



J.P. MONASSIER  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Emile Muller, MULHOUSE.

## Thromboses de stents : facteurs favorisants

**Les thromboses de stents restent le talon d'Achille de la méthode. Elles répondent désormais à des définitions précises établies par l'Academic Research Consortium. Elles sont classées en fonction du degré de certitude et du délai. Les thromboses de stents peuvent survenir au cours du premier mois (aiguës), entre le premier mois et la première année (tardives) et au-delà (très tardives).**

**Les facteurs favorisants impliquent de très nombreux paramètres qui tiennent au patient, à l'opérateur et à la prothèse elle-même. Les facteurs "patients" concernent entre autres la compliance au traitement mais aussi le degré de réponse au traitement antiplaquettaire qui peut désormais être "mesuré". Les paramètres techniques favorisent l'implantation du stent après une pré-dilatation au ballon et une post-dilatation à haute pression. Quant à la prothèse elle-même, elle est responsable d'un délai de réendothélialisation variable, plus long avec les stents actifs de première génération.**

L'apport des stents coronaires dans la prévention et le traitement des complications de l'angioplastie et dans la prévention des resténoses n'est plus contesté. Néanmoins, comme tout progrès thérapeutique, cette technique a ses limites en engendrant une néo-pathologie qui inclut la resténose intrastent parfois proliférante et de traitement difficile, bien que très significativement plus rare avec les stents pharmacoactifs, la thrombose de stent qui se complique de morts subites et d'infarctus myocardiques gravissimes, et les complications notamment hémorragiques des traitements antiplaquetitaires.

Dès les premières implantations des stents coronaires par Jacques Puel à Toulouse au printemps 1986, puis par Ulrich Sigwart peu de temps après à Lausanne [1], ces prothèses métalliques ont immédiatement montré leur limite principale, à savoir le risque de thrombose aiguë ou subaiguë. Il a fallu l'avènement de l'utilisation des antiplaquetitaires (ticlopidine, puis ticlopidine et aspirine et enfin clopidogrel et aspirine par Paul Barragan puis Marie-Claude Morice) [2, 3] pour voir se réduire ce risque qui reste néanmoins une réalité clinique fréquente dont le mécanisme est multiparamétrique et qui n'est pas différent avec les stents actifs actuels dont l'objectif est la prévention de la resténose.

### ■ DÉFINITION

La définition classique incluait les thromboses angiographiquement démontrées et qui pouvaient survenir dans les heures qui suivent l'implantation (thromboses aiguës), au cours du premier mois (thromboses subaiguës), au cours de la première année (thromboses tardives) et au-delà (thrombose très tardives). Le débat agité autour des thromboses tardives des stents actifs fin 2006 a rendu nécessaire un éclaircissement sur la définition des thromboses de stents de façon à mieux préciser leur incidence.

Une classification a été proposée par l'Academic Research Consortium (ARC) [4] à partir d'essais randomisés incluant 878 patients traités par un stent au sirolimus, 1 400 par un stent au paclitaxel et 2 267 par un stent nu, et avec un suivi

Classes	Définitions
Thrombose certaine	1. Confirmation angiographique basée sur le flux TIMI et un au moins des paramètres suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>● Récidive de symptômes ischémiques au repos.</li> <li>● Apparition de modifications électrocardiographiques.</li> <li>● Elévation puis décroissance typique des marqueurs de myolyse.</li> </ul> 2. Confirmation autopsique de la thrombose ou démonstration histologique de fragments thrombotiques après thrombo-aspiration.
Thrombose probable	1. Décès inexplicable au cours des 30 premiers jours. 2. Infarctus myocardique dans le territoire correspondant à l'implantation du stent sans confirmation angiographique.
Thrombose possible	Tout décès inexplicable survenu au-delà de J30 (et la fin de l'essai clinique pour les thromboses évaluées dans des études).

**Tableau I :** Classification des thromboses de stent d'après l'Academic Research Consortium.

de 4 ans. Cette nouvelle définition a considéré le délai (précoce : 0 à 30 jours, tardif : 31 à 360 jours et très tardif : au-delà de 361 jours) et le degré de certitude du diagnostic.

Cette définition qui est désormais une **référence incontournable** est représentée avec précision dans le **tableau I**.

