



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 avril 2008

LOVENOX 6 000 UI anti-Xa/0,6 ml, solution injectable (S.C.) en seringue préremplie

B/2 CIP : 364 690 - 3

B/10 CIP : 364 692 - 6

LOVENOX 8 000 UI anti-Xa/0,8 ml, solution injectable (S.C.) en seringue préremplie

B/2 CIP : 364 693 - 2

B/10 CIP : 364 694 - 9

LOVENOX 10 000 UI anti-Xa/1 ml, solution injectable (S.C.) en seringue préremplie

B/2 CIP : 364 688 - 9

B/10 CIP : 364 689 - 5

LOVENOX 30 000 UI anti-Xa/3ml, solution injectable en flacon multidose

B/1 CIP : 561 070 - 8

Laboratoire Sanofi – Aventis France

Enoxaparine

Liste I

Dates de l'AMM initiale (procédure nationale) :

- Dosages à 6 000 UI/0,6 ml ; 8 000 UI/0,8 ml ; 10 000 UI/1ml : 17/03/1993
- Dosage à 30 000 UI/3ml : 06/08/1998

Rectificatif AMM de l'extension d'indication :

- LOVENOX 6 000 UI/0,6 ml : 09/07/2007
- LOVENOX 8 000 UI/0,8 ml ; 10 000 UI/1ml ; 30 000 UI/1ml : 10/07/2007

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription : inscription Collectivités dans l'extension d'indication : « **traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un traitement thrombolytique, chez les patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire** ».

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

Enoxaparine

1.2. Indications

« Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.

- Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine.
- **Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un traitement thrombolytique, chez les patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire ».**

1.3. Posologie

Dans le cas du traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique, chez les patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire, la posologie préconisée est la suivante :

Bolus IV initial de 3 000 UI anti-Xa suivi d'une injection SC de 100 UI anti-Xa/kg dans les 15 minutes puis toutes les 12 heures (au maximum 10000 UI anti-Xa pour les deux premières doses SC).

La première dose d'énoxaparine est administrée dans un délai compris entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement thrombolytique (fibrino-spécifique ou non).

La durée recommandée de traitement est de 8 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, si l'hospitalisation est inférieure à 8 jours.

Traitement associé : l'administration d'aspirine doit être instaurée dès que possible après l'apparition des symptômes et poursuivie à une posologie comprise entre 75 mg et 325 mg par jour pendant au moins 30 jours, sauf indication contraire.

En cas d'angioplastie coronaire :

- si la dernière injection SC d'énoxaparine a été faite moins de 8 heures avant la dilatation par ballonnet, aucune administration supplémentaire n'est nécessaire.
- si la dernière administration SC a été faite plus de 8 heures avant la dilatation par ballonnet, un bolus de 30 UI anti-Xa/kg d'énoxaparine en IV doit être administré.

Patients âgés de 75 ans et plus :

- ne pas administrer le bolus IV initial. Administrer une dose de 75 UI anti-Xa/kg en SC toutes les 12 heures (maximum de 7 500 UI anti-Xa pour les deux premières injections seulement).

Insuffisance rénale : avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, et plus particulièrement chez le sujet âgé, à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine (Clcr) à l'aide de la formule de Cockcroft, en disposant d'un poids récent du patient. La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère (Clcr de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription d'HBPM dans les indications curatives.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC (2007) :

B	Sang et organes hématopoïétiques
B01	Anti thrombotiques
B01A	Anti thrombotiques
B01AB	Héparine
B01AB04	Enoxaparine

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Dans la même indication :

- Autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : néant.
- Héparines non fractionnées (HNF) : CALCIPARINE et Héparine CHOAY.

