

Saignements chez les patients insuffisants rénaux recevant de l'eptifibatide lors d'intervention coronarienne percutanée

Caroline Sirois, Isabelle Taillon, Pascal Daleau

Résumé

Objectif : Comparer la fréquence de saignements survenant chez les insuffisants rénaux et chez ceux dont la fonction rénale est normale suivant l'administration d'eptifibatide à dose standard lors d'intervention coronarienne percutanée.

Méthodologie : Revue des dossiers des patients ayant reçu de l'eptifibatide lors d'interventions coronariennes percutanées entre le 10/07/2000 et le 31/03/2002 à l'Hôpital Laval.

Résultats : Des saignements majeurs sont survenus chez 11,8 % des insuffisants rénaux et chez 3,3 % des individus du groupe comparateur. La prévalence de saignements mineurs a été de 11,8 % chez les insuffisants rénaux et de 1,7 % dans l'autre groupe. La perfusion d'eptifibatide a aussi dû être cessée plus souvent chez les insuffisants rénaux en raison de saignements ($p=0,022$). Le fait d'être une femme tendait à accroître le risque de perfusion cessée précocement [rapport de cote=3,7 intervalle de confiance 95 % :0,9-15,5]. Il en était de même pour un âge supérieur à 70 ans (rapport de cote=3,8 intervalle de confiance 95 % : 0,9-16,0).

Conclusion : Bien qu'elle soit limitée par un faible nombre de patients, cette étude suggère qu'une fonction rénale diminuée est un facteur favorisant les complications hémorragiques lors de l'administration d'eptifibatide à dose standard dans les cas d'intervention coronarienne percutanée.

Mots clés : eptifibatide, insuffisance rénale, saignements, intervention coronarienne percutanée

Introduction

Les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa constituent des agents antiplaquettaires intéressants dans le traitement des conditions où l'occlusion des vaisseaux est problématique, comme dans le syndrome coronarien aigu ou lors d'intervention coronarienne percutanée (ICP). De fait, l'utilisation d'abciximab, d'eptifibatide et de tirofiban, les trois représentants de cette classe médicamenteuse, a résulté en une diminution de la morbidité et de la mortalité lors d'ICP¹⁻⁸. Cependant, l'utilisation de ces agents accroît le risque de saignement déjà inhérent à ces procédures⁹.

Afin de minimiser les risques hémorragiques, il est recommandé d'éviter ou d'adapter l'emploi de ces molé-

cules dans les situations où le risque de saignements est élevé¹⁰. Parmi ces situations, la monographie de l'eptifibatide mentionne qu'une créatinine sérique comprise entre 177 et 354 $\mu\text{mol/L}$ commande l'utilisation d'une dose de perfusion réduite de moitié¹⁰. La justification de cette précaution est basée sur la pharmacocinétique du produit. En effet, considérant qu'environ 40 à 50 % de l'eptifibatide est éliminé de manière inchangée par voie urinaire, l'insuffisance rénale pourrait entraîner une concentration sérique plus importante par accumulation¹⁰⁻¹¹. La récente étude de Gretler et coll. confirme cette hypothèse¹². Les auteurs ont en effet déterminé qu'une clairance à la créatinine (ClCr) diminuée (définie par $\text{ClCr} < 50 \text{ml/min}$) induisait une réduction d'environ 50 % de l'élimination de l'eptifibatide et une augmentation correspondante de la concentration du produit. En conséquence, l'effet du produit pourrait être accru, augmentant le risque d'effets indésirables, dont les saignements.

