enzymes cardiaques ou des antécédents de maladie coronarienne documentée.</p> <p>Le tirofiban doit être débuté au plus tard 12 heures après le dernier épisode de douleurs thoraciques.</p>	Déterminer l'effet du tirofiban sur la mortalité, l'infarctus du myocarde et les affections schémiques réfractaires après 7 jours, 30 jours et 6 mois.	<p><u>Régime n° 1</u> (797 patients)</p> <p>Héparine : bolus = 5 000 µ + perfusion = 1 000 µ par heure durant un minimum de 48 h. La perfusion était poursuivie chez les patients ayant une angiographie et une angioplastie. Elle était cessée immédiatement après la procédure de revascularisation. Elle était remplacée par un bolus de 5 000 µ à 7 500 µ d'héparine suivi d'une perfusion de 1 000 µ par heure. Des bolus supplémentaires d'héparine pouvaient être administrés si la situation l'exigeait.</p> <p><u>Régime n° 2</u> (773 patients)</p> <p>Tirofiban : bolus = 0,4 mcg/kg/min durant 30 min + perfusion = 0,1 mcg/kg/min durant un minimum de 48 h. La perfusion était poursuivie chez les patients ayant une angiographie et une angioplastie. Elle était cessée entre 12 et 24 h après la procédure de revascularisation + héparine : bolus = 5 000 µ + perfusion = 1 000 µ par heure durant un minimum de 48 h. La perfusion était poursuivie chez les patients ayant une angiographie et une angioplastie. Elle était cessée immédiatement après la procédure de revascularisation. Elle était remplacée par un bolus de 5 000 µ à 7 500 µ d'héparine suivi d'une perfusion de 1 000 µ par heure. Des bolus supplémentaires d'héparine pouvaient être administrés si la situation l'exigeait.</p> <p><u>Régime n° 3</u></p> <p>Tirofiban : bolus = 0,6 mcg/kg/min durant 30 min + perfusion = 0,15 mcg/kg/min durant un minimum de 48 h. La perfusion était poursuivie chez les patients ayant une angiographie et une angioplastie. Elle était cessée entre 12 et 24 heures après la procédure de revascularisation.</p> <p>Tous les patients ont reçu de l'AAS à moins d'une contre-indication.</p> <p>L'administration de nitrates par voie intraveineuse, de bêta-bloqueurs ou de bloqueurs des canaux calciques était laissée à la discrétion du médecin traitant.</p>