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements adjuvants de la reperfusion (par fibrinolyse ou angioplastie coronaire primaire) à mettre en œuvre pour un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage ST :

- Médicaments antithrombotiques visant à prévenir l'extension d'un thrombus coronaire déjà formé ou à prévenir une réaction thrombotique excessive favorisée par la thrombolyse préhospitalière ou l'angioplastie coronaire : aspirine +/- clopidogrel.
- « Les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa¹ n'ont leur place ni seuls par manque d'efficacité, ni en association avec une fibrinolyse, du fait de la majoration du risque hémorragique (grade B). Leur utilisation en phase aiguë de SCA ST+ ne doit s'envisager qu'avant une angioplastie primaire. Leur rapport bénéfices/risques en phase préhospitalière, en association avec du clopidogrel, n'est pas connu. La molécule conseillée est l'abciximab à la posologie de 250 µg/kg par voie IV suivie d'une perfusion IV continue de 0,125 µg/kg/min jusqu'à un maximum de 10 µg/min ».

¹ Conférence de Consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. SAMU de France avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la haute Autorité de santé ; 06 février 2007

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'octroi de l'A.M.M à l'énoxaparine (LOVENOX) à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (IDM) repose sur les résultats de l'étude clinique ExTRACT-TIMI 25.

3.1 Résumé de l'Etude ExTRACT-TIMI 25 ²

Objectif de l'étude : cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité et les effets indésirables de l'énoxaparine à celles d'une héparine non fractionnée chez des patients ayant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, en complément d'un traitement fibrinolytique.

Méthodologie

Type d'étude : étude comparative versus héparine non fractionnée randomisée, double aveugle³, multicentrique.

Critères d'inclusion : patients adultes (18 ans ou plus), ayant des symptômes d'ischémie au repos pendant au moins 20 minutes dans les 6 heures précédant la randomisation, avec un sus-décalage du segment ST d'au moins 0,1 mV dans deux dérivations périphériques ou de 0,2 mV dans au moins deux dérivations précordiales contiguës ou bloc de branche gauche. Patients éligibles à un traitement fibrinolytique.

Critères de non-inclusion : contre-indications au traitement fibrinolytique ou à une héparine de bas poids moléculaire au cours des 8 heures précédentes, choc cardiogénique, péricardite, symptômes de dissection aortique, insuffisance rénale connue (taux sérique de créatinine de plus de 220 µmol/l chez les hommes et de plus de 175 µmo/l chez les femmes), espérance de vie inférieure à 12 mois.

Traitements comparés en association au traitement thrombolytique/fibrinolytique⁴ :

- énoxaparine : un bolus IV de 3 000 UI anti-Xa suivi immédiatement d'une dose de 100 UI anti-Xa/kg en SC, puis injection de 100 UI anti-Xa/kg en SC toutes les 12 heures. Durée de traitement : jusqu'à la sortie de l'hôpital ou au maximum pendant 8 jours.
- HNF : un bolus IV de 60 UI/kg (maximum 4 000 UI), suivi d'une perfusion continue à dose adaptée au temps de céphaline activée (TCA cible de 1,5 à 2). Durée de traitement : au moins 48 heures.

Le schéma d'administration de l'énoxaparine a été ajusté à l'âge et à la fonction rénale du patient :

- **Chez les patients de moins de 75 ans** : 30 mg (3 000 UI) en bolus IV suivi 15 minutes plus tard par l'injection SC de 1,0 mg/kg (100 UI/kg) toutes les 12 heures.
- **Chez les patients âgés de 75 ans ou plus âgé** : pas de bolus IV et dose SC réduite à 0,75 mg/kg (75 UI/kg) toutes les 12 heures.

2 Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354(14):1477-88.

3 Une technique de double placebo a été utilisée.

4 Traitement fibrinolytique possible : streptokinase, ténecteplase, altéplase ou rétépase.

De plus,

- Pour les deux premières injections SC : dose maximale de 100 mg (10 000 UI) (patients de moins de 75 ans) ou de 75 mg (7 500 UI) (patients âgés de 75 ans ou plus).
- pour réduire le risque hémorragique, le bolus IV n'était pas administré chez les patients ayant reçu l'HNF en ouvert (au moins 4 000 UI) dans les 3 heures précédant la randomisation.
- chez les patients ayant une clairance de la créatinine de moins de 30 ml/min, la posologie était modifiée en utilisant 1,0 mg/kg (100 UI/kg) toutes les 24 heures.