### ■ INCIDENCE

L'incidence des thromboses de stents est mal connue dans le monde réel. On peut en approcher le taux de survenue à partir des essais randomisés effectués à la fin des années 90. Considérant les thromboses de stents démontrées angiographiquement, les décès, les infarctus myocardiques et les revascularisations précoces urgentes comme des marqueurs certains ou potentiels de thromboses de stents, l'incidence est de 0,5 % entre l'implantation et J30 en associant thiénopyridine et aspirine. A 1 an, le taux de thromboses de stents est compris entre de 0,8 et 5,8 % suivant un certain nombre de paramètres définis précédemment [4]. Pendant la première année, cette incidence est identique pour les stents nus et les stents pharmacoactifs.

Ainsi, de Man [5], dans une série monocentrique de 1309 patients traités par angioplastie et implantation d'au moins un stent pendant l'année 2005, observe une thrombose angiographiquement démontrée chez 1,4 % des patients stents

et 1,9 % des patients stents pharmacoactifs. Dans une étude de cohorte réunissant 3 centres, on constate 1,3 % de thromboses de stents actifs à 9 mois [6]. Au-delà, on peut observer un petit nombre de thromboses "très tardives", mais elles se voient avec les stents nus et les stents pharmacoactifs [7].

Pour les stents nus, le mécanisme correspondant à la non ré-endothélialisation ne supporte qu'une partie de la responsabilité, l'autre étant le fait d'une resténose très serrée aboutissant à une thrombose pour des raisons hémodynamiques. Pour les stents pharmacoactifs, le retard de réendothélialisation est le support unique de la thrombose tardive et très tardive. L'absence de marqueur de la réendothélialisation pousse certains à continuer la double antiagrégation au-delà d'un an.

### ■ MECANISMES ET FACTEURS FAVORISANTS

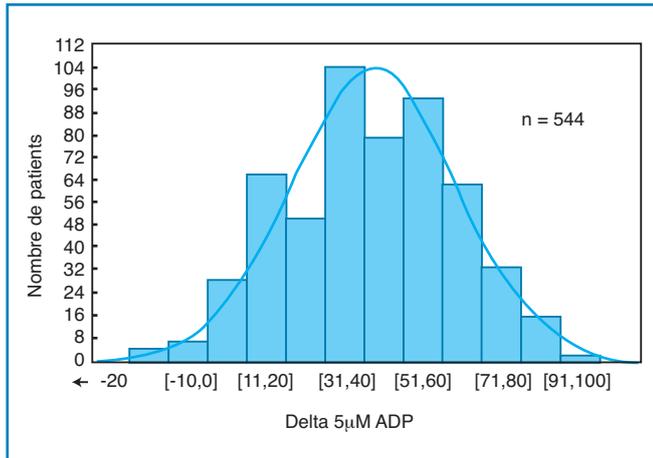
Le risque de thrombose de stent perdure tant qu'une réendothélialisation harmonieuse n'est pas obtenue. Cette dernière se produit généralement au cours des 3 premiers mois avec les stents en acier non actifs et au cours de la première année avec les stents pharmacoactifs. Il existe néanmoins de nombreuses variations individuelles et, à ce jour, en dehors de l'échographie endocoronaire (ou de l'OCT = Optical Coherence Tomography), il n'existe aucun moyen de mettre en évidence la présence ou l'absence de ce néo-endothélium.

Plusieurs paramètres sont reconnus comme pouvant favoriser la thrombose de stent. Ils sont habituellement répartis entre trois chapitres, dépendant du patient, dépendant de la prothèse et dépendant de la procédure (**tableau II**).

La longueur du segment coronaire traité, les lésions de bifurcations, l'existence de calcifications importantes, la complexité anatomique de la lésion, le faible diamètre du vaisseau et le trai-

Facteurs "Patient"	Age, sexe féminin. Diabète, syndrome inflammatoire, insuffisance rénale, syndromes coronariens aigus. Compliance thérapeutique. Chirurgie non programmée. Variabilité individuelle de réponse aux antiplaquettaires, incompatibilités médicamenteuses.
Facteurs "Stents"	Longueur, diamètre, lésions complexes, polymère, drogue pharmacoactive, malapposition tardive.
Facteurs "Techniques"	Malapposition, dissection résiduelle, stenting direct ?

**Tableau II :** Facteurs favorisant les thromboses de stent.



**Fig 1 :** Variabilité de réponse au clopidogrel allant de répondeurs majeurs à des “non répondeurs” pour une posologie quotidienne de 75 mg. D’après Gurbel P.A. *Circulation*, 2003; 107: 2908-13.