Résultats après 48 heures	Résultats après 7 jours	Résultats après 30 jours
Ensemble des événements Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 29 % 7,8 contre 5,7 (différence absolue : 2,1) (p = 0,08)	Ensemble des événements Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 32 % 17,9 contre 12,9 (différence absolue : 5,0) (p = 0,004)	Ensemble des événements Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 22 % 22,3 contre 18,5 (différence absolue : 3,8) (p = 0,03)
Infarctus du myocarde et mortalité Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 66 % 2,6 contre 0,9 (différence absolue : 1,7) (p = 0,01)	Infarctus du myocarde et mortalité Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 43 % 8,3 contre 4,9 (différence absolue : 3,4) (p = 0,006)	Infarctus du myocarde et mortalité Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 30 % 11,9 contre 8,7 (différence absolue : 3,2) (p = 0,03)
Infarctus du myocarde Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 68 % 2,4 contre 0,8 (différence absolue : 1,6) (p = 0,01)	Infarctus du myocarde Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 47 % 7,0 contre 3,9 (différence absolue : 3,1) (p = 0,006)	Infarctus du myocarde Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 30 % 9,2 contre 6,6 (différence absolue : 2,6) (p = 0,05)
Mortalité Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 49 % 0,3 contre 0,1 (différence absolue : 0,2) (p = 0,58)	Mortalité Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : — 1,9 contre 1,9 (différence absolue : 0) (p = 0,99)	Mortalité Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 21 % 4,5 contre 3,6 (différence absolue : 0,9) (p = 0,36)
Affections ischémiques réfractaires Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 22 % 5,9 contre 4,8 (différence absolue : 1,1) (p = 0,26)	Affections ischémiques réfractaires Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 30 % 12,7 contre 9,3 (différence absolue : 3,4) (p = 0,02)	Affections ischémiques réfractaires Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 24 % 13,4 contre 10,6 (différence absolue : 2,8) (p = 0,06)
Résultats après 6 mois	Complications hémorragiques	
Ensemble des événements Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 19 % 32,1 contre 27,7 (différence absolue : 4,4) (p = 0,02)	Saignements majeurs (selon les critères de TIMI) Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : 0,8 contre 1,4 (différence absolue : 0,6)	
Infarctus du myocarde et mortalité Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 22 % 15,3 contre 12,3 (différence absolue : 3,0) (p = 0,06)	Hémorragies intracrâniennes (selon les critères de TIMI) Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : 0 contre 0 (différence absolue : 0)	
Infarctus du myocarde Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 24 % 10,5 contre 8,3 (différence absolue : 2,2) (p = 0,10)	Saignements majeurs (selon les critères du protocole) Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : 3,0 contre 4,0 (différence absolue : 1,0) (p = 0,34)	
Mortalité Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 3 % 7,0 contre 6,9 (différence absolue : 0,1) (p = 0,85)	Transfusions sanguines Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : 2,8 contre 4,0 (différence absolue : 1,2) (p = 0,21)	
Affections ischémiques réfractaires Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : ↓ 24 % 13,4 contre 10,6 (différence absolue : 2,8) (p = 0,05)	Thrombocytopénie (< 90 000 plaquettes/mm ³) Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : 0,8 contre 1,9 (différence absolue : 1,1) (p = 0,07)	
	Thrombocytopénie (< 50 000 plaquettes/mm ³) Bolus + perfusion de tirofiban et d'héparine : 0,3 contre 0,5 (différence absolue : 0,2) (p = 0,44)	

Les données de l'étude PRISM-PLUS indiquaient après sept jours que l'administration d'un bolus et d'une perfusion de tirofiban et d'héparine réduisait de 5,0 % le risque absolu (p = 0,004) de complications cardiaques ischémiques. Cette diminution était attribuable principalement à la baisse de 3,1 % du risque absolu (p = 0,006) d'infarctus du myocarde et de 3,4 % du risque absolu (p = 0,02) d'affections ischémiques réfractaires¹².

Comparativement à l'étude PRISM, les bénéfices obtenus au cours de l'hospitalisation sont demeurés présents six mois après le début de l'hospitalisation. Les données indiquaient une réduction statistiquement si-

gnificative du risque absolu de 4,4 % de l'ensemble des complications cardiaques ischémiques. Cette diminution était attribuable surtout à la baisse des affections ischémiques réfractaires ainsi qu'à la réduction du nombre d'infarctus du myocarde¹².

Les complications hémorragiques semblaient plus fréquentes dans le groupe ayant reçu un bolus et une perfusion de tirofiban et d'héparine. Toutefois, les résultats obtenus n'ont pas été statistiquement significatifs. Aucun patient n'a eu d'hémorragie intracrânienne et aucun n'est mort de complications hémorragiques. Les épisodes de thrombocytopénie étaient peu fréquents et com-

plètement réversibles après l'arrêt de la perfusion. La diminution de la numération plaquettaire n'a entraîné aucun effet néfaste¹².

Une proportion considérable des patients de l'étude ont subi une angiographie au cours de l'hospitalisation. Les angiographies effectuées entre 48 et 96 heures après le début de l'administration du tirofiban ont été retenues. L'analyse de ces dernières, qui a été réalisée à double insu, visait à déterminer si l'association de tirofiban et d'héparine : 1) diminue l'extension du thrombus sur l'artère considérée comme étant responsable du syndrome d'ischémie coronarienne; 2) améliore la perfusion en aval du thrombus; 3) diminue la sévérité de l'obstruction et 4) diminue la sévérité de la plaque athéromateuse. Les résultats ont démontré pour le groupe recevant l'association de tirofiban et d'héparine : 1) une diminution statistiquement significative de la taille du thrombus (RC = 0,77); 2) une amélioration statistiquement significative de la perfusion en aval du thrombus (RC = 0,65); 3) une réduction statistiquement significative de la sévérité de l'obstruction et 4) aucun changement en regard de la sévérité de la plaque athéromateuse. Les données ont aussi révélé que la persistance d'un thrombus a été associée chez 45 % des patients à une augmentation statistiquement significative du risque de mortalité et d'infarctus du myocarde¹³.