Le protocole de l'étude prévoyait qu'une intervention coronaire percutanée⁵ puisse être faite en cas d'échec de la fibrinolyse ou en urgence pour traiter un nouvel épisode d'ischémie ou d'IDM et en différant les interventions programmées d'au moins 48 heures après la randomisation.

Tous les patients ont également été traités par de l'aspirine pendant au moins 30 jours.

Critère principal de jugement : un critère composite d'efficacité associant les événements suivants : récidives d'infarctus du myocarde⁶ et la mortalité toutes causes confondues dans les 30 jours suivant l'inclusion.

Cette étude a été conçue pour permettre de déceler, avec une puissance statistique d'au moins 90%, une réduction de 13% du risque relatif de survenue du critère principal de jugement de l'efficacité sous énoxaparine. Il a été estimé qu'il faudrait randomiser environ 21 000 patients pour atteindre le nombre de 2 080 événements.

- Plusieurs critères secondaires ont été évalués, dont :

- décès de toute cause, récidives d'infarctus du myocarde,
- critère composite combinant décès de toute cause, récidives non fatales d'infarctus du myocarde et récidives d'ischémie myocardique nécessitant une revascularisation en urgence⁷ au cours des 30 premiers jours suivant l'inclusion.
- survenue de saignements/hémorragies classés selon les critères TIMI.

Résultats :

- Sur les 20 506 patients randomisés, 20 479 ont été inclus dans la population analysée «en intention de traiter». Les caractéristiques des patients des deux bras au moment de l'inclusion ont été comparables.
- Le délai médian écoulé entre l'apparition des symptômes et le début du traitement fibrinolytique a été de 3,2 heures.
- La durée médiane d'hospitalisation de la population étudiée a été de 10 jours (fourchette interquartile : de 7 à 17 jours).

Modalités de la prise en charge

- La durée médiane du traitement par énoxaparine a été de 7 jours ; celle du traitement par HNF de 2 jours.
- L'IDM a été traité par traitement médical seul chez 74,3% des patients.
- Une intervention coronaire percutanée (angioplastie coronaire) a été pratiquée chez 23% des patients (4 716 patients) comme traitement de secours dans 2,8% des cas et comme

5 En cas d'intervention coronaire percutanée, les patients devaient recevoir un traitement antithrombotique avec le médicament utilisé en aveugle. Ce traitement pouvait être arrêté après les interventions non compliquées, sur décision de l'investigateur.

6 Le terme «infarctus du myocarde (IDM) non fatal» indique que le patient a présenté une récurrence d'IDM et n'était pas mort à la date indiquée.

7 Le terme «revascularisation en urgence» désigne les épisodes de récurrence d'ischémie myocardique (sans infarctus) traité par revascularisation coronaire pendant la même hospitalisation.

intervention en urgence ou programmée dans 20,2% des cas. Un pontage aortocoronaire a été pratiqué chez 2,8% des patients.

Médicaments co administrés :

- fibrinolytique chez 99,7% des patients,
- antiagrégants plaquettaires :
 - aspirine : chez près de 95 % des patients et pendant 30 jours au moins,
 - clopidogrel : chez 28% des patients, en alternative ou en association à l'aspirine.

Autres médicaments :

- un bêta-bloquant (chez près de 85 %),
- un IEC ou un sartan (chez près de 95 %),
- une statine (chez près de 70%).

Résultats d'efficacité

Critère principal : il a été observé 1 017 événements (récidive d'infarctus du myocarde ou décès toutes causes confondues après 30 jours de traitement) chez 10 256 patients traités par énoxaparine (9,9%) versus 1 223 événements chez 10 223 patients traités par HNF (12%), $p < 0,001$. L'énoxaparine (LOVENOX) a donc réduit la survenue du critère principal d'efficacité mais la taille de cet effet (réduction absolue de 2,1% et relative de 17%) a été relativement modeste.

