

NUMÉRO THÉMATIQUE

Thrombose de stent

Incidence, facteurs prédictifs et impact des stents de dernière génération

RÉSUMÉ : Les facteurs de risque de thrombose de stent sont multiples et peuvent relever du patient, de son traitement, de la lésion ou encore de la procédure d'angioplastie. Les stents actifs ont été développés dans le but de réduire l'incidence des resténoses intrastent, processus compliquant environ 20 % des implantations de stents nus. Les stents actifs de 1^{re} génération ont contribué à réduire significativement ce risque. Néanmoins, un surrisque de thromboses de stent, en particulier tardives, a été rapidement identifié. Le mécanisme physiopathologique associe une inflammation chronique de l'endothélium au contact de la plateforme du stent (une fois que la drogue antiproliférative a été complètement libérée) à une endothélialisation retardée. Cela a conduit à l'extension à 1 an d'une double antiagrégation plaquettaire après un *stenting* coronaire. Les stents actifs de 2^e génération sont caractérisés par des mailles plus fines, de nouvelles drogues et de nouveaux polymères. Actuellement, les stents de dernière génération sont entièrement biorésorbables et permettent de supprimer de façon théorique ce risque d'inflammation chronique. Néanmoins, les résultats des analyses post-marketing sont en faveur d'un taux non négligeable de thromboses de stent, en particulier lors d'une implantation dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu.



→ P. DEHARO^{1,2}, Th. CUISSET¹

¹ CHU de la Timone, MARSEILLE.

² Bristol Heart Institute, ROYAUME-UNI.

Incidence

L'incidence des thromboses de stent se conçoit selon le délai d'apparition et le type de stent implanté. Un panel important de stents nus ou actifs est à disposition du cardiologue interventionnel, variant selon leur plateforme, l'épaisseur de leur maille, le type de polymère, son épaisseur et son caractère durable, ainsi que la drogue libérée (*fig. 1*).

Dans les années 1990, marquant le début de l'implantation des stents coronaires, le phénomène de thrombose de stent a rapidement été mis en évidence en raison de sa gravité clinique. L'introduction d'une double antiagrégation plaquettaire a conduit à une baisse très significative des taux de thromboses de stent (25 % à

6 mois sous anticoagulants dans les premières séries en 1991) [1]. L'introduction des stents actifs de 1^{re} génération a considérablement réduit le taux de resténoses intrastent en comparaison avec les stents nus, par l'intermédiaire de la délivrance de sirolimus et de paclitaxel au contact de l'endothélium [2].

Néanmoins, les cliniciens ont été rapidement alertés par un taux plus élevé de thromboses de stent (tardives et très tardives) associé à l'usage de ces stents actifs de 1^{re} génération. Le mécanisme physiopathologique impliqué est lié à un retard d'endothélialisation et à une réaction d'hypersensibilité aux polymères engendrant une inflammation locale chronique. Cela a conduit à prolonger la durée de bi-antiagrégation plaquettaire.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Thrombose de stent

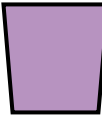
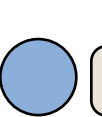
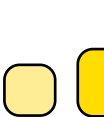
	Taxus	Cypher	BioMatrix Nobori	Endeavor	Yukon PC	Xience Promus	Resolute	Synergy	Orsiro	DESyne	Combo	MiStent Ultimaster
												
Plateforme matérielle	ss	ss	ss	CoCr	ss	CoCr PtCr	CoCr	PtCr	CoCr	CoCr	ss	CoCr
Épaisseur de la maille (µm)	132	140	120	91	87	81	91	74	60	81	100	64
Type de polymère	Durable	Durable	Biodégradable	Durable	Biodégradable	Durable	Durable	Biodégradable	Biodégradable	Biodégradable	Biodégradable	Biodégradable
Matériau du polymère	SIBS	PEVA/PBMA	PDLLA	MPC/LMA/HPMA	PDLLA	PBMA/PVDF-HFP	PBMA/PHMA/PVP/PVA	PLGA	PLLA	PLLA	PDLLA/PLGA	PLGA
Distribution des couches	Circulaire	Circulaire	Abluminale	3-MPMA Circulaire	Circulaire	Circulaire	Circulaire	Abluminale	Circulaire	Circulaire	Abluminale	Circulaire
Épaisseur du polymère (µm)	22	13	10	6	5	8	6	4	7	<3	5	10
Couche supplémentaire	-	-	-	-	-	-	-	-	Carbure de silicium	-	Anti-CD34 Anticorps	-
Drogue libérée	Paclitaxel	Sirolimus	Biolimus	Zotarolimus	Sirolimus	Évérolimus	Zotarolimus	Évérolimus	Sirolimus	Novolimus	Sirolimus	Sirolimus

FIG. 1 : Stents actifs. D'après Stefanini *et al. Heart*, 2014;100:1051-1061.

