

# Dernières nouvelles de la bivalirudine en France

*Breaking news from bivalirudin in France*

B. Verdier<sup>1-3</sup>, G. Schurtz<sup>1</sup>, L. Bonello<sup>4</sup>, G. Lemesle<sup>1-3</sup>

« Bonjour, je vous envoie ce courrier pour vous annoncer l'arrêt de commercialisation de la bivalirudine en France pour fin décembre 2017. Cordialement, Dr X., pharmacien praticien hospitalier. » Comment en est-on arrivé là ?

L'angioplastie coronaire percutanée (ACP) est apparue comme la thérapie de revascularisation de première intention chez les patients atteints de maladie coronaire, notamment dans le syndrome coronaire aigu (SCA). Le SCA est le plus souvent associé à une rupture de plaque d'athérome et, en conséquence, à l'activation locale de l'agrégation plaquettaire et du système de coagulation, entraînant la formation de thrombine en quantité importante. La réalisation de l'ACP, en raison de l'introduction de nombreux corps étrangers prothrombogènes dans la circulation artérielle, est elle-même également à l'origine de ces mécanismes.

À côté des traitements antiplaquettaires, l'anticoagulation périprocédurale semble jouer un rôle primordial pour éviter les complications thrombotiques per- et périprocédurales. Pendant de nombreuses années, l'héparine non fractionnée (HNF) a largement été utilisée, bien que son niveau de preuve soit limité et que son utilisation systématique ait montré certaines limites, notamment un surrisque hémorragique. Plus récemment, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et la bivalirudine ont été utilisées en lieu et place de l'HNF. La bivalirudine a finalement été retirée du marché français fin 2017. Nous proposons dans cet article de revenir sur les principales données scientifiques concernant cette molécule pour mieux comprendre son histoire récente.

## Pharmacologie et concept de l'introduction de la bivalirudine

La bivalirudine est un polypeptide de 20 acides aminés (petite taille) qui se lie à la thrombine à la fois sur le site actif et sur le site de liaison au

fibrinogène, sans cofacteur. Elle est administrée par voie i.v. et produit un effet anticoagulant immédiat et prévisible, comme le démontre un allongement dépendant de la dose du temps de céphaline activée et du temps de thromboplastine partielle activée. La bivalirudine est dégradée par les peptidases endogènes, et sa clairance n'est que partiellement dépendante de la fonction rénale.

Sa demi-vie est de 25 mn, et sa pharmacocinétique est linéaire. En raison de cette demi-vie particulièrement courte, la bivalirudine nécessite rarement une réversion urgente en cas de survenue d'un épisode hémorragique, ce qui fait tout son intérêt. Il suffit d'arrêter le traitement pour voir disparaître son effet. À l'inverse, il est nécessaire de poursuivre le traitement en continu après le bolus initial pour que l'effet soit durable.

La bivalirudine est une antithrombine synthétique à action directe qui, contrairement à l'HNF et aux HBPM, est active contre la thrombine liée au caillot. Sa petite taille lui permet de pénétrer à l'intérieur des thrombus afin d'avoir, sur le plan théorique, une action plus diffuse que l'HNF au sein du caillot. Enfin, du fait de sa petite taille, elle n'active pas les plaquettes et ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Ainsi, elle ne provoque pas de thrombopénie induite. L'idée initiale était donc d'avoir une efficacité au moins égale à celle de l'HNF tout en réduisant le risque hémorragique.

## Résultats des principaux essais randomisés

La bivalirudine a donc été étudiée comme une alternative à l'héparine pour les patients nécessitant une ACP, notamment dans le SCA avec sus-décalage du segment ST (STEMI) ou sans (NSTEMI). Nous revenons ici sur les principaux résultats des grands essais randomisés ayant comparé la bivalirudine à l'héparine dans différents contextes cliniques. Ces données sont également résumées dans les *tableaux I et II* (pp. 28-29).

<sup>1</sup> Unité de soins intensifs cardiologiques et centre hémodynamique, institut Cœur-Poumon, CHRU de Lille.

<sup>2</sup> Faculté de médecine de l'université de Lille; institut Pasteur de Lille.

<sup>3</sup> Unité Inserm UMR\_1011, Lille; French Alliance for Cardiovascular Trials (FACT), Paris.

<sup>4</sup> Université Aix-Marseille, AP-HM, unité Inserm 1076, unité de soins intensifs cardiologiques, service de cardiologie, hôpital Nord, Marseille.

# Résumé

Les résultats prometteurs des premières études ayant comparé la bivalirudine à une association héparine + inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa dans le SCA n'ont globalement pas été confirmés par les études les plus récentes. Ainsi, le bénéfice sur le risque hémorragique et la mortalité toutes causes n'a pas été retrouvé de manière constante dans la littérature, notamment lorsque la bivalirudine a été comparée à l'héparine seule. L'utilisation de cette molécule est par ailleurs associée à un surrisque de thrombose de stent, surtout en cas de sus-décalage du segment ST (STEMI) et d'arrêt précoce de la perfusion à la fin de l'angioplastie coronaire percutanée (en raison de sa demi-vie courte). La réalité du terrain et la réalité médicoéconomique ont fait que la bivalirudine n'est plus commercialisée en France depuis le 31 décembre 2017.