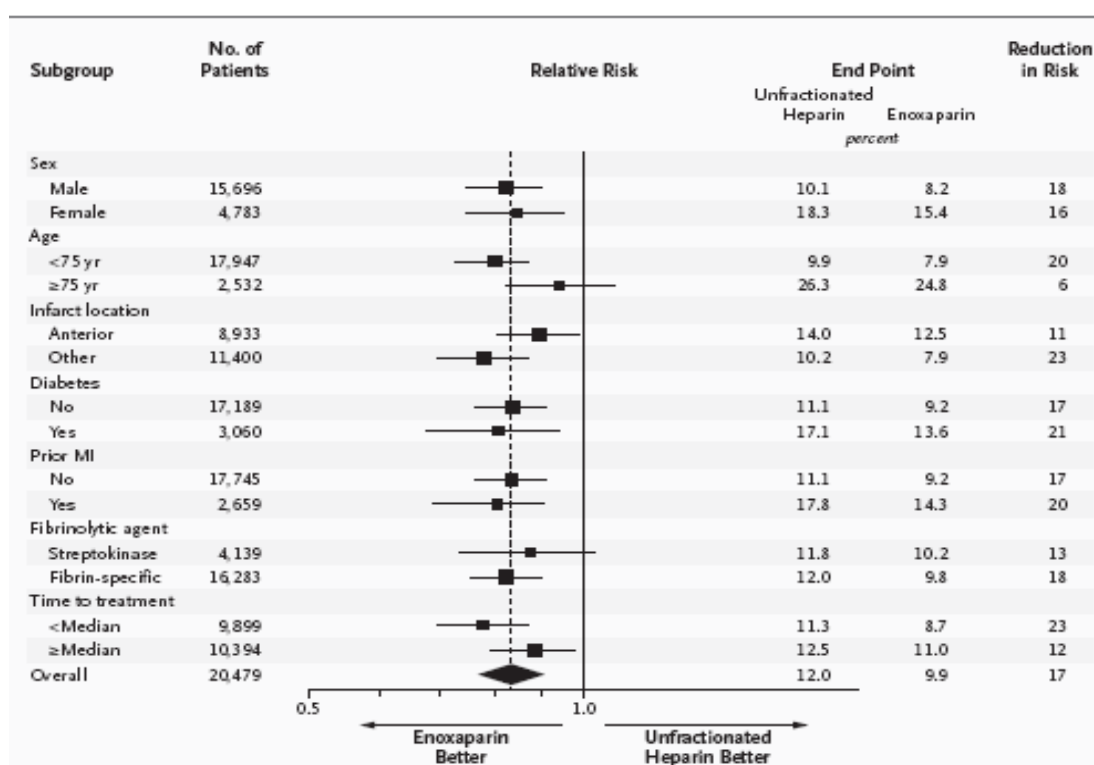
Critères secondaires :

- la fréquence des récurrences d'infarctus du myocarde a été plus faible sous énoxaparine (3,4%) que sous HNF (5%), $p < 0,001$, RRR de 31%,
- la fréquence des décès de toutes causes n'a pas différé entre les deux traitements.