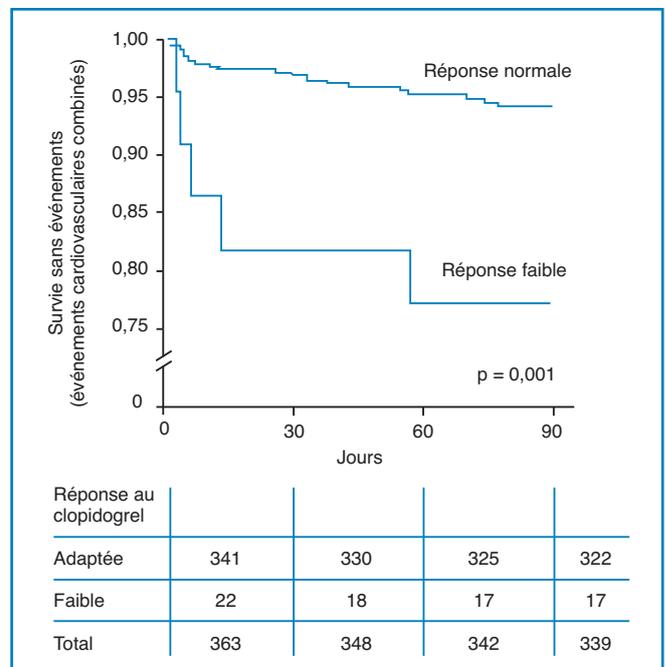
tement d’une resténose sont des paramètres anatomiques reconnus [6, 8]. Les syndromes coronariens aigus exposent également plus au risque de thrombose de stent bien que les améliorations majeures des traitements antithrombotiques environnant la procédure aient nettement réduit ce risque (doses de charge de clopidogrel [9], bloqueurs des récepteurs Gp IIb/IIIa).

La compliance du patient au traitement antiplaquettaire au long cours est un élément essentiel sachant que beaucoup de thromboses de stents surviennent quelques jours après l’arrêt du traitement et cela d’autant plus que ce traitement est interrompu brutalement, avec un phénomène de “rebond” possible [10], surtout pour le clopidogrel. Cet arrêt peut être également la conséquence d’une intervention chirurgicale non programmée ainsi que la survenue d’une complication hémorragique, voire plus rarement allergique.

La variabilité de réponse biologique au clopidogrel (**fig. 1**) et à l’aspirine est un élément désormais reconnu, certains patients répondent très peu et peuvent même être considérés comme “résistants” à une posologie donnée. Suivant les méthodes de mesure et les définitions données, la résistance biologique au clopidogrel peut atteindre 37 % [11, 12] et la résistance à l’aspirine 30 % pour des posologies inférieures ou égales à 100 mg/j. La résistance à l’aspirine serait plus fréquente chez les patients âgés, insuffisants rénaux, anémiques et chez les femmes [13], de même que chez les fumeurs actifs et les diabétiques [12]. On peut même observer des “résistances” doubles, à la fois au clopidogrel et à l’aspirine.

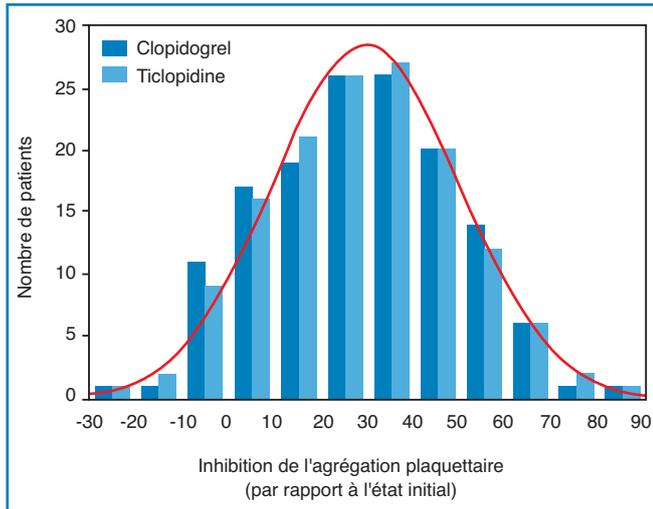
Cette réponse insuffisante aux antiplaquetitaires est corrélée à la survenue du risque de thrombose et d’événements cliniques

- ▶ Compliance thérapeutique.
- ▶ Variabilité de réponse aux antiplaquetitaires.
- ▶ Monitoring de la réponse biologique.
- ▶ Optimisation des techniques d’implantation.
- ▶ Nouveaux antiplaquetitaires.
- ▶ Nouvelles prothèses pro-endothélium et résorbables.