## Les premières études ayant conduit à un niveau de recommandation de classe IA

Initialement, les premières études (REPLACE-2, ACUITY, HORIZONS-AMI) ont montré que la bivalirudine réduisait le risque de saignements majeurs par rapport aux différents protocoles utilisant l'héparine (en association systématique avec un inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa), et ce, sans surrisque significatif sur le critère composite ischémique : décès toutes causes, infarctus du myocarde (IDM), revascularisation urgente, etc.

L'étude REPLACE-2 (1), publiée en 2003, était un essai de non-infériorité contrôlé, randomisé, portant sur 6 010 patients, dont environ 50 % se présentaient pour un tableau de maladie coronaire stable, et 50 %, pour un tableau instable (excluant le STEMI). Un inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa était utilisé systématiquement dans le groupe HNF, mais uniquement en sauvetage d'une complication procédurale thrombotique dans le groupe bivalirudine (7,2 % des patients ont finalement reçu un anti-GPIIb/IIIa dans ce groupe). À 30 jours, 7,6 et 7,1 % des patients des bras bivalirudine et HNF, respectivement, présentaient le critère composite de décès, IDM ou revascularisation urgente ( $p = 0,40$  pour la non-infériorité). Il y avait significativement moins de saignements majeurs à 30 jours dans le groupe bivalirudine que dans le groupe HNF (2,4 versus 4,1 % ;  $p = 0,0002$ ). Des résultats similaires ont été observés à 6 mois. Il n'y avait pas de différence de mortalité toutes causes entre les 2 groupes.

Dans l'essai ACUITY (2), 13 819 patients atteints d'un NSTEMI ont été inclus, quelle que soit la stratégie de prise en charge planifiée : 7 789 ont été traités par ACP, 1 539 ont eu une revascularisation par chirurgie de pontage coronaire, et 4 491 ont reçu un traitement médical seul. Les patients ont été répartis de manière aléatoire en 3 groupes :

- bivalirudine seule ;
- bivalirudine + un inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa systématique
- HNF + un inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa systématique.

Tous les patients subissant une ACP ont reçu un traitement préalable par clopidogrel (300 ou 600 mg

au moins 2 h avant la procédure). Dans cette étude, les 2 groupes bivalirudine étaient non inférieurs au groupe HNF pour le critère de jugement composite à 30 jours : décès, IDM ou revascularisation. Le groupe bivalirudine + inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa était également non inférieur pour les hémorragies majeures, alors que les patients du groupe bivalirudine seule avaient une diminution significative des hémorragies majeures (3,0 versus 5,7 % ;  $p < 0,001$ ). Des résultats cohérents ont été observés après 1 an dans cette étude. Aucun des 2 groupes bivalirudine ne montrait de différence par rapport au groupe HNF concernant la mortalité toutes causes.

Dans l'essai HORIZONS-AMI (3 602 sujets) [3], la bivalirudine avait réduit le critère de jugement composite – décès, IDM et complications hémorragiques – par rapport à l'HNF + inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa systématique chez les patients subissant une ACP primaire au cours d'un STEMI. Ces résultats étaient principalement dus à une réduction des saignements majeurs (8,3 versus 4,9 %). Il faut néanmoins noter qu'il y avait également une réduction de la mortalité toutes causes à 1 an et à 3 ans (7,7 versus 5,9 % à 3 ans). Dans cet essai, environ 65 % des patients avaient reçu de l'HNF avant la randomisation dans chaque groupe (en accord avec le protocole). Par ailleurs, la bivalirudine n'était pas inférieure à l'HNF sur le critère composite d'événements ischémiques.

## À partir de 2013, les données de la littérature deviennent discordantes

Ces 10 dernières années, le niveau de recommandation pour l'utilisation systématique et en amont de l'évaluation de l'anatomie coronaire d'inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa dans le NSTEMI, mais également dans le STEMI, est devenu de moins en moins important. Dans le STEMI notamment, 2 essais ont montré que l'utilisation d'inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa augmentait le risque de saignements sans réduire les événements ischémiques (4, 5). De plus, l'utilisation de nouveaux antagonistes du récepteur P2Y<sub>12</sub> à l'ADP, plus puissants, a modifié la prise en charge des patients en diminuant encore le taux de recours aux inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa.