Résultats d'efficacité à 30 jours de l'étude Extract-TIMI

Résultats	Enoxaparine (n = 10 256)	Héparine fractionnée (n = 10 223)	Risque relatif (IC à 95%)	Valeur de p
<i>Nombre (%)</i>				
Résultats à 30 jours				
Principal critère d'efficacité (décès ou IDM non fatal)	1 017 (9,9)	1 223 (12,0)	0,83 (0,77-0,90)	< 0,001
Décès	708 (6,9)	765 (7,5)	0,92 (0,84-1,02)	0,11
IDM non fatal	309 (3,0)	458 (4,5)	0,67 (0,58-0,77)	<0,001
Revascularisation en urgence	213 (2,1)	286 (2,8)	0,74 (0,62-0,88)	<0,001
Décès, IDM non fatal, ou revascularisation en urgence	1 199 (11,7)	1 479 (14,5)	0,81 (0,75-0,87)	<0,001

L'effet de l'énoxaparine (LOVENOX) sur le critère principal a été étudié dans plusieurs sous-groupes : âge, sexe, localisation de l'infarctus du myocarde, antécédent de diabète ou d'infarctus du myocarde, médicament thrombolytique administré, délai entre les premiers signes cliniques et l'instauration du traitement :



Résultats sur le critère principal d'efficacité à 30 j dans les différents sous-groupes

On note que :

- l'énoxaparine a démontré une efficacité sur le critère principal versus HNF - chez les patients ayant subi une intervention coronaire percutanée (angioplastie coronaire) dans les 30 jours suivant la randomisation (10,8% versus 13,9%, réduction de 23% du risque relatif) et - chez les patients traités médicalement (9,7% versus 11,4%, réduction de 16% du risque relatif, test d'interaction $p=0,33$) ;
- chez les patients âgés de plus de 75 ans, soit 2 532 patients sur les 20 479 évalués dans cette analyse en sous-groupe, aucune différence d'efficacité entre énoxaparine et HNF n'a été mise en évidence sur le critère principal d'efficacité.

Résultats de tolérance

Il y a eu davantage d'hémorragies avec énoxaparine qu'avec HNF.

- L'incidence des hémorragies majeures (y compris hémorragies intracrâniennes) selon les critères TIMI⁸ à 30 jours a été de 2,1% avec énoxaparine et de 1,4% avec HNF, ce qui représente une augmentation du risque absolu d'hémorragie de 0,7% et une augmentation du risque relatif de 53%, $p<0,001$.
- Le risque de survenue d'hémorragies mineures a été également accru avec énoxaparine.
- L'incidence des hémorragies gastro-intestinales a été de 0,5% avec énoxaparine et de 0,1% avec HNF.
- L'incidence des hémorragies intra-crâniennes a été de 0,8% avec énoxaparine et de 0,7% avec HNF.

8 TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction

Evaluation du rapport efficacité/risque hémorragique

Une évaluation du bénéfice net a été proposée. Il a été défini à l'aide de trois critères composites associant trois événements cliniques pertinents : décès toute cause, récurrences d'IDM et soit la survenue d'un accident vasculaire cérébral, soit celle d'une hémorragie majeure, soit celle d'une hémorragie intracrânienne. Pour chacun de ces trois critères composites, le bénéfice net a été en faveur de l'énoxaparine ($p < 0,001$).

3.3 Conclusion

Selon les résultats de l'étude EXTRACT-TIMI réalisée chez 20 506 patients à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et recevant un traitement de désobstruction artérielle médical (administration d'un fibrinolytique), l'énoxaparine (LOVENOX) administrée pendant une durée médiane de 7 jours a été plus efficace qu'une héparine non fractionnée (HNF) administrée pendant une durée médiane de 2 jours pour réduire la survenue des événements d'un critère de jugement composite associant les récurrences d'infarctus du myocarde et la mortalité toutes causes confondues dans les 30 jours suivant l'inclusion.

La taille de cet effet a été modeste, se traduisant par une réduction du risque relatif de 17% et un bénéfice absolu de 2,1%. Le bénéfice clinique est essentiellement dû à une réduction des récurrences d'infarctus du myocarde. Selon une analyse en sous-groupe, ce bénéfice clinique en faveur de l'énoxaparine (LOVENOX) n'a pas été clairement mis en évidence chez les patients âgés de plus de 75 ans.

L'énoxaparine a aussi provoqué plus d'hémorragies majeures et mineures – critères TIMI- que l'HNF. L'analyse des critères composites mesurant le bénéfice clinique net, prenant en compte le risque hémorragique, a confirmé un bénéfice attendu par énoxaparine en comparaison à l'HNF.