Dans l'ensemble, on observe une corrélation assez étroite entre les résultats des angiographies et la diminution des complications cardiaques ischémiques, ce qui constitue une preuve directe de l'efficacité du tirofiban au site de la thrombogenèse. Cette étude suggère aussi qu'en prévenant l'accumulation des plaquettes à l'endroit d'une plaque athéromateuse instable, on favorise l'atténuation de l'activité plaquettaire¹³.

Réactions indésirables

Le tirofiban inhibe l'agrégation plaquettaire de façon marquée. Toutefois, les trois études multicentriques réalisées démontrent que les complications hémorragiques n'étaient pas augmentées de manière statistiquement significative chez les patients ayant reçu le tirofiban ou l'association de tirofiban et d'héparine. Parmi les complications hémorragiques survenues, les saignements au site d'introduction du cathéter ont été les plus fréquents. Ils n'ont toutefois entraîné aucune séquelle⁸. L'incidence d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'était pas plus élevée chez les patients ayant reçu le tirofiban^{9,11,12}.

L'incidence de thrombocytopenie était faible dans les trois études multicentriques^{9,11,12}. Elle était cependant augmentée de manière statistiquement significative dans l'étude PRISM¹¹. La diminution du nombre de pla-

quettes n'a entraîné aucun effet néfaste. La numération plaquettaire est revenue à la normale quelques jours après l'arrêt de la perfusion. En présence d'une thrombocytopenie marquée, on recommandait l'administration de concentrés plaquettaires^{9,11,12}.

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec le tirofiban n'ont pas été étudiées systématiquement. Or, ce nouveau médicament peut entraîner des effets antiplaquettaires marqués. Il doit par conséquent être administré avec précaution chez les patients recevant simultanément d'autres médicaments affectant l'hémostase⁸.

L'utilisation du tirofiban en association avec l'AAS et l'héparine semble associée à une légère augmentation des complications hémorragiques. L'administration concomitante d'agents thrombolytiques n'a pas encore été démontrée sécuritaire⁸. Des études sur ce sujet sont à venir. À l'exception des médicaments inscrits sur le protocole, les autres traitements étaient laissés à la discrétion du médecin traitant^{9,11,12}. Par conséquent, les patients ayant reçu le tirofiban recevaient simultanément de nombreux médicaments pour traiter d'autres affections cardiaques. Parmi ceux-ci, mentionnons notamment : l'AAS, l'héparine, la digoxine, les bêta-bloquants, les antagonistes des canaux calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les préparations de nitrates, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et les diurétiques⁸. Les patients qui ont reçu de la levothyroxine ou de l'oméprazole ont éliminé plus rapidement le tirofiban. L'impact clinique de cette accélération de la clairance demeure toutefois inconnu.

Caractéristiques du tirofiban par rapport aux autres inhibiteurs du récepteur GP IIb/IIIa

Les deux concurrents du tirofiban sont l'éptifibatide (Integrilin^{MC}) et l'abciximab (ReoPro^{MC}). Le tirofiban et l'éptifibatide sont des antiplaquettaires assez similaires sur le plan de leurs caractéristiques pharmacologiques. La comparaison aura donc lieu principalement avec l'abciximab. Le tirofiban possède certains avantages par rapport à cet anticorps monoclonal. Cependant, plusieurs de ces avantages demeurent théoriques, c'est-à-dire qu'ils ont peu d'impacts sur le plan clinique. Ces derniers sont respectivement : 1) l'absence d'effet immunogène; 2) une spécificité accrue pour le récepteur GP IIb/IIIa; 3) une activité antiplaquettaire réversible rapidement lors de l'arrêt de la perfusion et 4) un début d'action rapide. Reprenons plus en détails chacun de ces avantages.