**Fig 2 :** Survie en fonction de la réponse au traitement antiplaquettaire. D’après [14].

majeurs (**fig. 2**) [14]. Elle semble pouvoir être contournée par une augmentation des posologies qu’il faudra pouvoir tester avant l’implantation. Ainsi, une dose de charge de clopidogrel de 2 g atteints progressivement jusqu’à obtention d’une réponse suffisante et suivies de 150 mg/j (P. Barragan – Communication orale JESFC 2008) éliminerait presque totalement les “non répondeurs”. La posologie “chronique” de 150 mg paraît effectivement plus efficace [15]. De même, pour l’aspirine, Lee [13] n’observe aucun “non répondeur” pour une posologie de 300 mg/j contre respectivement 30,2 et 16,7 % pour des posologies de 100 et 150 mg/j. En cas d’échec du clopidogrel, une réponse peut être obtenue à l’aide de la ticlopidine [16], suggérant que la non réponse aux thiénopyridines n’est pas un effet “classe” [17]. Toutefois, la ticlopidine est affectée de la même variabilité de réponse individuelle (**fig. 3**).



**Fig 3 :** Variabilité superposable de réponse au clopidogrel et à la ticlopidine. D'après [17].

Des interactions médicamenteuses ont également été suspectées ou démontrées comme diminuant la sensibilité au clopidogrel. La polémique concernant la compétition des statines et du clopidogrel au niveau du cytochrome P450 3A4 pourrait concerner essentiellement les statines lipophiles [18]. Plus récemment, l'effet inhibiteur de l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons largement utilisé, a également été impliqué [19].

La responsabilité d'un syndrome inflammatoire marqué notamment par une élévation de la CRP et de la protéine amyloïde-A a été observée dans un groupe de patients traités par angioplastie primaire en phase aiguë d'infarctus du myocarde et ayant présenté une thrombose de stent [20]. Il est généralement conseillé de ne pas traiter les patients dont la CRP est égale ou supérieure à 10 mg/dL [6].

Le diabète est un facteur de thrombose comme l'a bien montré l'étude EVASTENT, le taux de thromboses à un an étant de 0,8 % pour les patients monotrunculaires non diabétiques et de 4,3 % pour les pluritrunculaires diabétiques [21] (**tableau III**).

La procédure elle-même peut être source de thromboses secondaires en raison du phénomène de malapposition du stent [8]. L'apposition incomplète du stent contre la paroi

coronaire a été mise en évidence grâce à l'échographie endo-coronaire. Elle se définit comme l'existence d'une maille ou plus qui n'est pas en contact avec la paroi. L'opérateur peut réduire ce phénomène de malapposition "immédiate" soit en se guidant par l'échographie et en utilisant des pressions d'impaction suffisantes et croissantes sous contrôle échographique, ce qui est rarement fait en France, soit en effectuant une inflation systématique à très haute pression (15 à 20 atm) à l'aide d'un ballon non compliant plus court que le stent lui-même pour éviter un effet de bord (lésion des zones adjacentes). L'existence de calcifications peut constituer une cause d'échec de ces deux procédures.

En outre, la pratique fréquente et séduisante du "stenting direct" pourrait être un facteur négatif en favorisant une expansion insuffisante du stent. Certains considèrent le stenting direct comme "un faux ami" (B. Farah – Communication orale High Tech 2008) et préfèrent s'en tenir à la technique de pré-dilatation qui permet de tester la résistance de la sténose à traiter.