Toutefois, peu d'études ont jusqu'à maintenant inclus des patients souffrant d'insuffisance rénale, et donc les conséquences réelles de cette condition sur les saignements reliés à l'utilisation d'eptifibatide sont peu connues¹³. Dans une sous-analyse de l'étude ESPRIT, Reddan et coll. ont démontré que les individus présentant une fonction rénale altérée ($n=289$), définie alors comme une ClCr inférieure à 60ml/min, ne présentaient pas un risque accru de saignements lors d'une ICP sous eptifibatide¹¹. Cependant, la majorité des patients souffrait d'insuffisance rénale légère, ce qui limite l'obtention de résultats significatifs chez une population plus gravement atteinte. Par ailleurs, Freeman et coll. ont démontré que les individus présentant une ClCr inférieure à 60ml/min ($n=310$) connaissent un risque accru de subir des saignements majeurs lorsque des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa sont utilisés en présence d'un syndrome coronarien aigu¹⁴. Alors que cette analyse ne portait pas exclusivement sur l'eptifibatide, celle de Rasty et coll. a vérita-

Caroline Sirois, B. Pharm, était résidente en pharmacie à l'Hôpital Laval lors de la réalisation de l'étude. Elle est pharmacienne à l'Hôpital Laval et étudiante au doctorat en pharmacie.

Isabelle Taillon, B. Pharm, M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval.

Pascal Daleau, Ph. D., est chercheur au centre de recherche de l'Hôpital Laval et professeur agrégé à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

blement permis d'identifier la dysfonction rénale comme étant un facteur de risque indépendant pour les saignements reliés à l'utilisation d'eptifibatide lors d'un syndrome coronarien aigu¹⁵. Cependant, il existe peu d'information sur les risques de saignements chez les patients insuffisants rénaux qui reçoivent de l'eptifibatide lors d'ICP.

L'objectif de cette étude était donc de comparer la fréquence de saignements survenant chez les patients insuffisants rénaux et chez ceux dont la fonction rénale est normale suivant l'administration d'eptifibatide lors d'ICP à l'Hôpital Laval. L'objectif secondaire était de comparer les fréquences de cessation prématurée des perfusions d'eptifibatide en raison de saignements chez ces deux groupes de patients.

Méthodologie

Devis et échantillon

Ce projet reposait sur la tenue d'une étude non expérimentale rétrospective de cohorte, menée à partir de dossiers médicaux archivés. Tous les individus ayant reçu de l'eptifibatide pour une ICP entre le 10 juillet 2000 et le 31 mars 2002 inclusivement ont été admis dans l'étude. Étaient exclus les patients pour qui la valeur de créatinine n'était pas connue la veille ou le jour de l'intervention ou qui avaient subi une autre chirurgie dans les 24 heures suivant la fin de l'administration de l'eptifibatide. Les patients insuffisants rénaux qui avaient reçu une héparine de faible poids moléculaire (HFPM) et pour qui le dosage de l'activité anti-Xa n'était pas connu ont également été exclus de l'étude en raison de l'incapacité à évaluer l'effet de ce facteur confondant. Enfin, les patients pour qui les valeurs d'hémoglobine n'étaient pas connues dans les 24 heures précédant l'intervention ne pouvaient être admis dans l'analyse des saignements (puisque la définition de saignement reposait en partie sur la différence d'hémoglobine avant et après l'intervention).

Un registre tenu à la pharmacie a permis d'identifier tous les patients ayant reçu de l'eptifibatide lors d'ICP durant la période spécifiée. Dans l'éventualité où une personne avait subi plus d'une procédure à l'intérieur de cette période, seule la dernière intervention a été traitée. Depuis la liste des dossiers définis, une sélection aléatoire de patients a été effectuée. À l'aide des informations au dossier médical, chacun des patients a ensuite été réparti dans l'un des deux groupes, selon qu'il répondait ou non aux critères d'insuffisance rénale. Le recrutement devait se poursuivre jusqu'à l'obtention potentielle de 60 patients dont le dossier était complet dans chacun des deux groupes.

La stratification selon la fonction rénale a été effectuée à partir du critère suivant : une fonction rénale était estimée altérée si la clairance à la créatinine était <30 ml/min selon l'équation de Cockcroft & Gault. La créatinine sérique inscrite au dossier jusqu'à 24 heures avant l'inter-

vention a été utilisée pour le calcul. Comme la valeur de créatinine sérique peut être influencée par une pléiade de facteurs, dont l'âge, le sexe, la taille corporelle ou la diète, l'utilisation de l'équation prédictive de Cockcroft & Gault semblait plus sensible pour définir la fonction rénale qu'une seule valeur de créatinine sérique (tel que suggéré dans la monographie)¹⁶.