Absence d'effet immunogène

L'absence d'effet immunogène avec le tirofiban perd de son intérêt car l'immunogénicité de son principal

concurrent l'abciximab n'est pas aussi problématique qu'on l'appréhendait. En effet, des milliers de patients ont reçu l'abciximab et on ne signale aucun cas de réaction anaphylactique. L'incidence de thrombocytopenie avec cet anticorps monoclonal demeure peu élevée et seulement 6,5 % des patients développent des anticorps¹⁴.

Spécificité accrue pour le récepteur GP IIb/IIIa

Le tirofiban est un antagoniste spécifique du récepteur GP IIb/IIIa. Cette spécificité ne semble toutefois pas lui conférer d'avantages. En effet, son principal concurrent l'abciximab est moins spécifique. Il inhibe simultanément le récepteur GP IIb/IIIa et le récepteur $\alpha_v\beta_3$. Comme ce récepteur ($\alpha_v\beta_3$) semble moduler la liaison des cellules endothéliales aux plaquettes et influencer la migration des cellules musculaires de la média, on croit qu'il contribue aux effets bénéfiques de l'abciximab en regard de la resténose¹⁵. Une moins grande spécificité pourrait donc constituer un avantage. D'autres études seront nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Activité antiplaquettaire réversible rapidement lors de l'arrêt de la perfusion

Il n'existe aucun antidote contre les inhibiteurs du récepteur GP IIb/IIIa. Il est donc souhaitable que l'activité antiplaquettaire cesse rapidement si des complications hémorragiques surviennent¹⁴. Le tirofiban, grâce à sa courte demi-vie, possède cette caractéristique^{7,8}. Cet avantage perd cependant de son intérêt car l'abciximab, malgré une longue demi-vie, n'entraîne pas d'augmentation statistiquement significative du risque d'hémorragie.

Début d'action rapide

Le tirofiban possède un début d'action très rapide^{7,8}. Toutefois, les études réalisées avec l'abciximab indiquent que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est obtenue environ dix minutes après l'administration du bolus¹⁵. La plus grande rapidité d'action du tirofiban ne doit donc pas être considérée comme un avantage majeur.

Indication

Vers la fin de l'été 1999, le tirofiban a été approuvé au Canada. Il est vendu sous le nom d'Aggrastat. Ce médicament a été un des premiers inhibiteurs du récepteur GP IIb/IIIa indiqué pour le traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q. Le tirofiban s'administre par voie intraveineuse et de façon conjointe avec l'héparine et l'AAS. Les patients ayant un syndrome coronarien aigu, qui sont traités médicalement ou qui subissent une angioplastie ou une athérectomie, peuvent recevoir le tirofiban à moins d'une contre-indication. Cet antiplaquettaire permet de réduire le risque

combiné de décès, d'infarctus du myocarde et d'ischémie réfractaire et le nombre de procédures de revascularisation⁸.

Précautions et contre-indications

Le tirofiban est un agent antiplaquettaire. Il augmente les risques de saignements. Bien que les résultats n'aient pas été statistiquement significatifs, les complications hémorragiques demeurent l'un des principaux effets secondaires rencontrés⁸. La majorité des saignements surviennent au site d'introduction du cathéter.

Le tirofiban doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une numération plaquettaire inférieure à 150 000/mm³. La prudence est aussi de rigueur chez les patients atteints de rétinopathies hémorragiques. On recommande d'employer le tirofiban avec précaution chez les patients recevant d'autres médicaments affectant l'hémostase. Aucune étude n'a confirmé l'innocuité du tirofiban lorsqu'il est administré conjointement avec un agent thrombolytique⁸. Des essais thérapeutiques sur ce sujet sont à venir.