# Mots-clés

Anticoagulants  
Bivalirudine  
Angioplastie coronaire percutanée  
Syndrome coronaire aigu  
Thrombose de stent  
Hémorragie

## Summary

*Promising results of initial studies comparing bivalirudin to the association of heparin and GPIIb/IIIa receptor inhibitors in acute coronary syndrome were overall not confirmed by the most recent studies. Indeed, the benefit on bleeding and all-cause mortality was not constant in the literature and was especially not present when bivalirudin was compared to heparin alone and not to the association of heparin and GPIIb/IIIa receptor inhibitors. In addition, the use of this molecule was associated with a higher risk of acute and subacute stent thrombosis, especially in the context of STEMI or when the infusion was stopped early after the end of the procedure (short half-life). Because of practical and medicoeconomic realities, bivalirudin is no more commercialized in France since the 31st December 2017.*

## Keywords

Anticoagulants  
Bivalirudin  
Percutaneous coronary intervention  
Acute coronary syndrome  
Stent thrombosis  
Bleeding

Tableau I. Résumé des données des principaux essais cliniques randomisés sur la bivalirudine.

Étude	Schéma	Nombre de patients	Population cible	Bras héparine			Bras bivalirudine		Dose d'héparine	Dose et durée de la bivalirudine
				Groupes	HBPM (%)	Anti-GPIIb/IIIa (%)	Groupes	Anti-GPIIb/IIIa (%)		
REPLACE-2 (2003)	Randomisée, contrôlée, multicentrique, double aveugle, non-infériorité	6 010	ACP programmée, angor instable, NSTEMI	1 groupe HNF et anti-GPIIb/IIIa systématique	0	96,5	1 groupe Bivalirudine	7,2	Bolus 65 UI/kg	Bolus 0,75 mg/kg, puis 1,75 mg/kg/h arrêté à la fin de l'ACP
ACUITY (2006)	Randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert, non-infériorité et supériorité	13 819	NSTEMI	1 groupe HNF (ou HBPM) et anti-GPIIb/IIIa systématique	47,4	96,6	2 groupes Bivalirudine Bivalirudine et anti-GPIIb/IIIa systématique	9,1 96,7	Bolus 60 UI/kg puis 12 UI/kg/h ou énoxaparine 1 mg/kg/12h	Bolus 0,1 mg/kg, puis 0,5 mg/kg/h (avant ACP) puis 1,75 mg/kg/h arrêté à la fin de l'ACP
HORIZONS-AMI (2008)	Randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert, non-infériorité et supériorité	3 602	STEMI	1 groupe HNF et anti-GPIIb/IIIa systématique	0	97,7	1 groupe Bivalirudine	7,5	Bolus 60 UI/kg	Bolus 0,75 mg/kg, puis 1,75 mg/kg/h arrêté à la fin de l'ACP
EUROMAX (2013)	Randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert, supériorité	2 218	STEMI	1 groupe HNF (ou HBPM)	8,5	69,1	1 groupe Bivalirudine	11,5	HNF bolus 100 UI/kg (GPIIb/IIIa-) ou 60 UI/kg (GPIIb/IIIa+) Énoxaparine Bolus i-v. 0,5 mg/kg	Bolus 0,75 mg/kg, puis 1,75 mg/kg/h (arrêt 4 h après l'ACP)
HEAT-PPCI (2014)	Randomisée, contrôlée, monocentrique, en ouvert, supériorité	1 829	STEMI	1 groupe HNF	0	15	1 groupe Bivalirudine	13	Bolus 70 UI/kg	Bolus 0,75 mg/kg, puis 1,75 mg/kg/h arrêté à la fin de l'ACP
BRIGHT (2015)	Randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert, supériorité	2 194	NSTEMI, STEMI	2 groupes HNF HNF et anti-GPIIb/IIIa systématique	0 0	5,6 100	1 groupe Bivalirudine	4,4	Bolus 100 UI/kg	Bolus 0,75 mg/kg, puis 1,75 mg/kg/h (arrêt 30 mn- 4h après ACP)
MATRIX (2015)	Randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert supériorité	7 213	NSTEMI, STEMI	1 groupe HNF	0	25,9	2 groupes Bivalirudine (arrêt ou poursuite à la fin de l'ACP)	4,6	Bolus 70-100 UI/kg (GPIIb/IIIa-) 50-70 UI/kg (GPIIb/IIIa +)	Bolus 0,75 mg/kg, puis 1,75 mg/kg/h
VALIDATE-SWEDEHEART (2017)	Randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert, supériorité	6 006	NSTEMI, STEMI	1 groupe HNF	0	2,8	1 groupe Bivalirudine	2,4	Bolus 70-100 UI/kg	Bolus 0,75 mg/kg, puis 1,75 mg/kg/h (poursuite après l'ACP recommandée)

ACP: angioplastie coronaire percutanée; HBPM: héparine de bas poids moléculaire; HNF: héparine non fractionnée; NSTEMI: syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST; STEMI: syndrome coronaire aigu avec sus-décalage de ST.

**Tableau II.** Résultats des principaux essais cliniques randomisés sur la bivalirudine (les cases roses identifient les données en faveur du groupe HNF; les bleues, celles en faveur de la bivalirudine).