Autres variables

La présence de saignements était évaluée par les informations aux dossiers des patients. Étaient à l'étude les saignements qui se produisaient durant le traitement et jusqu'à 24 heures suivant la fin de la perfusion de l'eptifibatide ou au départ du patient de l'hôpital, selon ce qui survenait en premier. Si le patient présentait des saignements mineurs et majeurs, seul le saignement le plus important était pris en compte. La stratification des saignements s'effectuait selon la classification TIMI¹⁷. Ainsi, les saignements mineurs comprenaient les hématuries spontanées, les hématomèses spontanées, les saignements observés entraînant une baisse d'hémoglobine >3 g/dL ou toute autre diminution d'hémoglobine entre 4 et 5 g/dL. Les saignements majeurs étaient définis comme une hémorragie intracrânienne ou tout autre saignement entraînant une baisse d'hémoglobine >5 g/dL. Puisque la classification TIMI ne fait pas intervenir le paramètre de transfusions, et que ces dernières pouvaient éventuellement masquer une baisse d'hémoglobine correspondant à un saignement majeur dans la classification TIMI, le recours aux transfusions a été ajouté à la définition de saignements majeurs.

La cessation précoce de perfusion a également été évaluée. En effet, l'équipe médicale pouvait décider de cesser précocement l'administration d'eptifibatide afin de limiter les conséquences hémorragiques si un saignement survenait au cours de la perfusion, sans pour autant que ce saignement réponde aux définitions de la classification énoncée précédemment. Toute fin de perfusion en deçà de la durée prévue de traitement, telle qu'indiquée au dossier du patient, et toute perfusion cessée avant 16 heures de perfusion totale étaient considérées comme une cessation précoce du traitement.

Analyses statistiques

Les données démographiques de base ont été exprimées à l'aide de moyennes et d'écart-types (ET), ou de pourcentages. Les comparaisons des données dichotomiques et catégoriques ont été effectuées par le test exact de Fisher, alors que les variables continues ont été comparées à l'aide du test t de Student. Pour chacun des deux groupes, les prévalences de saignements et de cessation précoce de perfusion ont été calculées. Les analyses de régression logistique ont été effectuées pour identifier les variables liées aux saignements et à la cessation précoce de perfusion. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS v8.2 (SAS institute Inc, Cary, NC).

Le seuil alpha de 0,05 a été utilisé pour juger de la signification statistique.

Résultats

Pour la période visée de l'étude, 734 dossiers ont été révisés. Parmi ceux-ci, seulement 23 patients insuffisants rénaux ont été identifiés. Deux d'entre eux ont dû être exclus, puisque la dose de perfusion a été réduite de moitié, tel que suggéré dans la monographie, en raison d'une créatinine sérique supérieure à 177 $\mu\text{mol/L}$. Des 21 patients insuffisants rénaux, l'analyse de l'occurrence de saignements a pu être réalisée chez 17 patients seulement, car l'hémoglobine des quatre autres patients n'était pas connue la journée ou la veille de l'intervention. De la même façon, l'échantillon du groupe comprenant les individus avec une fonction rénale normale comptait 60 patients pour l'analyse des saignements, mais un total de 75 personnes figurait dans l'analyse de la cessation de perfusion, puisque l'hémoglobine de 15 patients n'était pas connue le jour ou la veille de l'intervention.

Le tableau I comprend les caractéristiques de base des deux groupes à l'étude. Les insuffisants rénaux présentent plusieurs éléments statistiquement différents des patients dont la fonction rénale est normale. Exclusivement féminin, le groupe insuffisant rénal possède ainsi un poids moyen plus faible, un âge supérieur et une valeur d'hémoglobine inférieure à l'autre groupe. Tous ces facteurs ont été identifiés dans d'autres études comme étant des paramètres pouvant faire varier le risque de saignements^{6,10,18,19}. Seulement 17 insuffisants rénaux et 60 non insuffisants rénaux ont pu être inclus dans les analyses de saignements. En effet, les valeurs d'hémoglobine de base et le décompte plaquettaire pré-procédure de 19 individus n'étaient pas disponibles. Les caractéristiques de ces patients ne diffèrent pas de celles du groupe dont ils font partie (résultats non présentés).