Lorsque le cathéter est en place, le patient doit demeurer au repos et maintenir sa jambe immobile. La tête du lit doit être soulevée à 30 degrés. Avant de retirer le cathéter, l'héparine doit être cessée depuis au moins trois ou quatre heures. On doit s'assurer que le temps de céphaline activé (TCA) est inférieur à 180 secondes ou que le temps partiel de thromboplastine activé (APTT) est inférieur à 45 secondes⁸.

Les signes vitaux de même que les principaux sites de saignements doivent être surveillés régulièrement pour dépister les complications hémorragiques. Si une hémorragie survient et qu'elle ne peut être arrêtée par l'application d'une pression, l'administration de l'héparine et du tirofiban doit être cessée. Après avoir retiré le cathéter, il faut s'assurer que l'hémostase est présente depuis au moins quatre heures avant de permettre au patient de quitter l'hôpital⁸.

Afin de diminuer les risques de complications hémorragiques, on recommande de diminuer les traumatismes et les atteintes vasculaires. Par conséquent, les ponctions veineuses ou artérielles, l'administration de médicaments par voie intramusculaire, la mise en place de cathéter par voie urinaire, les intubations nasotrachéales, ainsi que l'insertion de tubes nasogastriques doivent être réduites au minimum. Si une ponction veineuse est nécessaire, les sites non compressibles doivent être évités (veines sous-clavières, veines jugulaires)⁸.

On recommande lors d'insuffisance rénale sévère d'ajuster la dose de tirofiban⁸. Autrement, les effets anti-

plaquettaires et l'incidence des complications hémorragiques pourraient être plus marqués. Les contre-indications figurent au Tableau IV.

Tableau IV : Contre-indications⁸

- Hypersensibilité connue au tirofiban ou à l'une des composantes du médicament
- Hémorragie interne active
- Hémorragie survenue il y a moins de 30 jours
- Antécédents d'hémorragie intracrânienne
- Néoplasie intracrânienne
- Malformation artérioveineuse ou anévrisme
- Thrombocytopénie préexistante
- Accident vasculaire cérébral survenu il y a moins de 30 jours
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique
- Intervention chirurgicale majeure ou traumatisme important survenu il y a moins de 30 jours
- Antécédents, symptômes ou données suggérant une dissection de l'aorte
- Hypertension sévère (pression sanguine systolique supérieure à 180 mm Hg ou pression sanguine diastolique supérieure à 110 mm Hg)
- Administration concomitante d'un autre inhibiteur du récepteur GP IIb/IIIa
- Péricardite aiguë

Examens à effectuer avant l'administration et en cours de traitement

Plusieurs examens doivent être effectués avant l'administration du tirofiban. Ils ont pour but de connaître certains paramètres hématologiques et d'identifier certains troubles de coagulation. On suggère d'évaluer le temps de prothrombine, le temps de céphaline activé, la numération des plaquettes, l'hématocrite, ainsi que le taux d'hémoglobine⁸.

En cours de traitement, on recommande d'ajuster la dose d'héparine à l'aide du temps de céphaline activé et d'effectuer une numération plaquettaire six heures après le début de l'administration ainsi qu'une fois par jour. Cet examen vise à dépister une thrombocytopénie. Les numérations plaquettaires peuvent être effectuées plus fréquemment s'il y a des indications d'un déclin significatif. Le tirofiban et l'héparine devrait être cessés si la thrombocytopénie est confirmée. On suggère aussi de surveiller le taux d'hémoglobine et l'hématocrite six heures après le début de l'administration ainsi qu'une fois par jour. Finalement, on recommande de prendre les signes vitaux régulièrement et de surveiller les sites de saignements pour identifier les hémorragies⁸.

Aucun test simple, peu dispendieux et approuvé ne permet de surveiller le degré d'inhibition des récepteurs GP IIb/IIIa. Plusieurs études sont toutefois en cours. On devrait, dans un avenir rapproché, pouvoir ajuster le débit de la perfusion de façon à assurer en permanence une inhibition optimale des récepteurs GP IIb/IIIa¹⁶.