Stents	Patients	Thromboses de stent précoces	Thromboses de stent tardives	Thromboses de stent très tardives
SES vs BMS Mauri <i>et al.</i> , <i>NEJM</i> , 2007 [2]	4 545	0,5 % vs 0,3 %	0,1 % vs 1,0 %	0,9 % vs 0,4 %
PES vs BMS Mauri <i>et al.</i> , <i>NEJM</i> , 2007 [2]	4 545	0,5 % vs 0,5 %	0,4 % vs 0,3 %	0,9 % vs 0,6 %
ZES vs 1^{re} G DES vs BMS Kandzari <i>et al.</i> , <i>JACC C Int</i> , 2013 [4]	3 616		0,62 % vs 0,11 % vs 1,35 %	0,31 % vs 1,73 % vs 0,37 %
EES vs SES Räber <i>et al.</i> , <i>Circulation</i> , 2012 [5]	8 031	0,6 % vs 1,0 %	0,1 % vs 0,3 %	0,6 % vs 1,6 %
EES vs PES Räber <i>et al.</i> , <i>Circulation</i> , 2012 [5]	8 520	0,4 % vs 1,3 %	0,3 % vs 0,7 %	0,3 % vs 2,4 %
1^{re} G DES polymère biodégradable vs SES Stefanini <i>et al.</i> , <i>Lancet</i> , 2011 [6]	1 707	2 % vs 2 %	0,4 % vs 1 %	0,4 % vs 2 %
2^e G vs 1^{re} G vs BMS Tada <i>et al.</i> , <i>JACC C Int</i> , 2013 [7]	18 334	0,5 % vs 0,7 % vs 0,7 %		1,0 % vs 2,2 % vs 1,5 %
2^e G DES polymère biodégradable vs SES Stefanini <i>et al.</i> , <i>EHJ</i> , 2012 [8]	4 062		1,1 % vs 1,5 %	0,2 % vs 1,3 %
2^e G DES polymère biodégradable vs EES Kereiakes <i>et al.</i> , <i>Circ C Int</i> , 2015 [9]	1 684	0,4 % vs 0,6 %	0,1 % vs 0,1 %	
ABSORB vs EES Ellis <i>et al.</i> , <i>NEJM</i> , 2015 [10]	2 008	1,1 % vs 0,7 %	0,5 % vs 0 %	
3^e G sans polymère vs BMS Urban <i>et al.</i> , <i>NEJM</i> , 2015 [11]	2 466	1,0 % vs 1,2 %	1,1 % vs 1,0 %	

BMS : bare-metal stent ; SES : sirolimus-eluting stent ; PES : paclitaxel-eluting stent ; DES : drug-eluting stent ; G : génération ; ZES : zotarolimus-eluting stent ; EES : everolimus-eluting stent.

TABLEAU I.

Une durée de 1 an est recommandée par la Société Européenne de Cardiologie en cas d'implantation de stent actif de 1^{re} génération [3].

Les stents actifs de 2^e génération ont alors émergé. Ils sont caractérisés par de nouvelles drogues antiprolifératives (zotarolimus et évérolimus). Ces innovations ont pour but de corriger les réactions tardives d'hypersensibilité liées aux polymères. Ceux-ci ont conduit à une réelle sécurité d'emploi. Un taux de thrombose inférieur à celui des stents de 1^{re} génération et à celui des stents nus a été mis en évidence. La dernière génération de stents, récemment commercialisée, correspond aux stents actifs de 3^e génération (à polymères biodégradables – isoformes d'acide polylactique ou acide polyglycolique principalement – ou sans polymère) et aux stents actifs entièrement biorésorbables. Ces dernières prothèses entièrement biorésorbables devraient permettre, en théorie, d'éliminer le défaut d'endothélialisation et les réactions d'hypersensibilité tardives. De ce fait, le risque de thrombose de stent très tardive serait théoriquement nul.

Le **tableau 1** offre une comparaison non exhaustive de l'incidence des thromboses de stent en fonction du stent implanté.