Tableau I : Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude

	Insuffisants rénaux n=21	Non insuffisants rénaux n=75	p
Nombre de femmes (%)	21 (100 %)	19 (25 %)	<0,001
Âge (ans)	80 \pm 6	60 \pm 11	<0,001
Poids (kg)	60 \pm 10	80 \pm 14	<0,001
Clcr (ml/min)	24 \pm 5	64 \pm 16	—
Créatinine sérique ($\mu\text{mol/L}$)	129 \pm 30	95 \pm 18	<0,001
Hémoglobine* (g/L)	114 \pm 10	139 \pm 13	<0,001
Plaquettes* ($\times 10^9/\text{L}$)	265 \pm 79	280 \pm 83	0,522

Valeurs présentées : moyenne \pm écart-type

* Nombre total de patients étudiés : 17 chez les insuffisants rénaux, 60 chez les non insuffisants rénaux.

Le tableau II résume les données relatives à la procédure quant aux médicaments administrés et aux données de laboratoire qui y sont reliées. Outre le fait que la durée d'administration de l'éptifibatide s'avère beaucoup plus

courte chez les insuffisants rénaux (15,1 heures contre 20,1 heures ($p < 0,001$)), aucune différence quant à la thérapie pouvant influencer le risque de saignement n'est observée entre les deux groupes.

TABLEAU II: Médicaments administrés lors de la procédure et données de laboratoire reliées à l'intervention

	Insuffisants rénaux n=21	Non insuffisants rénaux n=75	p
RNI > 1,1 et < 1,3	5 (24 %)	9 (12 %)	0,180
RNI \leq 1,1 (référence)	16 (76 %)	66 (88 %)	
Médication			
Aspirine	21 (100 %)	73 (97 %)	1,000
Clopidogrel	20 (95 %)	71 (95 %)	1,000
Héparine (dose charge mg/kg)	71,4	70,6	0,751
HFPM	0 (0 %)	0 (0 %)	—
Thrombolyse	0 (0 %)	0 (0 %)	—
Warfarine	1 (4,8)	0 (0 %)	0,218
Moyenne perfusion eptifibatide (heures)	15,1 \pm 6,8	20,1 \pm 5,0	<0,001
Différence d'hémoglobine* (g/dL) (pré - post-procédure)	1,1	1,2	0,790
Différence plaquettes* ($\times 10^9/\text{L}$) (pré - post-procédure)	29	33	0,727

Valeurs présentées n (%), moyenne \pm écart-type ou nombre. RNI : ratio normalisé international; HFPM : héparine de faible poids moléculaire.

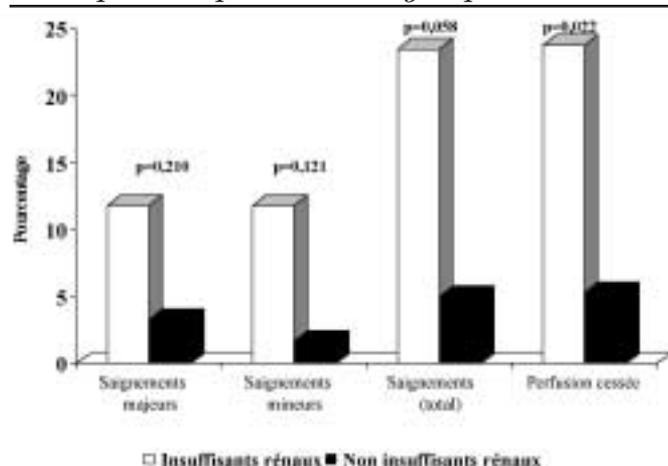
* Nombre total de patients étudiés : 17 chez les insuffisants rénaux, 60 chez les non insuffisants rénaux.

