

# ANTICORPS MONOCLONAUX EN CARDIOLOGIE

V. LEGRAND (1)

**RÉSUMÉ :** Le concept d'athérombose et l'importance de l'activation et de l'agrégation plaquettaire ont été largement confirmés par l'efficacité des traitements anti-plaquettaires, en particulier par le développement d'un anticorps (Ac) monoclonal dirigé contre le récepteur membranaire final de l'agrégation plaquettaire : la glycoprotéine IIb/IIIa. L'intérêt et l'efficacité de l'abciximab sont clairement démontrés dans le traitement des syndromes coronariens instables par angioplastie. Ce médicament fait partie de l'arsenal thérapeutique hospitalier destiné à réduire les risques ischémiques et la mortalité liés aux procédures interventionnelles effectuées chez les patients instables.  
**MOTS-CLÉS :** *Anticorps monoclonaux - Abciximab - Syndrome coronarien instable*

L'application clinique la plus réussie des anticorps (Ac) monoclonaux en cardiologie est celle de l'abciximab commercialisé sous le nom de Réopro®. Le succès de cette molécule a confirmé les hypothèses physiopathologiques développées durant les années 1980 qui affirmaient l'importance de la rupture de plaque d'athérosclérose et de l'activation plaquettaire qui en résultait dans la survenue des syndromes coronariens instables et de l'infarctus. La notion de plaque instable favorisant une activation puis une agrégation plaquettaire conduisant à des embolies distales et/ou à une thrombose formulée par Ross et Libby (1, 2) et corroborée par l'efficacité de l'aspirine (3) a progressivement conduit au concept d'athérombose et au développement de médicaments inhibant de manière puissante et sélective l'agrégation plaquettaire. L'abciximab est le représentant le plus spécifique de cette approche thérapeutique.

## MÉCANISME D'ACTION

L'abciximab est un fragment Fab humanisé créé à partir d'un Ac monoclonal 7E3 dirigé contre la glycoprotéine IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Le complexe GPIIb/IIIa est un récepteur membranaire qui s'exprime sur les plaquettes activées; il sert de site de fixation pour le facteur de von Willebrand et pour le fibrinogène. Ce complexe joue donc un rôle primordial dans l'adhésion plaquettaire et l'agrégation de celles-ci. En effet, la liaison du fibrinogène au récepteur GPIIb/IIIa

## MONOCLONAL ANTIBODIES IN CARDIOLOGY

**SUMMARY :** Clinical efficacy of antiplatelet agents administration to reduce ischemic complications has supported the concept of atherothrombosis and plaque rupture. Specifically, administration of monoclonal antibody against platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa was shown to be highly effective whenever percutaneous intervention is performed in the setting of unstable coronary syndrome. The in-hospital use of glycoprotein IIb/IIIa is unanimously recommended in these situations.

**KEYWORDS :** *Monoclonal antibody - Abciximab - Unstable coronary syndrome*

présent sur les plaquettes est la dernière étape commune dans le déclenchement de l'agrégation plaquettaire. L'administration de cet Ac conduit donc à une inhibition plaquettaire optimale et prévisible; elle exerce un puissant effet antithrombotique (4).

Son efficacité et son intérêt ont été démontrés dans les situations où l'agrégation plaquettaire jouait un rôle pathophysiologique essentiel. Il est donc utilisé dans les syndromes coronariens instables, y compris l'infarctus, tout particulièrement dans les situations où l'activation plaquettaire est intense ou peu neutralisée par l'aspirine ou les thiényridines (patients diabétiques).

## INDICATIONS

L'abciximab est évalué depuis 1991 dans les diverses situations d'angioplastie coronarienne et chez les patients présentant un syndrome coronarien instable. De nombreuses études, effectuées entre 1991 et 1997 en ont précisé les avantages, inconvénients et indications. Exclusivement réservé à un usage hospitalier, ce médicament est recommandé en association avec l'héparine et l'aspirine dans l'infarctus, en particulier lorsque celui-ci est traité par angioplastie primaire (indication de catégorie IA) et le traitement de l'angor instable accompagné de signes objectifs d'ischémie (élévation des troponines et/ou altérations ischémiques de la repolarisation). Il fut également utilisé comme traitement adjuvant de l'angioplastie coronarienne. Toutefois, dans cette indication, sa valeur clinique ne s'est pas révélée utile dans les situations stables ou stabilisées, les avantages en termes de réduction des complications thromboemboliques liées à la procédure étant neutralisés par l'augmentation

(1) Chef de service adjoint, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

des complications hémorragiques (indication de catégorie IIbA) (5, 6).

#### *Infarctus aigu*

Plusieurs études ont démontré que l'abciximab était associé à une amélioration de la reperfusion tissulaire et de la fonction ventriculaire gauche. Divers mécanismes pourraient expliquer ces résultats favorables : une diminution des embolies distales d'amas plaquettaires; une inhibition de l'interaction directe des plaquettes avec l'endothélium reperfusé sous l'effet de l'abciximab en cas de fibrinolyse associée dont on sait qu'elle stimule l'activation et l'agrégation plaquettaire; une inhibition de l'activation et de l'agrégation plaquettaires avec les structures métalliques du stent et/ou l'athérome rompu en cas d'angioplastie. Plusieurs méta-analyses ont démontré l'effet bénéfique conféré par l'administration d'abciximab dans le traitement de l'infarctus aigu. Ce bénéfice se traduit par une réduction de la mortalité, de la récurrence d'infarctus ou de revascularisation, non seulement pendant les 30 premiers jours, mais également à plus long terme (6).