Facteurs de risque

Ils sont multiples et pour la plupart bien identifiés. On distingue assez classiquement les facteurs de risque liés au patient, au traitement antiagrégant, à la lésion, à la procédure et au stent (**fig. 2**).

1. Patient

Certains facteurs de risque liés au patient ne sont pas modifiables. On retrouve le caractère diabétique sous insuline, l'insuffisance rénale chronique, l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et l'existence d'une néoplasie.

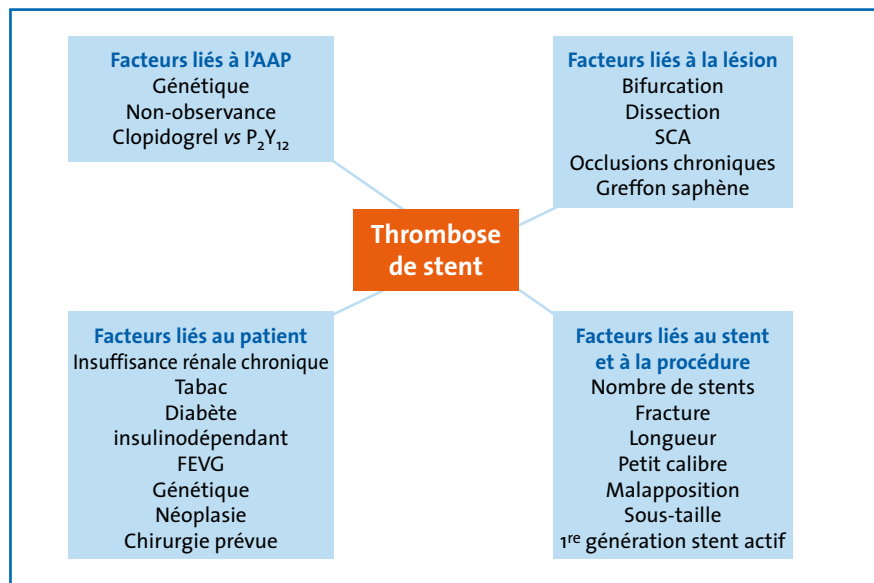


FIG. 2 : Facteurs de risque de thrombose de stent. AAP: antiagrégant plaquettaire.

2. Traitement antiagrégant

Le traitement instauré joue un rôle majeur dans le risque de thrombose de stent. L'arrivée des antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, puis clopidogrel) a clairement été un élément clé dans la prévention des thromboses, conduisant à la suspension des anticoagulants dans cette indication [1]. Secondairement, les nouveaux inhibiteurs du récepteur P₂Y₁₂ plaquettaire ont prouvé une diminution significative du taux de thrombose de stent comparés au clopidogrel. Le prasugrel est associé à une réduction de 58 % du risque relatif [12], alors que le ticagrélor diminue de 32 % le taux de thromboses de stent dans l'étude PLATO [13].

L'observance est, elle aussi, capitale. Un arrêt du traitement a clairement été associé à une incidence élevée de thromboses de stent. C'est probablement le facteur le plus fortement associé au surrisque de thrombose de stent [14].

3. Procédure et stent

Les facteurs liés aux stents sont multiples et ont été bien mis en évidence

par les études d'imagerie endocoronaire. Comme cela a déjà été notifié, les stents actifs de 1^{re} génération sont associés à un surrisque de thromboses tardives.

La probabilité de survenue d'une thrombose de stent est également corrélée au nombre de stents implantés et à leur longueur [15]. Les stents de petit calibre ou de calibre insuffisant par rapport à la lésion augmentent également ce risque.

Les malappositions ou sous-expansions de stent sont également mises en cause, pouvant justifier un contrôle endovasculaire par imagerie intracoronaire.

Les fractures de polymères et le défaut d'endothélialisation, ainsi que les dissections résiduelles post-stenting, sont des facteurs favorisants identifiés par les études d'imagerie.

4. Lésion

Les lésions complexes sont à haut risque de thrombose de stent. La revascularisation d'occlusions chroniques augmente ce risque, ainsi que les lésions de ponts veineux ou les resténoses intrastent. Les

NUMÉRO THÉMATIQUE

Thrombose de stent

lésions de type bifurcation augmentent le risque de thrombose de stent.

L'implantation d'un stent lors d'un syndrome coronaire aigu (SCA) est à plus haut risque. Cela est probablement multifactoriel. Seraient impliqués le caractère thrombotique ainsi que le vasospasme secondaire, qui augmentent la thrombogénicité locale et rendent plus complexe le calibrage du stent.