Posologie

Tel qu'illustré dans les tableaux I, II et III, les régimes posologiques administrés dans les trois études étaient différents. Comme les résultats les plus favorables sont survenus dans l'étude PRISM-PLUS, c'est le régime posologique employé dans cet essai thérapeutique qui a été retenu. Par conséquent, on recommande d'administrer un bolus de 0,4 mcg/kg/min durant 30 minutes suivi d'une perfusion de 0,1 mcg/kg/min. La durée de la perfusion varie généralement entre 48 et 108 heures. La raison de cet écart est que la perfusion doit être poursuivie entre 12 et 24 heures après l'angioplastie ou l'athérectomie. Chez un patient atteint d'insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 30 mL/min), on recommande de diminuer la perfusion à 0,05 mcg/kg/min, soit 50 % de la dose habituelle⁸.

En respectant la posologie utilisée dans l'étude PRISM-PLUS, le degré d'inhibition des récepteurs se situe au environ de 90 %⁷⁻⁹. Il est primordial de respecter ce régime posologique si on désire obtenir une diminution maximale des complications cardiaques ischémiques tout en minimisant les complications hémorragiques. Autrement, un régime posologique inférieur pourrait entraîner une perte d'efficacité, alors qu'une dose plus élevée pourrait augmenter l'incidence des saignements sans modifier pour autant les bénéfices en regard des complications cardiaques ischémiques.

Questions à résoudre

Plusieurs aspects demeurent sans réponse concernant l'utilisation du tirofiban. L'analyse des données a permis d'en faire ressortir au moins six. Ils s'agit respectivement : 1) du degré optimal d'inhibition des récepteurs GP IIb/IIIa; 2) de la durée optimale de la perfusion; 3) de l'impact de la durée de la perfusion sur l'affinité et le nombre de récepteurs GP IIb/IIIa; 4) des bénéfices supplémentaires apportés par l'administration simultanée d'autres médicaments; 5) de la comparaison des résultats du tirofiban par rapport à ceux de l'abciximab en regard des procédures de revascularisation et 6) de la possibilité d'obtenir des bénéfices supérieurs avec certaines techniques de revascularisation.

Degré optimal d'inhibition des récepteurs GP IIb/IIIa

Les études pharmacodynamiques n'ont pas permis d'établir avec précision le degré optimal d'inhibition des récepteurs GP IIb/IIIa; soit la dose qui procure un effet thérapeutique maximal et un minimum de complications hémorragiques. En effet, on constate des variations assez importantes en regard des régimes posologiques employés dans les trois études multicentriques. De façon surprenante, les analyses pharmacodynamiques suggèrent une inhibition satisfaisante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP avec tous les régimes posologiques employés⁷. Actuellement, le régime posologique recommandé est celui de l'étude PRISM-PLUS. Il s'agit de la posologie la plus faible. Ce régime posologique sera peut être modifié dans les années à venir à mesure que nous accumulerons de l'information.

Durée optimale de la perfusion

On ne connaît pas avec précision le temps nécessaire pour l'atténuation de l'activité plaquettaire au site de la thrombogenèse. Il est estimé actuellement entre deux et huit jours¹. Toutefois, bien que ce manque de connaissances ne facilite pas la détermination de la durée optimale de la perfusion, cette dernière demeure en soi mal définie. Actuellement, le tirofiban est perfusé 12 à 24 heures après la procédure de revascularisation¹². On peut toutefois supposer que l'administration d'une perfusion sur une période plus longue après la procédure de revascularisation pourrait augmenter les bénéfices en regard des complications cardiaques ischémiques. L'accumulation de données supplémentaires au cours des prochaines années devraient nous permettre de répondre à cette question.

Impact de la durée de la perfusion sur l'affinité et le nombre de récepteurs GP IIb/IIIa

Il faudra déterminer si l'administration prolongée d'un antiplaquettaire modifie le nombre ou l'affinité des récepteurs GP IIb/IIIa. Advenant l'un ou l'autre de ces phénomènes, l'efficacité du tirofiban pourrait être diminuée¹⁷.