La figure 1 présente les résultats obtenus quant à la fréquence de saignements à la suite de l'administration de l'éptifibatide, de même que la fréquence de cessations précoces de la perfusion pour les deux groupes à l'étude. On a dénombré deux (11,8 %) saignements majeurs chez les insuffisants rénaux et deux (3,3 %) chez les non insuffisants rénaux, la différence entre ces deux fréquences n'étant pas significative ($p=0,210$). Il est à noter que tous les saignements majeurs correspondaient à une transfusion. Bien qu'aucun saignement actif n'ait été identifié dans ces cas, les faibles valeurs d'hémoglobine de base couplées avec les pertes survenues lors de l'intervention commandaient l'administration de culots sanguins.

Deux saignements mineurs (11,8 %) sont survenus chez les insuffisants rénaux, alors qu'un seul patient non insuffisant rénal (1,7 %) a subi cet effet indésirable ($p=0,121$). Dans le cas des insuffisants rénaux, les saignements observés correspondaient à une hématomèse spontanée et à un saignement ayant entraîné une baisse d'hémoglobine supérieure à 3 g/dL sans nécessiter de transfusion. Une hématurie spontanée est survenue chez un patient non insuffisant rénal. Les patients insuffisants rénaux présentaient un rapport de cote de 7,87 (IC 95 % : 0,66-92,71) pour les saignements mineurs.

Lorsque tous les saignements sont regroupés, les insuffisants rénaux présentent une tendance à subir plus de

Figure 1 : Saignements et cessations de traitements précoces pour les deux groupes à l'étude



saignements que les patients dont la fonction rénale est normale (RC : 5,85). Ce résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique ($p=0,058$), mais la forte tendance qui s'en dégage laisse présager qu'une puissance accrue pourrait révéler un résultat positif.

Enfin, la perfusion a dû être cessée plus souvent en raison de saignements chez les sujets dont la fonction rénale était altérée (5 patients (23,8 %)) que chez les gens non insuffisants rénaux (4 patients (5,3 %)) ($p=0,022$). Le RC de voir la perfusion cessée chez les insuffisants rénaux en comparaison des non insuffisants rénaux est de 5,6 (IC 95 % : 1,33-23,00). En fait, comme la durée de perfusion a été beaucoup moindre chez les insuffisants rénaux, il est possible d'avancer que les saignements auraient pu être plus importants si la cessation n'avait pas eu lieu.

Le tableau III présente les facteurs de risque pouvant avoir influencé les saignements majeurs, les saignements mineurs et la cessation précoce de traitement, de même que les RC et l'IC 95 % associés. L'analyse des résultats est évidemment limitée par le faible nombre d'événements recensés; certaines tendances pourraient éventuellement être confirmées par l'obtention d'échantillons plus importants. Plusieurs éléments approchent le seuil de signification statistique pour l'influence sur les saignements ou la cessation prématurée de perfusion. Entre autres, le fait d'être une femme tend à augmenter ces risques. Elles présentaient des RC de 3,7 et 8,9 pour la survenue de saignements majeurs et mineurs respectivement ($p=0,264$ et $p=0,153$). Elles couraient également plus de risque de voir leur perfusion cessée prématurément (RC=3,7), avec un résultat presque significatif au point de vue statistique ($p=0,068$). L'âge avancé s'avérait également un facteur appréciable pour les saignements majeurs et la cessation précoce de la perfusion. Être âgé de plus de 70 ans induisait en effet une cote 9,6 fois plus importante de subir un saignement majeur (IC 95 % : 0,93-99,3 $p=0,056$) et 3,8 fois plus grande de voir sa perfusion cessée (IC 95 % : 0,9-16,0 $p=0,073$).

Tableau III : Influence de certains facteurs sur le risque de saignement et la cessation précoce de perfusion

	Saignements majeurs RC (IC 95 %)	Saignements mineurs RC (IC 95 %)	Cessation précoce de perfusion RC (IC 95 %)
Insuffisance rénale	3,9 (0,5-29,8)	7,9 (0,7-92,7)	5,5 (1,3-23,0)*
Sexe (femme)	3,7 (0,4-37,5)	8,9 (0,4-177,9)	3,7 (0,9-15,5)
Aspirine	0,2 (0,0-5,2)	0,1 (0,0-4,1)	0,6 (0,0-13,8)
Clopidogrel	0,7 (0,0-15,0)	0,7 (0,0-12,0)	1,4 (0,1-27,4)
RNI > 1,1 et < 1,3	1,8 (0,2-18,5)	0,7 (0,0-13,8)	0,6 (0,1-4,8)
Âge >70 ans	9,6 (0,9-99,3)	1,1 (0,1-12,5)	3,8 (0,9-16,0)
Poids <70kg	2,2 (0,3-16,4)	4,4 (0,4-51,4)	3,3 (0,8-13,3)