5. Prévenir la thrombose de stent

Il est, bien sûr, impossible de réduire à 0 % le risque de thrombose de stent. Certains facteurs de risque ne sont pas modifiables. Il est néanmoins possible de réduire le risque de thrombose de stent associé à une angioplastie. La sélection des patients est primordiale, en s'assurant de leur compliancé, de l'absence de geste invasif programmé et en évaluant leur risque hémorragique. Les nouveaux inhibiteurs du P_2Y_{12} doivent être privilégiés lorsqu'ils sont indiqués (syndrome coronaire aigu). Lors de l'angioplastie, on privilégiera les stents

actifs de 2^e génération en assurant un diamètre et une longueur de stent adaptés, un déploiement à haute pression et une post-dilatation. Les techniques d'imagerie endocoronaire, bien que non recommandées en routine, peuvent être très utiles pour évaluer les éventuelles malappositions, sténoses, ou dissections résiduelles et fractures de stents.

Impact des stents de dernière génération

Tous les stents actifs actuellement commercialisés ont les mêmes composants ; ils diffèrent par la plateforme du stent, le type de polymère et la drogue utilisée. Le stent actif de 2^e génération à polymère durable délivrant de l'évérolimus est considéré comme le stent de référence. On peut noter une évolution claire dans le temps (fig. 3). Les stents actifs de dernière génération sont à opposer aux stents actifs de 1^{re} et 2^e génération. Ils sont caractérisés par des polymères durables biocompatibles ou résorbables.

Les polymères ont pour rôle d'assurer une meilleure diffusion et répartition du principe actif, ainsi que sa libération progressive. Comme cela a déjà été exposé, la persistance du polymère a été mise en cause dans le processus d'inflammation résiduelle ou hypersensibilité conduisant à un surrisque de thrombose de stent. Les stents actifs de 3^e génération sont définis par l'absence de polymère ou par son caractère biodégradable rendant, à terme, le stent comparable à un stent nu. Les stents actifs biorésorbables se sont également développés, permettant, en 2 à 4 ans, une disparition totale des composants du stent. Plusieurs sont en cours d'évaluation. Le stent ABSORB est, à l'heure actuelle, le plus étudié.

1. Stents actifs de 3^e génération sans polymère ou à polymère biodégradable

Les stents actifs à polymère biodégradable et/ou sans polymère peuvent potentiellement réduire le taux de thromboses très tardives liées à la réaction inflammatoire et/ou à l'hypersensibilité