Études	Définition et résultats Critère primaire (J30) Biva versus HNF	Définition et résultats MACE (J30) Biva versus HNF	Définition et résultat Saignement majeur (J30) Biva versus HNF	Mortalité toutes causes (J30) Biva versus HNF	Thrombose de stent certaine aiguë (H24) Biva versus HNF
REPLACE-2 (2003)	Composite: décès toutes causes/IDM/revascularisation urgente/saignement majeur 9,2 % (Biva) versus 10 % (HNF) OR = 0,92; p = 0,32	Composite: décès/IDM/revascularisation urgente 7,6 % (Biva) versus 7,1 % (HNF) OR = 1,09; p = 0,4	Saignement intracrânien/intra-oculaire/rétropéritonéal/saignement extériorisé + perte 3 g/dl Hb/perte 4 g/dl Hb/transfusion ≥ 2 CG 2,4 % (Biva) versus 4,1 % (HNF) p < 0,001	0,2 % (Biva) versus 0,4 % (HNF) p = 0,26	Absence de données
ACUITY (2006)	Bénéfice clinique net (MACE + saignements majeurs) 11,8 % (Biva + GPIIb/IIIa) versus 11,7 % (HNF + GPIIb/IIIa) RR = 1,01; p = 0,93 10,1 % (Biva seule) versus 11,7 % (HNF + GPIIb/IIIa) RR = 0,86; p = 0,02	Décès/IDM/revascularisation urgente 7,7 % (Biva + GPIIb/IIIa) versus 7,3 % (HNF + GPIIb/IIIa) RR = 1,07; p = 0,39 7,8 % (Biva) versus 7,3 % (HNF + GPIIb/IIIa) RR = 1,08; p = 0,32	Saignement intracrânien/intra-oculaire/accès nécessitant intervention/hématome > 5 cm/saignement extériorisé + perte 3 g/dl Hb/perte 4 g/dl Hb/transfusion ≥ 1 CG 5,3 % (Biva + GPIIb/IIIa) versus 5,7 % (HNF + GPIIb/IIIa) RR = 0,93; p = 0,38 3 % (Biva seule) versus 5,7 % (HNF + GPIIb/IIIa) RR = 0,53; p < 0,001	1,5 % (Biva + GPIIb/IIIa) versus 1,3 % (HNF + GPIIb/IIIa) p = 0,48 1,6 % (Biva seule) versus 1,3 % (HNF + GPIIb/IIIa) p = 0,31	Absence de données
HORIZONS-AMI (2008)	Bénéfice clinique net (MACE + saignement majeur) 9,2 % (Biva) versus 12,1 % (HNF) RR = 0,76; p = 0,005	Décès/IDM/revascularisation urgente/AVC 5,4 % (Biva) versus 5,5 % (HNF) RR = 0,99; p = 0,95	Saignement intracrânien/intra-oculaire/accès nécessitant intervention/hématome > 5 cm/saignement extériorisé + perte 3g/dl Hb/perte 4 g/dl Hb/transfusion ≥ 1 CG 4,9 % (Biva) versus 8,3 % (HNF) RR = 0,60; p < 0,001	2,1 % (Biva) versus 3,1 % (HNF) RR = 0,66; p = 0,47	1,3 % (Biva) versus 0,3 % (HNF) p < 0,001
EUROMAX (2013)	Décès toutes causes ou saignement majeur 5,1 % (Biva) versus 8,5 % (HNF) RR = 0,60; p = 0,001	Décès/IDM/revascularisation urgente/AVC 6 % (Biva) versus 5,5 % (HNF) RR = 1,09; p = 0,64	Saignement intracrânien/intra-oculaire/accès nécessitant intervention/hématome > 5 cm saignement extériorisé + perte 3g/dl Hb/perte 4 g/dl Hb/transfusion ≥ 1 CG 2,6 % (Biva) versus 6 % (HNF) RR = 0,43; p < 0,001	2,9 % (Biva) versus 3,1 % (HNF) RR = 0,96; p = 0,86	1,1 % (Biva) versus 0,2 % (HNF) RR = 6,11; p = 0,007
HEAT-PPCI (2014)	Critère primaire efficacité (MACE) et sécurité (saignements majeurs) <i>cf. colonnes suivantes</i>	Décès toutes causes/IDM/revascularisation urgente/AVC 8,7 % (Biva) versus 5,7 % (HNF) RR = 1,52; p = 0,01	BARC 3-5 3,5 % (Biva) versus 3,1 % (HNF) RR = 1,15; p = 0,59	5,1 % (Biva) versus 4,3 % (HNF) RR = 1,18; p = 0,43	2,9 % (Biva) versus 0,9 % (HNF) RR = 3,26; p = 0,007
BRIGHT (2015)	Bénéfice clinique net (MACE ou saignements tout type) 8,8 % (Biva) versus 13,2 % (HNF) RR = 0,67; p = 0,008 versus 17 % (HNF + GPIIb/IIIa) RR = 0,52; p < 0,001	Décès toutes causes/IDM/revascularisation urgente/AVC 5 % (Biva) versus 5,8 % (HNF) versus 4,9 % (HNF + GPIIb/IIIa) p = 0,74	BARC 3-5 4,1 % (Biva) versus 7,5 % (HNF) versus 12,3 % (HNF + GPIIb/IIIa) p < 0,001	1,8 % (Biva) versus 1,8 % (HNF) versus 2,1 % (HNF + GPIIb/IIIa) p = NS	0,3 % (Biva) versus 0,3 % (HNF) versus 0,3 % (HNF + GPIIb/IIIa) p = NS
MATRIX (2015)	Bénéfice clinique net (MACE + saignements majeurs) 11,2 % (Biva) versus 12,4 % (HNF) RR = 0,89; p = 0,12	Décès toutes causes/IDM/AVC 10,3 % (Biva) versus 10,9 % (HNF) RR = 0,94; p = 0,44	BARC 3-5 1,4 % (Biva) versus 2,5 % (HNF) RR = 0,55; p < 0,001	1,7 % (Biva) versus 2,3 % (HNF) RR = 0,71; p = 0,04	0,6 % (Biva) versus 0,4 % (HNF) RR = 1,37; p = 0,34
VALIDATE-SWEDEHEART (2017)	Décès toutes causes/IDM/saignements majeurs à 180 jours 7,2 % (Biva) versus 8 % (HNF) HR = 0,89; p = 0,21	IDM à 180 jours 0,8 % (Biva) versus 1,1 % (HNF) HR = 0,7; p = 0,18	BARC 2,3 et 5 à 180 jours 5,1 % (Biva) versus 5,6 % (HNF) HR = 0,89; p = 0,32	À 180 jours 1,9 % (Biva) versus 1,7 % (HNF) HR = 1,1; p = 0,63	1,7 % (Biva) versus 1,8 % (HNF) RR = 0,94; p = 0,77