Mais, une majorité des patients de cette étude n'a reçu qu'un seul antiagrégant plaquettaire. Or, selon les résultats de deux études cliniques récentes (Etude CLARITY⁹ et COMMIT¹⁰), les patients peuvent espérer tirer un bénéfice clinique supplémentaire¹¹ d'un traitement associant deux antiagrégants plaquettaires : aspirine et clopidogrel. On ne connaît pas l'impact de cette pratique recommandée sur les résultats de l'étude EXTRACT-TIMI, notamment en termes de risque hémorragique.

Note. Dans l'étude EXTRACT-TIMI, l'effet clinique observé en faveur de l'énoxaparine en comparaison à une HNF pourrait résulter de trois facteurs : un effet antithrombotique plus important de l'énoxaparine, la durée du traitement antithrombotique plus longue avec énoxaparine ou un rebond des événements antithrombotiques à l'arrêt de l'HNF.

9 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-89

10 COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21

11 Cf. Avis rendu par la Commission du 6 juin 2007 pour PLAVIX (clopidogrel) dans cette indication.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu dans l'extension d'indication

Tous les syndromes coronaires aigus nécessitent d'être pris en charge par une équipe spécialisée, en urgence. Seul un électrocardiogramme (ECG) permet d'identifier l'infarctus du myocarde nécessitant au plus vite une reperfusion pour lever l'obstruction de l'artère coronaire. LOVENOX est indiqué à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST : ces infarctus dits SCA ST + sont associés à l'occlusion totale d'une artère coronaire. Aussi, les patients doivent-ils bénéficier d'une reperfusion en extrême urgence en raison des conséquences en termes de morbi-mortalité. La reperfusion coronaire est obtenue par angioplastie (cardiologie interventionnelle) ou par fibrinolyse (traitement médical). Ces situations cliniques graves engagent le pronostic vital.

La prescription de LOVENOX est uniquement recommandée à la phase aiguë de l'IDM SCA ST + comme traitement adjuvant de la fibrinolyse. Il s'agit d'un traitement qui a pour objectif de prévenir la ré-occlusion de l'artère coronaire dans les suites de la fibrinolyse et de prévenir l'aggravation de l'infarctus.

Un autre traitement adjuvant anticoagulant peut-être prescrit : une héparine non fractionnée (alternative médicamenteuse). Cette prescription doit être envisagée notamment en cas d'insuffisance rénale et chez le sujet de plus de 75 ans. En cas d'angioplastie de 1^{ère} intention, seule la prescription de l'HNF doit être envisagée.

Intérêt en santé publique

En termes de santé publique, le fardeau induit par les cardiopathies ischémiques est majeur. Celui de l'infarctus du myocarde (IDM) avec sus-décalage de ST éligible à un traitement thrombolytique est faible en raison du nombre restreint de patients concernés. L'amélioration de la prévention secondaire de l'IDM constitue encore un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, un impact faible est attendu en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité.

Cependant la transposabilité de ces données n'est pas assurée car :

- la population à traiter par LOVENOX en pratique réelle comportera davantage de patients plus fragiles (âgés ou insuffisants rénaux), de patients bénéficiant déjà de l'association « PLAVIX+ASPIRINE », de patients avec une angioplastie secondaire (jusqu'à 30j).

- Ce qui a pour conséquence une diminution de l'impact attendu en vie réelle.

Par ailleurs, la transposabilité de ces données ne concerne que les patients pris en charge par fibrinolyse. Or, la prise en charge de l'IDM en urgence sur le territoire français est variable selon les départements : privilégiant soit l'angioplastie, soit la fibrinolyse. L'impact de LOVENOX devrait donc être variable selon les départements.

La spécialité LOVENOX ne semble donc pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité LOVENOX dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'énoxaparine est important.