#### *Angor instable*

L'intérêt de l'abciximab n'a été démontré que chez les patients présentant un risque accru de complications ischémiques et particulièrement chez les sujets diabétiques. Un taux élevé de troponines représente un marqueur déterminant dans la sélection des patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par abciximab. Les études cliniques ont démontré que ce sont surtout les patients qui subissent une angioplastie précoce (<48 heures après la présentation des symptômes) qui retirent le plus gros bénéfice de ce traitement (5).

#### *Angioplastie*

L'administration d'abciximab réduit les complications thromboemboliques associées aux angioplasties effectuées dans les situations instables décrites plus haut. La protection thromboembolique conférée par cette substance se traduit par une plus faible élévation des troponines après angioplastie, confirmant ainsi son efficacité pour réduire les micro-embolisations d'amas plaquettaires consécutifs à l'intervention. Son emploi en cas d'occlusion coronaire thrombotique survenant dans le décours d'une angioplastie est également recommandé, bien que son bénéfice ne soit pas clairement démontré dans la mesure où les plaquettes déjà activées et agrégées ne sont pas influencées par ce traitement (7).

## PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Contrairement à d'autres substances de synthèse inhibant le récepteur GPIIb/IIIa, telles que l'eptifibatide (Integriline®) ou le tirofiban (Aggrastat®), l'affinité de l'abciximab pour le récepteur est plus forte et durable, d'où sa demi-vie biologique plus longue (durée de demi-vie initiale de moins de 10 minutes et seconde phase de demi-vie d'environ 30 minutes). Son action s'exerce également par réaction croisée vis-à-vis d'autres protéines membranaires telles que le récepteur de la vitronectine ( $\alpha_v\beta_3$ ). Des études expérimentales ont par ailleurs montré que ce récepteur jouerait un rôle dans la prolifération endothéliale après angioplastie. Ceci pourrait expliquer la réduction relative de la resténose observée après angioplastie dans certaines études, en particulier chez les patients diabétiques. Cet avantage paraît assez limité, cependant.

L'administration intraveineuse d'abciximab, ajustée selon le poids, produit des concentrations plasmatiques stables, celles-ci chutent rapidement pendant les 6 heures qui suivent l'arrêt de l'infusion. La fonction des plaquettes se rétablit en général dans les 48 heures (4).

## EFFETS INDÉSIRABLES

Le haut degré d'inhibition plaquettaire atteint par l'abciximab expose à un risque accru d'hémorragie, particulièrement en association avec d'autres agents anticoagulants (héparine ou héparine à bas poids moléculaire) ou thrombolytiques. Pour cette raison, son usage doit être évalué en fonction du risque individuel d'hémorragie et du bénéfice potentiel obtenu par l'inhibition plaquettaire optimale. Afin de réduire les complications hémorragiques, il est recommandé de réduire les doses d'anticoagulants et/ou d'effectuer l'angioplastie par voie radiale.

Une thrombocytopenie sévère survient dans 1,1 à 2,8% des cas. Cette situation est réversible en 48 à 72 heures et impose l'arrêt immédiat du traitement éventuellement associé à l'administration de plaquettes. Le risque de récidiver une thrombocytopenie s'élève à 5% en cas de réadministration (4).

## CONCLUSION

Le concept d'athéromatose et l'importance de l'activation et de l'agrégation plaquettaire ont été largement confirmés par l'efficacité des traitements anti-plaquettaires. En particulier, le développement d'un Ac monoclonal dirigé contre le récepteur membranaire final de

l'agrégation plaquettaire. La glycoprotéine IIb/IIIa s'est révélé intéressant dans le traitement de certains événements coronaires aigus ou en complément de certaines procédures de revascularisation. L'intérêt et l'efficacité de l'abciximab sont clairement démontrés dans le traitement des syndromes coronariens instables par angioplastie. Ce médicament fait partie de l'arsenal thérapeutique hospitalier destiné à réduire les risques ischémiques et la mortalité liés aux procédures interventionnelles effectuées chez les patients instables. Toutefois, sa place dans l'arsenal thérapeutique des syndromes coronariens instables est de plus en plus contestée par l'apparition de nouvelles molécules aussi performantes et moins coûteuses. L'avènement de nouvelles molécules antithrombotiques et anticoagulantes telles que la bivalirudine ou le fondaparinux, associées à l'aspirine et aux thiényridines, offre une réduction des risques thromboemboliques et hémorragiques similaire à celle obtenue par l'association d'abciximab et d'héparine dans les situations d'angor instable et d'infarctus aigu. Aussi, les recommandations scientifiques récentes n'accordent plus une place monopolistique à l'abciximab dans le traitement des syndromes coronariens instables par angioplastie.

3. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, **324**, 71-86.
4. Kleiman NS.— GP IIb/IIa antagonists. Clinical experience and potential use in cardiology. *Drugs R D*, 1999, **1**, 361.
5. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2007, **28**, 1598-1660.
6. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2008, **29**, 2909-2945.
7. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*, 2005, **26**, 804-847.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ross R.—The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990's. *Nature*, 1993, **362**, 801-809.
2. Libby P.— Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, **420**, 868-874.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. V. Legrand, Service de Cardiologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.