AVC: accident vasculaire cérébral; Biva: bivalirudine; HNF: héparine non fractionnée; IDM: infarctus du myocarde; NS: non significatif.

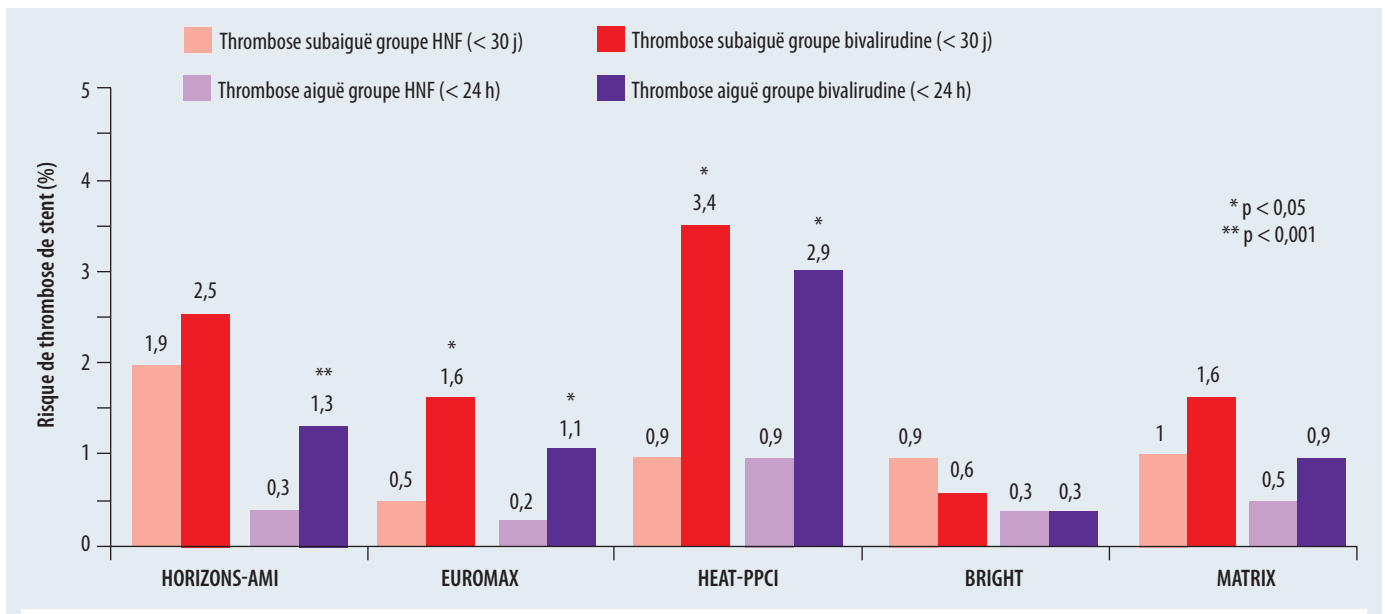


Figure. Risque de thrombose de stent aiguë ou subaiguë chez les patients avec STEMI.

Ainsi, la pratique a changé au fil du temps, et il est actuellement recommandé que les inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa soient essentiellement réservés comme "thérapie de sauvetage" pour les complications thrombotiques périprocédurales ou lorsque la charge thrombotique intracoronaire est importante (6). Dans les registres et études récents, le taux d'utilisation des inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa est ainsi de l'ordre de 25 % seulement. En conséquence, de nouvelles études comparant la bivalirudine à l'héparine ont été réalisées et publiées plus récemment.