RC : Rapport de cote ; IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 % ; RNI : ratio normalisé international

* $p=0,022$

Discussion

Les résultats obtenus ont permis de constater que les insuffisants rénaux présentent une propension plus grande aux saignements lorsque l'éptifibatide leur est administré et que la perfusion doit être cessée plus souvent pour cause de saignements en comparaison avec les patients dont la fonction rénale est normale.

La fréquence de saignements survenus dans ce projet est assez similaire à ce qui a été obtenu dans la sous-analyse d'ESPRIT, dans laquelle les saignements majeurs survenaient chez 2,6 % des insuffisants rénaux et chez 1,1 % des non insuffisants rénaux, alors que 6,4 % des insuffisants rénaux et 2,2 % des non insuffisants rénaux subissaient des saignements mineurs¹¹. Quant à la cessation précoce des perfusions, les études évaluant l'impact de la fonction rénale sur les saignements avec l'emploi d'éptifibatide en ICP n'en faisaient pas mention, ce qui empêche la comparaison avec les résultats obtenus ici^{11,14}. Cet élément est d'autant regrettable qu'il est fort probable que plusieurs perfusions ont dû être cessées dans ces études en raison de l'occurrence de saignements. Les individus concernés n'ont peut-être pas été inclus dans les analyses en raison de la courte durée de perfusion, ce qui représente une limite majeure, puisque le risque de saignement en est sous-estimé.

Plusieurs limites concernant la présente étude restreignent aussi la portée des résultats obtenus. Le faible nombre d'insuffisants rénaux représente probablement le facteur le plus limitant pour tirer des conclusions définitives sur le risque de saignement qu'ils encourent lorsqu'ils reçoivent de l'éptifibatide lors d'ICP. Alors que certaines données de la littérature indiquent qu'environ 10 % des gens subissant une ICP sont insuffisants rénaux, la fréquence obtenue dans ce projet n'atteint que 3 %²⁰. Plusieurs éléments peuvent expliquer ce phénomène.

D'une part, plusieurs auteurs ont énoncé que les insuffisants rénaux ne reçoivent pas les thérapies médicamenteuses optimales^{11,14}. Ces réserves s'expliquent souvent par l'absence de données probantes quant aux risques d'hémorragie et d'exacerbation de la dysfonction rénale chez ces populations exclues des grandes études cliniques¹¹. D'autre part, il est possible qu'une portion des insuffisants rénaux soient diabétiques et qu'ils reçoivent de l'abciximab. Une étude interne démontre que les diabétiques reçoivent en général plus d'abciximab que d'eptifibatide (28 % c. 6 % p=0,0064) à l'Hôpital Laval lors d'une ICP²¹.

Le fait d'inclure peu d'individus insuffisants rénaux n'a pas permis de bien définir l'impact de différents facteurs (tels âge avancé, sexe féminin, faible poids) sur le risque de saignements. Ces facteurs devraient être mieux contrôlés dans une étude ultérieure afin de statuer sur le véritable effet de la fonction rénale quant à la survenue d'effets secondaires hémorragiques. Par ailleurs, peu d'individus ont été suivis pendant 24 heures après la fin de la perfusion d'eptifibatide (la majorité des patients étant transférés dans leur centre hospitalier ou libérés pour retour à domicile). Ceci a pu avoir conduit à une sous-estimation de l'occurrence de complications.