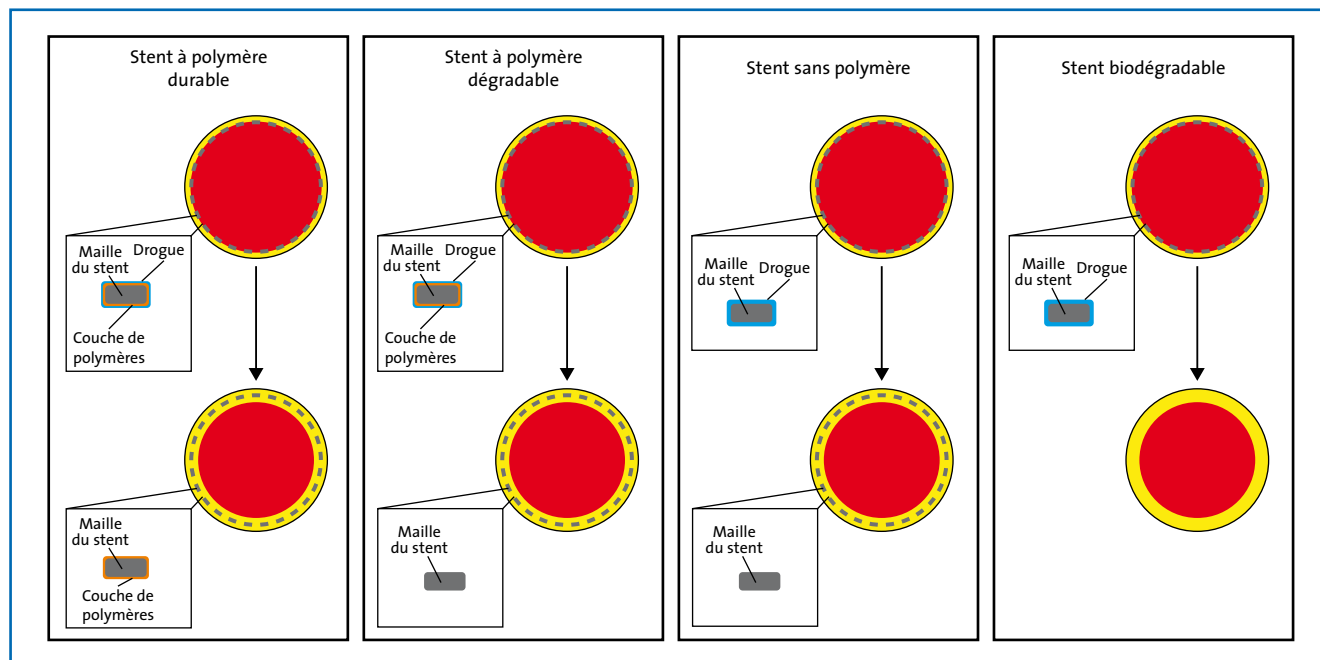


FIG. 3 : Représentation schématique de la structure de stents de 3^e génération. D'après Stefanini *et al. Heart*, 2014;100:1051-1061.

associées au polymère une fois la drogue libérée. Ils permettent d'obtenir une surface de stent équivalente à celle d'un stent nu. La plupart des polymères biodégradables sont des isoformes d'acide polylactique ou d'acide polyglycolique. Les études randomisées compilées dans une méta-analyse récente (89 essais et 85 490 patients) sont en faveur d'une sécurité d'utilisation comparable au stent de 2^e génération avec polymère durable. À 1 an et à long terme, les stents à polymères biorésorbables sont associés à une réduction du critère primaire (décès cardiovasculaires et infarctus), des infarctus, de la revascularisation du vaisseau cible, comparés aux stents nus ou aux stents actifs de 1^{re} génération. Néanmoins, les résultats sont équivalents à ceux des stents actifs de 2^e génération. Le taux de thromboses de stent à 1 an est plus élevé dans le cas des stents à polymère biorésorbable *versus* un stent à l'évérolimus à polymère durable [16].

Une étude récente rapporte une comparaison randomisée d'un stent sans polymère libérant du biolimus *versus* un stent nu avec une couverture par bi-antiagrégation plaquettaire de 1 mois. Celle-ci supporte la supériorité des stents de 3^e génération sur les événements cliniques. Les taux de thromboses de stent sont numériquement inférieurs dans ce groupe, sans significativité statistique [11].

2. Stents totalement biorésorbables

Plusieurs stents actifs entièrement biorésorbables ont été développés. Néanmoins, le stent biorésorbable délivrant de l'évérolimus avec un squelette en PLLA (acide poly-L lactique) et une matrice en acide poly-D-L lactique (stent ABSORB) est le plus étudié. Ce stent n'est pas constitué de métal, mais d'un polymère biorésorbable qui se dégrade au fil du temps et disparaît complètement en l'espace de 2 à 3 ans. Il permet en théorie d'augmenter la perméabilité à long terme de la zone traitée, de res-

taurer la vasomotricité et d'augmenter le remodelage positif artériel. Néanmoins, ce type de stent est caractérisé par un profil moins bon que les stents actifs non biorésorbables de dernière génération.

Les cohortes ABSORB A puis ABSORB B constituaient les deux études pilotes évaluant la 1^{re} et la 2^e génération du stent ABSORB et assuraient 0 % de thrombose de stent. L'essai ABSORB II, comparant le stent ABSORB au stent actif de 2^e génération délivrant de l'évérolimus, a publié des résultats intermédiaires à 1 an. Il existe 5 % d'événements indésirables (majoritairement des infarctus) dans le bras ABSORB *versus* 3 % dans le bras stent actif conventionnel [17]. L'essai ABSORB III est un essai de non-infériorité qui offre une comparaison randomisée entre stent ABSORB et stent actif de 2^e génération délivrant de l'évérolimus chez 2 008 patients. Cette étude est en faveur de la non-infériorité du stent ABSORB. Néanmoins, ce dernier est associé à des complications numériquement plus fréquentes qu'en cas d'implantation de stent actif [10].

Le taux de thromboses de stent n'est pas clairement maîtrisé en cas d'implanta-

tion de stents biorésorbables (**fig. 4**). Il semble fluctuer entre 0 % et 2,4 % selon les études. Le taux élevé dans cette étude serait lié à un surrisque en cas de syndrome coronaire aigu, non confirmé pour le moment. Le risque moyen estimé serait de 0,8 % à 30 jours et 1,2 % à 10 mois, correspondant à 0,9 % en cas d'implantation dans un contexte de maladie coronaire stable et 2,2 % en cas de syndrome coronaire aigu [18].