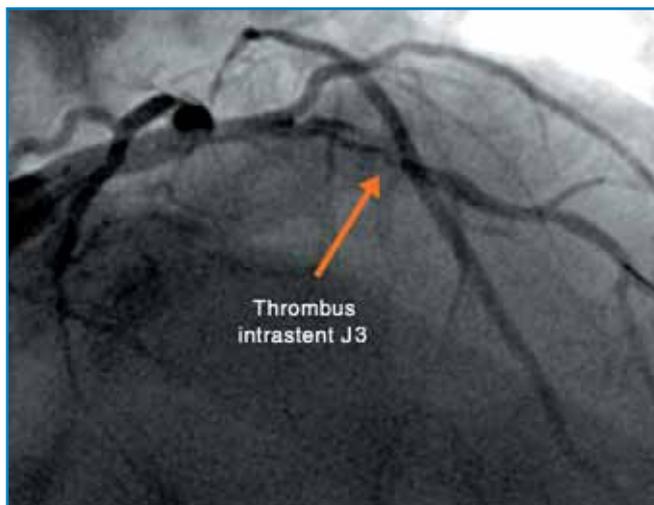
Les malappositions tardives sont acquises en raison d'un remodelage pariétal. Elles ont pu être constatées dans 6,1 % des cas après implantation de stents nus sans conséquence clinique. Après implantation de stents pharmacoactifs, ce phénomène tardif semble plus fréquent et a pu atteindre 14 % [8]. Les conséquences cliniques de ces malappositions tardives sont appréciées différemment suivant les études, certaines considérant qu'elles n'engendrent pas d'événement clinique, d'autres au contraire retrouvant ce phénomène dans plus de 3 cas sur 4 en cas de thrombose de stent explorée par échographie endocoronaire.

La nature de la molécule active délivrée par les stents, voire le polymère de la plateforme supportant la molécule active, pourraient jouer un rôle même si ce sujet mérite confirmation ultérieure. Ainsi, le zotarolimus délivré par le stent Endeavor n'a entraîné aucune thrombose entre J30 et 2 ans dans l'étude ENDEAVOR 2 [8].

La multiplicité des facteurs favorisant la thrombose de stents doit être gardée en mémoire par le cardiologue interventionnel pour guider sa technique, ses indications, son choix de pro-

	Diabétiques			Non diabétiques			p
% Thrombose	Total	Monotr.	Pluritr.	Total	Monotr.	Pluritr.	
	3,2	2,3	4,3	1,7	0,8	3	0,03

**Tableau III :** Etude EVASTENT. Le diabète est un facteur important de thrombose de stent.



**Fig. 4 :** Infarctus antérieur à J3 de l'implantation d'un stent IVA sur un vaisseau de 2,5 mm de diamètre et traité par angioplastie en urgence.

thèse, la durée du traitement antiplaquettaire. Le monitoring de l'efficacité biologique du traitement antiplaquettaire doit entrer dans la pratique clinique. En particulier, au-delà de 1 an après l'implantation d'un stent actif, au moment du passage d'une bithérapie à une monothérapie antiplaquettaire, il est indispensable de vérifier la réponse à chacun des deux produits que sont le clopidogrel ou l'aspirine et de vérifier la posologie efficace de chacun, tout en sachant que, concernant, l'aspirine le risque hémorragique augmente significativement au-delà de 160 mg parallèlement à la diminution du taux de patients résistants.

## ■ CONSEQUENCES CLINIQUES

Les thromboses de stents sont une complication dramatique de la technique de revascularisation percutanée [8]. Elles s'accompagnent d'une morbi-mortalité élevée avec morts subites et infarctus myocardiques graves. Le taux de décès des infarctus du myocarde secondaires à une thrombose de stent peut atteindre 45 % malgré une désobstruction en urgence, car la thrombose aiguë ne permet aucun préconditionnement. Ainsi, en France, on peut émettre l'hypothèse d'un nombre de décès secondaires à ce phénomène compris entre 100 et 200 patients par an.

## ■ PREVENTION : LE FUTUR ?

Les nouvelles thiényridines ayant une biodisponibilité beaucoup plus grande mettront-elles à l'abri des problèmes de variabilité individuelle de réponse biologique [22] ? Auront-

elles comme inconvénient un risque hémorragique plus élevé [23] ? Suffira-t-il d'en rester aux protocoles actuels tout en monitorant la réponse biologique ?

Les nouveaux stents actifs avec un changement des plateformes, des molécules nouvelles (à l'étude) avec des anticorps capturant les cellules pro-endothéliales et permettant une réendothélialisation très rapide (étude e-HEALING en cours avec le stent GENOUS), le stent Xience délivrant de l'everolimus, voire l'association de plusieurs molécules agissant sur différentes cibles, ou encore les stents actifs biorésorbables partiellement (polymère) ou totalement pourront peut-être surmonter ce handicap actuel du risque de thrombose de stent qu'il soit précoce ou tardif.