L'utilisation des transfusions comme l'un des critères de saignements majeurs comporte aussi ses limites. En fait, le principal désavantage de cette définition est que le recours aux transfusions peut ne pas être le résultat d'un saignement significatif (tel qu'il a été le cas dans cette étude), mais surtout d'une valeur d'hémoglobine de base peu élevée. La réalisation de la procédure seule, sans ajout d'eptifibatide, pourrait donc avoir été suffisante pour nécessiter une transfusion. Les valeurs d'hémoglobine étant généralement plus faibles chez les femmes, chez les personnes âgées et chez les insuffisants rénaux, le risque de recevoir une transfusion était donc augmenté dès le départ pour la majorité des insuffisants rénaux. L'utilisation de transfusions comme critère de saignements demeure aussi subjective, puisque la décision de transfuser ou non un patient peut varier selon les médecins, les institutions ou les régions. Néanmoins, le recours aux transfusions comme définition de saignements majeurs a été utilisé par plusieurs auteurs dans diverses publications^{9,14,22}.

Les résultats obtenus dans cette étude, même s'ils sont empreints de certaines limites, portent à réfléchir. Étant donné la forte propension des insuffisants rénaux à subir des saignements, on devrait probablement songer à modifier les paramètres de l'administration de l'eptifibatide chez cette population, c'est-à-dire ajuster la dose de perfusion en fonction de la ClCr plutôt que d'une valeur seule de créatinine, tel que le suggère Gretler¹². Cette façon de procéder correspondrait à la logique pharmacocinétique; elle est d'ailleurs appliquée dans le cas du tirofiban²³.

Par ailleurs, cette étude suggère que l'on abrège fréquemment la durée de perfusion chez les personnes insuffisantes rénales en raison de saignements. Les consé-

quences de cette cessation prématurée sont peu connues sur le plan thérapeutique. En contrepartie, il est possible que l'utilisation d'une dose de perfusion ajustée selon la fonction rénale de l'individu permette d'éviter les saignements qui rendent nécessaire la fin prématurée du traitement. Or, cette hypothèse n'a pas été explorée. En conséquence, il est difficile de statuer si les bénéfices et les risques d'une dose agressive, mais qui doit être cessée avant terme, sont similaires à ceux potentiellement obtenus lors d'une perfusion à dose réduite mais complète dans le temps.

Ainsi, afin de mieux statuer sur les risques qu'encourt la population insuffisante rénale qui reçoit de l'eptifibatide lors d'ICP et de mieux définir la conduite idéale à adopter, la poursuite d'études est primordiale. D'une part, de nouvelles études comparant une perfusion standard (2 µg/kg/min) à une perfusion réduite de moitié pourraient être effectuées chez deux groupes d'insuffisants rénaux dont la créatinine sérique est inférieure à 177 µmol/L, mais pour qui la ClCr < 30 ml/min. (Une valeur de 50 ml/min pourrait même être envisagée selon les résultats de Gretler¹².) La réalisation d'une étude (rétrospective) comparant des insuffisants rénaux recevant l'eptifibatide lors d'ICP et des insuffisants rénaux subissant l'intervention sans eptifibatide pourrait également être envisagée afin d'évaluer l'impact réel de l'utilisation de l'eptifibatide sur le risque de saignements chez cette clientèle. Enfin, une comparaison de l'utilisation de l'eptifibatide et d'autres inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa chez les populations insuffisantes rénales pourrait permettre de déterminer si ces options représentent des choix intéressants pour ces individus.

Conclusion

Somme toute, bien que cette étude soit limitée par plusieurs éléments, dont un faible nombre de patients, il semble qu'une fonction rénale diminuée soit un facteur appréciable dans la survenue de complications hémorragiques lors de l'administration d'eptifibatide à dose standard dans les cas d'ICP. D'un point de vue pharmacodynamique, cette étude renforce les considérations pharmacocinétiques selon lesquelles on devrait envisager d'ajuster la dose de perfusion en fonction de la ClCr plutôt qu'avec une valeur seule de créatinine.

Remerciements

Nous aimerions remercier monsieur Serge Simard, biostatisticien, pour l'aide apportée à la réalisation de l'analyse statistique.

Pour toute correspondance :

Caroline Sirois

Hôpital Laval, département de pharmacie
2725, chemin Sainte-Foy

Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5

Téléphone : (418) 682-7511, poste 4652

Courriel : caroline.sirois@uresp.ulaval.ca

Abstract

Objective: To compare the frequency of bleeding in patients with renal impairment to that of patients with normal renal function following administration of standard dose eptifibatide during percutaneous coronary intervention.