Dans l'essai EUROMAX (2 218 sujets), contrairement à l'étude HORIZONS-AMI, aucun patient n'avait reçu d'autre anticoagulant avant la randomisation, et l'utilisation d'inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa n'était pas systématique dans le groupe héparine, mais laissée à la discrétion des investigateurs comme dans le groupe bivalirudine. Au bout du compte, le taux d'utilisation d'inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa restait néanmoins 7 fois plus élevé dans le groupe héparine (69 versus 11 %). Ici, la bivalirudine réduisait une nouvelle fois, par rapport à l'héparine (principalement de l'HNF ou de l'HBPM pour 8,5 % des patients), les complications hémorragiques, indépendamment de l'utilisation d'inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa (6,0 versus 2,6 %). En revanche, la bivalirudine ne montrait pas de bénéfice sur la mortalité toutes causes dans cet essai. Elle restait néanmoins non inférieure sur le critère composite d'événements ischémiques.

L'essai monocentrique HEAT-PPCI (7) a randomisé 1 812 patients atteints de STEMI entre bivalirudine

et HNF. Les inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa ont été rarement utilisés (environ 15 % dans chaque groupe). Contrairement aux essais antérieurs, il n'y avait pas de bénéfice observé sur les saignements dans le groupe bivalirudine, et cette dernière augmentait même le critère composite: décès, IDM, accident vasculaire cérébral ou revascularisation non planifiée de la lésion cible (8,7 versus 5,7 % ; p = 0,01). Ces résultats étaient donc très différents de ceux retrouvés dans les études précédentes.

Dans un essai multicentrique réalisé en Chine, l'étude BRIGHT (2 194 sujets, dont près de 90 % étaient atteints de STEMI) [8], 3 stratégies ont été comparées: la bivalirudine, l'HNF en monothérapie, l'HNF + un inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa systématique. Ici, les saignements majeurs ont été à nouveau réduits par la bivalirudine (respectivement 0,5, 1,5 et 2,1 %). Aucune différence n'était observée sur la mortalité toutes causes ni sur le critère composite d'événements ischémiques, que ce soit par rapport au groupe HNF seul ou au groupe HNF + inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa.

En 2015, l'essai MATRIX (9) a comparé l'HNF et la bivalirudine chez 7 213 patients atteints de STEMI (4 010 patients) ou de NSTEMI (3 203 patients). Les patients du groupe bivalirudine étaient randomisés en 2 groupes: l'un poursuivant le traitement par bivalirudine après l'ACP, l'autre l'arrêtant immédiatement après la fin de l'ACP. Le taux d'utilisation d'inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa est de 4,6 % dans le groupe bivalirudine et de 25,9 % dans le groupe HNF. Les résultats montrent une réduction des complications hémorragiques (BARC 3-5 :

1,4 versus 2,5 % ;  $p = 0,001$ ) et de la mortalité toutes causes (1,7 versus 2,3 % ;  $p = 0,04$ ) dans le groupe bivalirudine, alors que le critère primaire composite MACE (*Major Coronary Events*) n'était pas significativement différent (10,3 versus 10,9 % ;  $p = 0,44$ ). Enfin, les données les plus récentes sont rapportées dans l'essai VALIDATE-SWEDEHEART (10), qui a réuni les données de 6 006 patients (3 005 STEMI et 3 001 NSTEMI) recevant soit de l'HNF, soit de la bivalirudine. La proportion de patients ayant reçu un inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa est la même dans les 2 bras (seulement environ 2,5 %). Notons que 94 % des patients ont reçu un traitement antérieur par ticagrélor dans cette étude. La bivalirudine ne réduisait pas le critère de jugement composite : décès toutes causes, IDM et saignements majeurs (7,2 versus 8,0 % ;  $p = 0,21$ ), ni les saignements majeurs (5,1 versus 5,6 % ;  $p = 0,32$ ). La mortalité toutes causes était également identique dans les 2 groupes.

Au vu de l'ensemble des données, le bénéfice de la bivalirudine devient donc aujourd'hui plus incertain, que ce soit sur la mortalité toutes causes ou sur le risque de saignements majeurs. Le niveau de recommandation a donc été revu à la baisse dans les dernières recommandations européennes.