Mais le cardiologue interventionnel ne doit pas se cacher derrière le prétexte biologique, il doit adapter sa technique et accepter de confier au pontage certains patients "anatomiquement" ou "biologiquement" à haut risque de thrombose.

## ■ CONCLUSION

La thrombose de stent reste le talon d'Achille de l'angioplastie. Cette complication n'est pas fréquente mais, lorsqu'elle survient, elle a des conséquences dramatiques. Une connaissance complète de ses facteurs prédictifs anatomiques, biologiques, humoraux et cliniques devrait améliorer la prévention de cet événement sans toutefois pouvoir l'éradiquer dans l'état actuel de nos connaissances.

Le traitement antiplaquettaire étant la pierre angulaire de cette prévention, il faudra parvenir à une surveillance biologique de l'efficacité de ces traitements en routine.

Les progrès technologiques concernant de nouveaux stents actifs devraient diminuer le risque de thrombose et mettre fin définitivement à la controverse entre stents nus et stents actifs, controverse aujourd'hui largement dépassée. ■

## Bibliographie

1. SIGWART U, PUEL J, MIRKOVITCH V *et al.* Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*, 1987; 316: 701-6.
2. BARRAGAN P, SAINSOUS J, SILVESTRI M *et al.* Ticlopidine and subcutaneous heparin as alternative regimen following coronary stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1994; 32: 133-8.
3. MORICE MC, ZEMOUR G, BENVENISTE E *et al.* Intracoronary stenting without coumadin: one month results from a French multicenter study. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1995; 35: 1-7.

4. MAURI L, HSIEH WH, MASSARO JM, HO KKL, D'AGOSTINO R, CUTLIP D. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1020-9.
5. DE MAN FH, STELLA PR, NATHOE H *et al*. Stent thrombosis in real-world patients: a comparison of drug-eluting with bare metal stents. *Neth Heart J*, 2007; 15: 382-6.
6. IAKOVOU I, SCHMIDT T, BONIZZONI E *et al*. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005; 293: 2126-30.
7. SERRUYS PW, DAEMEN J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation*, 2007; 115: 1433-9.
8. PINTO SLOTTOW TL, WAKSMAN R. Drug eluting stent safety. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 10M-17M.
9. LOTRIENTE M, BIONDI-ZOCCAI GG, AGOSTINI P *et al*. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 1199-206.
10. HO PM, PETERSON ED, WANG L *et al*. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*, 2008; 299: 532-9.
11. MULLER I, BESTA F, SCHULZ C, MASSBERG S, SCHOMIG A, GAWAZ M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost*, 2003; 89: 783-7.
12. MIRKHEL A, PEYSTER E, SUNDEREN J *et al*. Frequency of aspirin resistance in a community hospital. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 577-9.
13. LEE PY, CHEN WH, NG W, CHENG X, KWOK JY, TSE HF, LAU CP. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med*, 2005; 118: 723-7.
14. GEISLER T, LANGER H, WYDYMUS M *et al*. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2420-5.
15. VON BECKERATH N, KASTRATI A, WIECZOREK A *et al*. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1814-9.
16. ALEIL B, ROCHOUX G, MONASSIER JP, CAZENAVE JP, GACHET C. Ticlopidine could be an alternative therapy in the case of pharmacological resistance to clopidogrel: a report of three cases. *J Thromb Haemost*, 2007; 5: 879-81.
17. CAMPO GM, VALGIMIGLI M, GEMMATI D *et al*. Poor responsiveness to clopidogrel drug-specific or class effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1132-7.
18. NEUBAUER H, GÜNESDOGAN B, HANEFELD C, SPIECKER M, MUGGE A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function – a flow cytometry study. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1744-9.
19. GILARD M, ARNAUD B, CORNILLY JC *et al*. Influence of omeprazole on the platelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 256-60.
19. KATAYAMA T, NAKASHIMA H, TAKAGI G *et al*. Predictors of sub-acute stent thrombosis in acute myocardial infarction patients following primary coronary stenting with bare metal stents. *Circ J*, 2006; 70: 151-5.
20. MACHECOURT J, DANCHIN N, LABLANCHE JM *et al* for the EVASTENT Investigators. Risk factors for stent thrombosis after implantation of Sirolimus-Eluting stents in diabetic and non diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 501-8.
21. JERNBERG T, PAYNE CD, WINTERS KJ *et al*. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1166-73.
22. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH *et al*. TRITON-TIMI 18 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001-15.