Methods: A chart review was conducted at Laval hospital of patients having received eptifibatide during percutaneous coronary intervention in the period spanning July 10, 2000 to March 31, 2002.

Results: Major bleeding occurred in 11.8% of patients with renal impairment and in 3.3% of patients in the comparator group. The prevalence of minor bleeding was 11.8% in patients with renal impairment and 1.7% in the comparator group. Eptifibatide infusion was discontinued as a result of more frequent bleeding in patients with renal impairment ($p=0.022$). It was found that women had an increased risk of early discontinuation of the infusion (odds ratio (OR)=3.7 CI 95%:0.9-15.5), as had people older than 70 (OR=3.8 CI 95%:0.9-16.0).

Conclusion: Although this study is limited by small sample size, it suggests that, in patients administered standard dose eptifibatide during percutaneous coronary intervention, decreased renal function may favor hemorrhagic complications.

Key words: eptifibatide, renal impairment, bleeding, percutaneous coronary intervention

Références

1. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT) : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-44.
2. EPIC Investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1994;330:956-61.
3. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Eng J Med* 1997;336:1689-96.
4. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina : the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
5. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
6. IMPACT II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention : IMPACT II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
7. RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac event in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
8. Brown DL, Fann CS, Chang CJ. Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatide or tirofiban in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001;87:537-41.
9. Lauer MA, Karweith JA, Cascade EF, Lin ND, Topol EJ. Practice patterns and outcomes of percutaneous coronary interventions in the United States : 1995 to 1997. *Am J Cardiol* 2002;89:924-9.
10. FDA. Center for drug evaluation and research. Approval package for application number 20-718/2010, <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1999/20718s02tbl.pdf> (site visité le 6 juin 2002).
11. Reddan DN, O'Shea JC, Sarembock IJ, Williams KA, Pieper KS, Santoian E et coll. Treatments effects of eptifibatide in planned coronary stent implantation in patients with chronic kidney disease (ESPRIT trial). *Am J Cardiol* 2003;91:17-21.
12. Gretler D, Guerciolino R, Williams PJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of eptifibatide in subjects with normal or impaired renal function. *Clin Ther* 2004;26:390-8.
13. Januzzi JL, Snapinn SM, DiBattiste PM, Jang IK, Theroux P. Benefits and safety of tirofiban among acute coronary syndrome patients with mild to moderate renal insufficiency. *Circulation* 2002;105:2361-6.
14. Freeman RV, Mehta RH, Badr WA, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:718-24.
15. Rasty S, Borzak S, Tisdale JE. Bleeding associated with eptifibatide targeting higher risk patients with acute coronary syndromes : incidence and multivariate risk factors. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1366-73.
16. National Kidney Foundation. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease, <http://www.kidney.org/professionals.htm> (site visité le 31 juillet 2002).
17. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J et coll. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase 1 : a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987;76:142-54.
18. Frilling B, Zahn R, Fraiture B, Mark B, Dönges K, Bercker T et coll. Comparison of efficacy and complication rates after percutaneous coronary interventions in patients with and without renal insufficiency treated with abciximab. *Am J Cardiol* 2002;89:450-2.
19. Iakovou I, Dangas G, Mehra R, Lansky AJ, Kobayashi Y, Adamian M et coll. Gender differences in clinical outcomes after coronary artery stenting with use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am J Cardiol* 2002;89:976-9.
20. Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF. Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation* 2000;102:2966-72.
21. Carier I. Caractéristiques et devenir des patients ayant reçu de l'abciximab ou de l'éptifibatide lors d'une procédure d'hémodynamie à l'Hôpital Laval [essai]. Québec : Université Laval. 2002.
22. Rubenstein MH, Sheynberg BV, Harrell LC, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF. Effectiveness of and adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with mild versus severe renal failure. *Am J Cardiol* 2001;87:856-60.
23. Monographie d'Aggrastat, 2001. Merck Frosst (Canada).