## Le problème particulier de la thrombose de stent

Dès les premières études, une alerte a été émise sur un possible surrisque de thrombose de stent aiguë ou subaiguë avec la bivalirudine par rapport à l'HNF. Ce surrisque semblait particulièrement notable chez les patients atteints de STEMI. La *figure* résume le risque de thrombose de stent chez les patients atteints d'un STEMI dans les différentes études randomisées ayant comparé la bivalirudine à l'HNF. Ainsi, dans l'étude HORIZONS-AMI, le risque de thrombose de stent à 30 jours était numériquement plus élevé dans le groupe bivalirudine (2,5 versus 1,9 % ;  $p = 0,30$ ). Cette différence était notamment en lien avec un surrisque significatif de thrombose de stent aiguë (< 24h : 1,3 versus 0,3 % ;  $p < 0,001$ ). Ces données ont été renforcées par les résultats de l'étude EUROMAX, qui retrouvait des risques de thrombose de stent aiguë et subaiguë significativement augmentés dans le groupe bivalirudine. L'étude HEAT-PPCI révélait, quant à elle, un risque de thrombose de stent subaiguë environ 3 fois plus important dans le groupe bivalirudine (3,4 versus 0,9 % ;  $p = 0,001$ ). Une analyse, récemment publiée, du sous-groupe des patients atteints de STEMI inclus dans l'étude MATRIX a retrouvé des résultats

concordant fortement avec ceux des 3 études précédentes et montrant une tendance à un surrisque de thrombose de stent à 30 jours (1,6 versus 1,0 % ;  $p = 0,11$ ) [9]. Dans l'étude MATRIX, le risque de thrombose de stent subaiguë était significativement plus élevé dans le groupe bivalirudine au sein de la population générale de l'étude. Parmi toutes les études se focalisant sur les patients atteints de STEMI, seule l'étude BRIGHT n'a pas montré de différence entre l'HNF et la bivalirudine sur le risque de thrombose de stent à 30 jours. Enfin, l'analyse du sous-groupe des patients atteints de STEMI n'est pas disponible à ce jour pour l'étude VALIDATE-SWEDEHEART. Néanmoins, dans cette étude, comme dans BRIGHT, il n'y avait pas de différence de risque de thrombose de stent dans la population générale (1,7 versus 1,8 %).

La raison de ce surrisque de thrombose de stent aiguë ou subaiguë avec la bivalirudine reste débattue. L'une des explications avancées par certains auteurs est que le surrisque de thrombose de stent observé dans le groupe bivalirudine est d'autant plus important que la bivalirudine a été arrêtée plus tôt après la fin de l'ACP selon le protocole des études. Ainsi, le surrisque le plus important est retrouvé notamment dans les études HEAT-PPCI et MATRIX, qui proposaient toutes les 2 d'arrêter la bivalirudine immédiatement à la fin de la procédure d'ACP. Une analyse secondaire, post hoc, de l'étude HORIZONS-AMI a également montré que les taux accrus de thrombose de stent aiguë ont été notés lorsque la bivalirudine avait été arrêtée à la fin de la procédure. Il a ainsi été mis en évidence une corrélation significative entre la thrombose de stent et la courte durée de la perfusion de bivalirudine (procédures d'ACP simple et courte) [11]. Ainsi, la courte demi-vie de la bivalirudine, laissant le patient vulnérable sans protection suffisante dans les premières heures suivant l'ACP, semble être l'un des facteurs conduisant à ce risque de thrombose de stent. Pour éviter ce surrisque, ces auteurs suggèrent donc de poursuivre la bivalirudine au moins 4 heures après la fin de l'ACP. Cependant, dans l'essai EUROMAX, où la poursuite de la bivalirudine était fortement recommandée au moins 4 heures après la fin de la procédure, le taux de thromboses de stent restait 6 fois plus important dans le groupe recevant la bivalirudine.

D'autres explications ont été avancées. La petite taille de la bivalirudine (qui reste un atout pour pénétrer au sein du thrombus) pourrait également être, en partie, à l'origine du surrisque de thrombose de stent observé par rapport à l'HNF. En effet, l'HNF est une grosse molécule avec une partie sucrée importante (glycocalyx) qui est à l'origine d'une acti-

## Références bibliographiques

1. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289(7):853-63.
2. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355(21):2203-16.
3. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2218-30.
4. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW et al.; ACUITY Investigators. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007;297(6):591-602.
5. Giugliano RP, White JA, Bode C et al.; EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360(21):2176-90.
6. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-77. ▶▶▶

### ►► Références bibliographiques

7. Shahzad A, Kemp I, Mars C et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384(9957):1849-58.
8. Han Y, Guo J, Zheng Y et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(13):1336-46.
9. Leonardi S, Frigoli E, Rothenbühler M et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in patients with acute coronary syndromes managed invasively with and without ST elevation (MATRIX): randomised controlled trial. *BMJ* 2016;354:i4935.
10. Erlinge D, Omerovic E, Fröbert O et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;377(12):1132-42.
11. Tamez H, Pinto DS, Kirtane AJ et al. Effect of short procedural duration with bivalirudin on increased risk of acute stent thrombosis in patients with STEMI: a secondary analysis of the HORIZONS-AMI randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2(6):673-7.
12. Riesenfeld J, Olsson P, Sanchez J, Mollnes TE. Surface modification with functionally active heparin. *Med Device Technol* 1995;6(2):24-31.
13. Frere C, Laine M, Lemesle G et al. Antithrombotic efficacy of bivalirudin compared to unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Platelets* 2017:1-7. [Epub ahead of print]

G. Lemesle déclare avoir des liens d'intérêts avec Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biopharma, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, The Medicines Company (consulting).