Concernant les autres stents entièrement biorésorbables, les résultats cliniques des stents biorésorbables DESolve (Elixir) n'ont pas été publiés. Le stent DREAMS (Biotronik) a été étudié chez 46 patients avec des résultats peu exploitables. L'étude BIOSOLVE-II est en phase de recrutement.

Bibliographie

1. SCHÖMIG A, NEUMANN FJ, KASTRATI A *et al.* A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 1996;334:1084-1089.
2. MAURI L, HSIEH WH, MASSARO JM *et al.* Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2007;356:1020-1029.

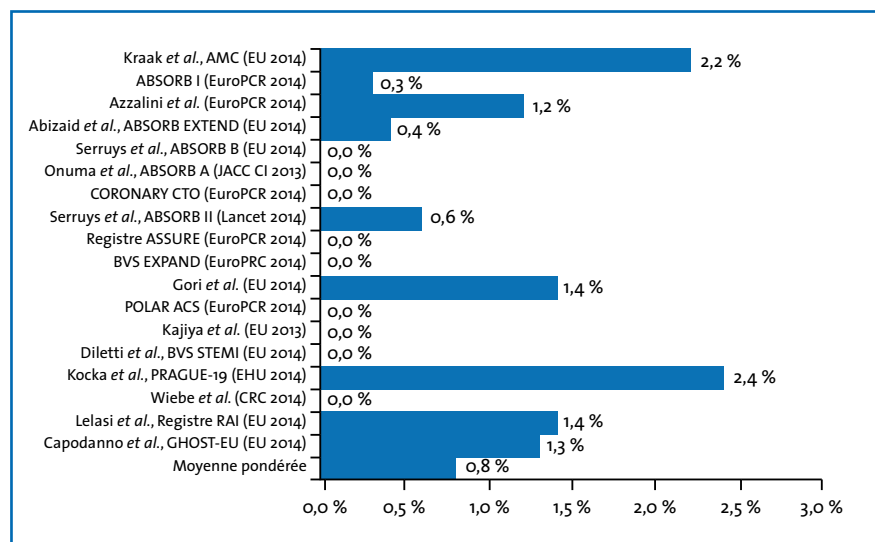


FIG. 4 : Incidence des thromboses de stent précoces et globales. D'après Capodanno *et al.* *EuroIntervention*, 2015;10:4244.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Thrombose de stent

3. KOLH P, WINDECKER S, ALFONSO F *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014;46: 517-592.
4. KANDZARI DE, LEON MB, MEREDITH I *et al.* Final 5-year outcomes from the Endeavor zotarolimus-eluting stent clinical trial program: comparison of safety and efficacy with first-generation drug-eluting and bare-metal stents. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013;6:504-512.
5. RÁBER L, MAGRO M, STEFANINI GG *et al.* Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation*, 2012;125:1110-1121.
6. STEFANINI GG, KALESAN B, SERRUYS PW *et al.* Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2011;378:1940-1948.
7. TADA T, BYRNE RA, SIMUNOVIC I *et al.* Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013;6: 1267-1274.
8. STEFANINI GG, BYRNE RA, SERRUYS PW *et al.* Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J*, 2012;33:1214-1222.
9. KEREIAKES DJ, MEREDITH IT, WINDECKER S *et al.* Efficacy and safety of a novel bioresorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015;8. pii: e002372.
10. ELLIS SG, KEREIAKES DJ, METZGER DC *et al.* Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2015;373:1905-1915.
11. URBAN P, MEREDITH IT, ABIZAID A *et al.* Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*, 2015;373:2038-2047.
12. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007;357:2001-2015.
13. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009;361:1045-1057.
14. KIMURA T, MORIMOTO T, NAKAGAWA Y *et al.* Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*, 2009;119:987-995.
15. MORENO R, FERNÁNDEZ C, HERNÁNDEZ R *et al.* Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*, 2005;45:954-959.
16. PALMERINI T, BIONDI-ZOCCAI G, DELLA RIVA D *et al.* Clinical outcomes with bioresorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63:299-307.
17. SERRUYS PW, CHEVALIER B, DUDEK D *et al.* A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015;385:43-54.
18. CAPODANNO D, JONER M, ZIMARINO M. What about the risk of thrombosis with bioresorbable scaffolds? *EuroIntervention*, 2015;11 Suppl V:V181-184.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.