Bénéfices supplémentaires apportés par l'administration d'autres médicaments

Le tirofiban bloque la voie finale commune menant à l'agrégation plaquettaire. Nous devons donc nous questionner sur les bénéfices supplémentaires apportés par l'administration simultanée d'AAS en phase aiguë¹⁷. Jusqu'à maintenant, l'AAS a été administré dans toutes les études réalisées avec le tirofiban.

À mesure que de nouveaux agents antithrombotiques seront commercialisés, nous découvrirons les associa-

tions d'agents pharmacologiques qui procurent une diminution maximale des complications cardiaques ischémiques. Des études sont en cours afin de vérifier l'efficacité et l'innocuité des agents thrombolytiques et des héparines de faible poids moléculaire administrés en association avec des antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa.

Comparaison des résultats du tirofiban par rapport à ceux de l'abciximab en regard de la diminution des complications cardiaques ischémiques lors des procédures de revascularisation

Si on envisage une angioplastie ou une athérectomie directionnelle, on recommande de poursuivre l'administration du tirofiban jusqu'à 12 à 24 heures après la procédure de revascularisation⁸. En agissant de la sorte, on entre en compétition avec l'abciximab. Ce médicament est approuvé notamment comme traitement d'appoint lors d'une ACTP ou d'une athérectomie chez les patients à risque élevé d'occlusion aiguë du vaisseau coronaire traité. L'administration de l'abciximab permet de réduire de façon marquée le nombre de complications cardiaques ischémiques pendant et après une ACTP ou une athérectomie¹⁴. Or, si un patient reçoit du tirofiban au lieu de l'abciximab, on ne sait pas si les résultats obtenus pendant et après l'angioplastie ou l'athérectomie sont comparables à ceux de cet anticorps monoclonal. Il faudra donc dans un avenir rapproché répondre à cette question.

Possibilité d'obtenir des bénéfices supplémentaires avec certaines techniques de revascularisation

Une analyse approfondie des résultats de l'étude RESTORE suggère des bénéfices accrus chez les patients ayant subi une athérectomie directionnelle. Le nombre de patients était toutefois peu élevé et la différence n'était pas statistiquement significative⁹. Cela pourrait signifier que les inhibiteurs du récepteur GP IIb/IIIa auraient une efficacité supérieure en présence de dommages plus importants de la paroi du vaisseau sanguin. D'autres études seront nécessaires pour faire la lumière sur cette question et pour établir avec quel type de procédures de revascularisation les bénéfices sont les plus élevés.

Conclusion

Le tirofiban est un antiplaquettaire indiqué pour les patients atteints d'angine instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q qui sont traités médicalement ou qui subissent une angioplastie ou une athérectomie. Il entraîne une diminution marquée de l'ensemble des complications cardiaques ischémiques ou du nombre de procédures de revascularisation⁸. Ses deux principaux

avantages comparativement à l'un de ses concurrents, l'abciximab, sont l'absence d'effet immunogène et une activité antiplaquettaire réversible rapidement lors de l'arrêt de la perfusion. Le tirofiban est un médicament dispendieux. Son utilisation risque d'avoir un impact financier majeur. Toutefois, en s'appuyant sur une base clinique et possiblement sur une base économique, il est justifié d'inclure ce médicament à la liste de médicaments des hôpitaux.

Abstract

This article is a review of the literature on pharmacology and the various multicenter studies conducted using tirofiban.

Source of Information: A research on GP IIb/IIIa receptor inhibitors and on tirofiban in particular was done in MEDLINE. The research was based mainly on publications in French and English dating from January 1994 to December 1999. The bibliography of each article selected was examined to discover other publications relevant to the subject. The company Merck Frosst Canada furnished additional documents on GP IIb/IIIa receptor inhibitors. The key words used were: tirofiban, MK-383, platelet GP IIb/IIIa receptor antagonist and platelet GP IIb/IIIa receptor inhibitor.