Conclusion : Le service médical rendu par LOVENOX est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu dans l'extension d'indication

Une réduction du risque de récurrence d'infarctus du myocarde a été mise en évidence en faveur de l'énoxaparine (LOVENOX) par comparaison aux HNF mais cet effet clinique a été modeste, sans impact sur la mortalité et a été obtenu au prix d'un risque accru d'hémorragies majeures. Par ailleurs, l'intérêt du traitement par LOVENOX n'a pas été établi chez les patients de plus de 75 ans, chez les patients obèses, en cas d'insuffisance rénale ou lorsqu'une angioplastie secondaire doit-être réalisée dans les 30 jours suivant la fibrinolyse en cas d'échec de celle-ci.

Compte tenu des données cliniques disponibles, la Commission considère que LOVENOX est un moyen thérapeutique supplémentaire et n'apporte donc pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux HNF dans cette extension d'indication.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Selon une conférence de consensus française récente¹², la désobstruction coronaire précoce à la phase aiguë de l'IDM SCA ST + contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre les deux techniques disponibles (angioplastie ou fibrinolyse) se fait au regard de la situation clinique, surtout en fonction du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie. La fibrinolyse est recommandée si le délai nécessaire entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle est estimé supérieur à 45 minutes. Après fibrinolyse, le patient doit être dirigé vers un centre disposant d'une salle de coronarographie diagnostique et interventionnelle. Sinon, la stratégie de reperfusion dépend de l'heure de début des symptômes, la fibrinolyse étant envisageable lorsque la crise a commencé moins de 3 heures avant l'arrivée des secours.

Concernant l'emploi des antithrombotiques :

Lorsqu'un traitement antithrombotique doit être mis en route, il a comme objectif essentiel de prévenir l'extension d'un thrombus intrac coronaire déjà formé ou de prévenir une réaction thrombotique excessive favorisée par la thrombolyse préhospitalière ou l'angioplastie primaire » et de prévenir ainsi la ré-occlusion artérielle.

- L'utilisation du clopidogrel (PLAVIX) est recommandée à la phase précoce des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST, soit en association à l'aspirine, soit seul si l'aspirine est contre-indiquée. La posologie initiale per os recommandée (dose de charge) est de 300 mg chez les patients de moins de 75 ans et de 75 mg chez ceux de plus de 75 ans.

- L'utilisation des héparines est considérée comme bénéfique lors de la prise en charge des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST :

- *En cas de fibrinolyse, l'énoxaparine est supérieure à l'héparine non fractionnée (HNF) chez les patients de moins de 75 ans, à fonction rénale normale (grade B). L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) recommandée est l'énoxaparine, en bolus initial IV de 30 mg, suivi d'injections sous-cutanées de 1 mg/kg toutes les 12 heures.*

Note. Depuis la publication des résultats de l'étude CLARITY validant l'utilisation du clopidogrel en association à l'aspirine, l'intérêt d'associer à la fibrinolyse l'aspirine, le clopidogrel et l'énoxaparine ou l'HNF reste à préciser.

¹² Conférence de Consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. SAMU de France avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la haute Autorité de santé ; 06 février 2007

- En cas d'angioplastie, il n'y a pas d'argument en faveur des HBPM par rapport à l'HNF qui reste, dans ce cas, le traitement de référence.
- Chez le sujet de plus de 75 ans et le sujet ayant une insuffisance rénale, l'HNF est l'héparine recommandée (grade B). La posologie d'HNF est de 60 UI/kg pour le bolus initial par voie IV directe (sans dépasser 4 000 UI) avec une posologie d'entretien de 12 UI/kg/h (maximum 1 000 UI/h).

Choix de la technique de désobstruction coronaire

Sachant que :

- Dans les 3 premières heures après le début des symptômes, il est montré (grade B) que l'angioplastie primaire et la fibrinolyse font jeu égal en termes de réduction de mortalité à 30 jours, à condition que cette stratégie puisse être mise en oeuvre avec un délai « premier contact médical expansion du ballonnet » inférieur à 90 minutes. L'angioplastie primaire expose à un moindre taux d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques que la fibrinolyse.