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

vitée dite non anticoagulante (activité indépendante de l'activité anticoagulante cofacteur de l'HNF). Ce glycoalyx, chargé négativement, confère en effet à l'HNF un pouvoir de recouvrement et lui permet de se fixer aux matériaux inertes (comme les stents), empêchant ainsi le risque de thrombose sur matériel (réduction de la thrombogénicité de surface) [12]. Enfin, une étude récente suggère que le niveau d'activité antithrombotique est significativement plus bas au cours d'une ACP avec la bivalirudine (bolus de 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion de 1,75 mg/kg/h) qu'avec l'HNF (bolus unique de 70 UI/kg) [13]. Cette étude suggère donc que l'arrêt de la bivalirudine immédiatement après une ACP pour un SCA peut être insuffisant chez certains patients pour obtenir un effet antithrombotique optimal.

### Et dans la "vraie vie", la réalité économique

Après cette synthèse de la littérature, il est évident qu'il existe aujourd'hui des incertitudes quant aux avantages potentiels de la bivalirudine par rapport à l'héparine. Le bénéfice observé sur la réduction du risque hémorragique n'est pas retrouvé de manière constante dans les différentes études, mais essentiellement dans les études initiales qui ont comparé la bivalirudine à l'utilisation combinée systématique de l'HNF et d'un inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa. De même, la non-infériorité de la bivalirudine concernant le risque d'événements ischémiques a été mise à mal dans l'étude monocentrique HEAT-PPCI.

Pour terminer, les études se focalisant sur les patients atteints de STEMI ont presque toutes retrouvé un surrisque de thrombose de stent aiguë ou subaiguë. Ainsi, le bénéfice retrouvé sur la mortalité toutes causes dans 2 études (HORIZONS-AMI et MATRIX) ne semble plus aujourd'hui emporter la décision auprès des praticiens dans la pratique clinique quotidienne. Les résultats discordants des différents essais randomisés peuvent donc s'expliquer par de multiples raisons, parmi lesquelles les différences de schéma des études semblent jouer un rôle primordial. Nous pouvons aussi relever des différences démographiques (les essais ont été réalisés dans des pays différents, avec des systèmes de soins qui peuvent influencer les résultats cliniques). Par ailleurs, il existe des différences importantes entre les essais en ce qui concerne le traitement anticoagulant : dose, durée et, surtout, moment de l'administration (avant ou après l'arrivée dans la salle de coronarographie) différents, et l'utilisation systématique ou non d'inhibiteurs du récepteur

GPIIb/IIIa. Enfin, la population cible variait également dans les différentes études : ACP programmée, angor instable, NSTEMI, STEMI, etc.

En dehors de cette interprétation "simpliste" des données de la littérature et de la régression du niveau de recommandation européenne pour la bivalirudine dans le SCA, plusieurs autres événements ont abouti à la sous-utilisation de la bivalirudine en France. Tout d'abord, elle n'a quasiment jamais été comparée aux molécules qui ont actuellement le niveau de recommandation le plus élevé dans le NSTEMI ou STEMI, à savoir le fondaparinux et l'énoxaparine, respectivement. Deuxièmement, l'apparition d'inhibiteurs du récepteur P2Y12 plus puissants et d'action plus rapide que le clopidogrel (ticagrélor et prasugrel) a également, semble-t-il, joué en défaveur de la poursuite de l'utilisation de la bivalirudine, en diminuant notamment l'utilisation des inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa dans la pratique quotidienne. Enfin, l'explosion de l'utilisation de la voie radiale en France, permettant de limiter le risque hémorragique, est également l'un des critères qu'il faut prendre en compte.

Pour terminer, la réalité économique du système de santé français a sans aucun doute été l'un des facteurs du retrait de la commercialisation de la bivalirudine en France. Initialement, le calcul médicoéconomique de la bivalirudine a été basé sur le principe d'une utilisation très large d'inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa en cas d'utilisation de l'héparine. Ainsi, la bivalirudine remplaçait 2 molécules, dont les inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa, qui sont coûteux. Pour les raisons mentionnées ci-dessus, la réalité est qu'aujourd'hui l'utilisation de ce type de molécules est plutôt devenue l'exception au cours des procédures d'ACP. Ainsi, l'utilisation de la bivalirudine n'est plus rentable sur le plan médicoéconomique à ce jour.

### Conclusion

Les résultats initiaux très prometteurs de la bivalirudine n'ont globalement pas été confirmés par les études les plus récentes. Ainsi, le bénéfice sur le risque hémorragique et sur la mortalité toutes causes n'est pas retrouvé de manière constante dans la littérature. Il est également indéniable que l'utilisation de cette molécule est associée à un surrisque de thrombose de stent, notamment lorsque la perfusion est arrêtée trop tôt à la fin de l'ACP. La réalité du terrain et la réalité médicoéconomique ont aujourd'hui été préjudiciables à cette molécule et ont conduit à l'arrêt de sa commercialisation en France. ■