Abstract: Tirofiban is a synthetic nonpeptide inhibitor of the GP IIb/IIIa receptor and prevents platelet aggregation. Multicenter studies conducted indicate that it reduces the combined risk of death, myocardial infarction, refractory ischemia and the number of revascularization procedures in patients with unstable angina or non-Q-wave infarction. This antiplatelet is indicated for patients with an acute coronary syndrome who have been medically treated or are undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty or atherectomy.

Conclusion: Thrombocytopenia and bleeding complications are the two main side effects of the treatment. However, the reduction in the number of platelets showed no harmful effect and platelet count returned to normal a few days after perfusion. Tirofiban is approved for the treatment of acute coronary syndrome. It reduces all ischemic events.

Références

1. Collier BS, Anderson K, Weisman HF. New Antiplatelet Agents : Platelet GP IIb/IIIa Antagonists. *Thromb Haemost* 1995; 74 (1) : 302-8.
2. Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor in Cardiovascular Medicine. *N Engl J Med* 1995; 332 (23) : 1553-9.
3. Thérout P. GP IIb/IIIa Antagonists in Clinical Practice. Montreal Heart Institute 1997. 38 pages.
4. Hirsh J. The Pathogenesis of Thrombosis in Coronary Heart Disease. Hamilton Civic Hospitals Research Centre 1997. 13 pages.
5. Collier BS. GP IIb/IIIa Antagonists : Pathophysiologic and Therapeutic Insights from Studies of c7E3 Fab. *Thromb Haemost* 1997; 78 (1) : 730-5.
6. Adelman A, Chisholm R, Cohen E et coll. GP IIb/IIIa Inhibition, Current Trends, GP IIb/IIIa Blockade in Interventional Cardiology. Pegasus Healthcare International 1997. 16 pages.
7. Deckelbaum LI, Sax FL, Grossman W. Tirofiban, a Nonpeptide Inhibitor of the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor. Dans *New Therapeutic Agents in Thrombosis and Thrombolysis*. Sasahara AA, Loscalzo J, Dekker M, 1997: 354-65.
8. Merck Frosst Canada Inc. Tirofiban. Monographie du produit. Montréal 1998.
9. The RESTORE Investigators. Effects of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Blockade With Tirofiban on Adverse Cardiac Events in Patients with Unstable Angina or Acute Myocardial Infarctus Undergoing Coronary Angioplasty. *Circulation* 1997; 96 : 1445-53.
10. Gibson CM, Goel M, Cohen DJ et coll. Six-Month 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 : 28-34.
11. The PRISM Study Investigators. A Comparison of Aspirin plus Tirofiban with Heparin for Unstable Angina. *N Engl J Med* 1998; 338 : 1498-505.
12. The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor with Tirofiban in Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarctus. *N Engl J Med* 1998; 338 : 1488-97.
13. Zhao X-Q, Thérout P, Snapinn SM et coll. Intracoronary Thrombus and Platelet Glycoprotein GP IIb/IIIa Receptor Blockade with Tirofiban in Unstable Angina or Non-Q-Wave Myocardial Infarction : Angiographic Results from the PRISM-PLUS Trial. *Circulation* 1999; 100 : 1609-15.
14. Lavoie R, Desjardins L. L'abciximab : Un Nouvel Antiplaquettaire Révolutionnaire (suite et fin). *L'Actualité Médicale* 1998; 19 (18) : 2-5,8.
15. Lavoie R, Desjardins L. L'abciximab : Un Nouvel Antiplaquettaire Révolutionnaire (1^{re} partie). *L'Actualité Médicale* 1998 19 (17) : 4,5,9,10.
16. Collier BS, Lang D, Scuddler LE. Rapid and Simple Platelet Function Assay to Assess Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade. *Circulation* 1997; 95 (4) : 860-7.
17. Willerson JT. Inhibitors of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptors, Will They be Useful when Given Chronically ? *Circulation* 1996; 94 : 866-8.