- Au-delà de la 3ème heure, le bénéfice de la fibrinolyse s'estompe au profit de l'angioplastie primaire.

C'est donc l'angioplastie primaire qu'il faut privilégier, en gardant à l'esprit que la rapidité de mise en oeuvre d'une technique de reperfusion continue à influencer le pronostic. L'angioplastie primaire doit donc être effectuée dans le délai maximal de 90 minutes ; si l'angioplastie ne peut pas être réalisée dans les 90 minutes, la fibrinolyse est à réaliser en l'absence de contre-indication.

- Au-delà de la 12ème heure, il est admis que la reperfusion urgente ne diminue ni la mortalité, ni la morbidité des SCA ST+. Cependant certaines situations peuvent amener à considérer une reperfusion tardive : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique. L'angioplastie est à privilégier.

Compte tenu de ces éléments, le jury de la Conférence de consensus recommande la stratégie initiale suivante :

- si le délai « porte à porte cardio »¹³ est supérieur à 45 minutes, la probabilité que le délai global « premier contact médical-expansion du ballonnet » soit supérieur à 90 minutes est trop élevée et justifie la fibrinolyse pour tout patient dont le début des symptômes est inférieur à 12 heures. La stratégie est identique entre moins et plus de 3 heures.

- si le délai « porte à porte cardio » est inférieur à 45 minutes et que la somme de ce délai avec le délai « porte cardio-ballon »¹⁴ est inférieure à 90 minutes, la stratégie devient fonction de l'heure du début des symptômes :

- si ce délai est inférieur à 3 heures, le médecin auprès du patient peut proposer ou la fibrinolyse ou l'angioplastie primaire en fonction de procédures écrites et évaluées. Ces procédures communes aux cardiologues et urgentistes doivent prendre en compte le libre choix du patient informé et certaines caractéristiques cliniques (notamment l'âge, le territoire antérieur de la nécrose, un délai de prise en charge inférieur à 1 heure, etc.) ;

- si le délai depuis le début des symptômes est compris entre 3 et 12 heures, l'angioplastie primaire est privilégiée.

13 Le délai « porte à porte cardio » doit être estimé par le médecin effecteur en fonction de la durée estimée de mise en condition, de brancardage et du transport du patient en salle de coronarographie diagnostique et interventionnelle (SCDI). Il est transmis au médecin régulateur.

14 Le délai « porte cardio-ballon » doit être estimé par le médecin régulateur en fonction de l'heure de disponibilité de la table et de l'équipe d'angioplastie, heure fournie par l'appel préalable à la SCDI. Il est également estimé grâce aux données des registres communs. Ce délai doit faire l'objet d'une contractualisation entre les équipes. Si ce délai « porte cardio-ballon » ne peut être estimé (incertitude quant à la disponibilité de la SCDI), il doit être considéré comme supérieur à 45 minutes.

4.4 Population cible dans l'extension d'indication

Définition : la population cible est représentée au plus par les patients ayant eu un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et éligibles à un traitement thrombolytique.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Selon les données PMSI 2004 fournies par la firme, cette situation concernerait environ 56 000 patients par an en France.
- Parmi eux, un tiers seraient actuellement traités par thrombolyse avec ou sans angiographie différée.

Sur ces bases, la population cible de LOVENOX dans cette indication a été estimée au plus à 18 000 patients (Cf. Avis rendu pour PLAVIX ¹⁵ dans la même indication).

4.5. Conclusion

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le « traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un traitement thrombolytique, chez les patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire (extension d'indication).

15 Cf. Avis de la Commission de la transparence du 6 juin 2007 de PLAVIX dans l'indication : « - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique ». « La population cible est représentée par les patients ayant eu un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, éligibles à un traitement thrombolytique.