



Mensuel # 318 • Avril 2016

# réalités

## CARDIOLOGIQUES

### NUMÉRO THÉMATIQUE

# Thrombose de stent

Coordination: N. Meneveau



[www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain



**NOUVEAU**

# Entresto™

## sacubitril/valsartan

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg, 97 mg/103 mg  
comprimés pelliculés

Entresto™ est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.\*

Entresto™ est non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de janvier 2016 (demande d'admission à l'étude). Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU de cohorte accordée du 21/04/2015 au 03/01/2016.

Les mentions légales sont disponibles sur le site internet de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

\* Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™

 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS

## NUMÉRO THÉMATIQUE

### Thrombose de stent

## Éditorial

# La thrombose de stent dans tous ses états

**L**a thrombose de stent est une complication rare mais qui reste redoutable, grevée d'une mortalité élevée. Sa survenue est multifactorielle. Elle dépend du patient, de son traitement, de la lésion elle-même ou de la procédure d'angioplastie. En l'espace de quelques années, l'évolution de la technologie des stents et les progrès pharmacologiques obtenus avec les nouveaux antiagrégants plaquettaires ont permis de réduire le risque de thrombose de stent de façon significative.

Plus récemment, l'imagerie endoluminale, en particulier la tomographie par cohérence optique (OCT), s'est montrée déterminante dans la compréhension du mécanisme de la thrombose et sa prise en charge. Dans le registre PESTO, conduit dans 17 centres français, l'OCT a identifié une cause mécanique potentiellement responsable de la thrombose dans 97 % des cas (malapposition, rupture d'une plaque de néo-athérome, sous-déploiement, mailles non couvertes). L'analyse de ces informations a permis de guider la stratégie thérapeutique dans plus de la moitié des cas. Il reste à déterminer si cette modification de la prise en charge est ou non associée à une réduction des événements cardiovasculaires.

La prévention des thromboses de stent repose en partie sur l'évolution des endoprothèses. La réduction de l'épaisseur des mailles, l'avènement de nouvelles drogues et de nouveaux polymères ont eu pour conséquence de réduire ce risque. Les stents actifs à polymère biodégradable ou dépourvus de polymère ont montré des résultats prometteurs qu'il conviendra de confirmer en pratique clinique quotidienne. Il en est de même des stents entièrement biorésorbables.

Si les nouveaux inhibiteurs des  $P_2Y_{12}$  se sont montrés efficaces à prévenir les thromboses de stent dans les syndromes coronariens aigus, le monitoring de l'inhibition plaquettaire par des tests spécifiques n'a pas fait la preuve de son bénéfice clinique. La thérapie sur mesure, comme celle testée dans l'essai ANTARCTIC qui évalue l'ajustement de la posologie du prasugrel en fonction des tests plaquettaires, pourrait améliorer l'efficacité et la sécurité d'emploi des inhibiteurs des  $P_2Y_{12}$ . Cette approche individuelle de la prise en charge pharmacologique s'applique déjà à la durée optimale de la bithérapie antiagrégante plaquettaire, qui peut être raccourcie dans certaines situations à haut risque hémorragique et prolongée au-delà de 1 an chez les patients à haut risque thrombotique.

Ce Numéro thématique de *Réalités Cardiologiques* a été élaboré par des auteurs ayant activement contribué aux progrès accomplis ces dernières années dans le domaine pharmacologique ou dans celui de l'imagerie. Tout ce que le cardiologue, interventionnel ou non, doit connaître de la thrombose de stent s'y trouve. Bonne lecture !



→ **N. MENEVEAU**  
Pôle Cœur-Poumon,  
CHU Jean Minjoz, BESANÇON.

► Pour un stress pharmacologique sans effort



Agoniste sélectif des récepteurs  $A_{2A}$  de l'adénosine

# Rapiscan

regadenoson

400 microgrammes, solution injectable

*Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Rapiscan est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.*



Pour une information complète sur Rapiscan, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

**PHARMACOVIGILANCE :** 01 60 54 38 22 ou [pvexploitant@eurodep.fr](mailto:pvexploitant@eurodep.fr) **INFORMATION MEDICALE :** [infomed@rcpsante.com](mailto:infomed@rcpsante.com). Vous pouvez communiquer tout élément d'information relatif à la visite médicale de RCP Santé à cette même adresse. **EXPLOITANT :** Eurodep Exploitant - 10 rue Antoine de Saint Exupéry - 77290 Mitry Mory. **DISTRIBUTEUR :** RCP Santé, 13 rue Camille Desmoulins 92130 Issy-les-Moulineaux, [directiongenerale@rcpsante.com](mailto:directiongenerale@rcpsante.com)

Les données personnelles collectées et traitées par RCP Santé dans le cadre de ses relations avec les professionnels de santé sont enregistrées et réservées à l'usage du ou des services concernés. Vous pouvez vous adresser au Directeur général de RCP Santé par courriel [directiongenerale@rcpsante.com](mailto:directiongenerale@rcpsante.com) pour obtenir communication et, le cas échéant, rectification ou suppression des informations personnelles vous concernant.



### COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau, Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Fould, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziand, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

### RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

### CONSEILLER SCIENTIFIQUE

#### DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

#### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales  
91, avenue de la République  
75540 Paris Cedex 11  
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99  
E-mail : info@performances-medicales.com

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

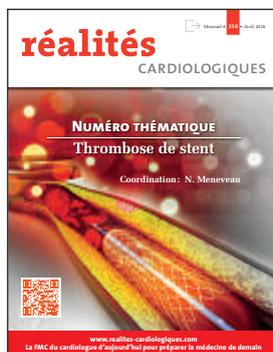
M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

J. Delorme

### IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy  
95, boulevard d'Austrasie  
CS 10423 – 54001 Nancy cedex  
Commission Paritaire : 0117 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 2<sup>e</sup> trimestre 2016



Avril 2016 #318

## NUMÉRO THÉMATIQUE Thrombose de stent

- 3** **Éditorial :**  
**La thrombose de stent dans tous ses états**  
N. Meneveau
- 7** **Incidence, facteurs prédictifs et impact des stents de dernière génération**  
P. Deharo, Th. Cuisset
- 13** **Place de l'OCT dans la compréhension des mécanismes de thrombose de stent**  
G. Souteyrand, N. Amabile, P. Motreff
- 16** **Durée des antiagrégants plaquettaires après stenting, gestion de la période périopératoire et des traitements anticoagulants associés**  
K. Blanchart, F. Beygu
- 23** **Contribution des tests d'agrégabilité plaquettaire : mythes et réalités**  
L. Cacoub, M. Kerneis, J. Silvain
- 28** **En pratique, on retiendra**

Un bulletin d'abonnement est en page 29.

Photo de couverture :  
© hywards@Shutterstock.

# Le beurre

20g  
PAR JOUR

c'est aussi de bons  
acides gras saturés



## Le beurre, de bons acides gras indispensables à une alimentation équilibrée.

### De bons acides gras insaturés

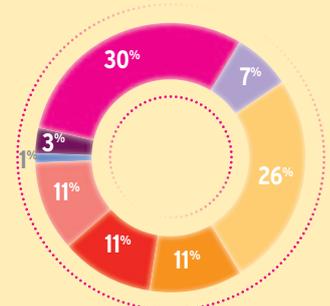
- > 30 % de mono-insaturés (dont l'acide oléique) qui exercent un rôle favorable sur les risques cardio-vasculaires.
- > 3 % de poly-insaturés essentiels (oméga 3 et oméga 6) que l'organisme ne peut fabriquer.

### De bons acides gras saturés

- > des AG saturés à chaîne courte et moyenne (11 %) qui n'augmentent pas le cholestérol, se métabolisent rapidement et ne s'accumulent pas dans le tissu adipeux.
- > de l'acide myristique (11 %) qui module l'activité de certaines protéines cellulaires et exerce un effet favorable sur le HDL cholestérol.
- > de l'acide stéarique (11 %) qui est métabolisé dans l'organisme en acide oléique.

➤ Le beurre, c'est aussi des vitamines A et D

➤ Une noisette de beurre (10 g), c'est seulement 74 kcal



● Mono-insaturés dont oléique  
● Oméga 3 et oméga 6  
● CLA  
● Chaînes courtes et moyennes  
● Myristique  
● Stéarique  
● Palmitique  
● Autres

• Legrand P. Intérêt nutritionnel des principaux acides gras des lipides laitiers. *Sci Aliments* 2008; 28 (1-2): 34-43.  
• Actualisation des Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) pour les acides gras. Avis de l'AFSSA du 16 mars 2010.

POUR VOTRE SANTÉ, PRATIQUEZ UNE ACTIVITÉ PHYSIQUE QUOTIDIENNE.

## 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<sup>re</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>1,2</sup>, TH. CUISSET<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CHU de la Timone, MARSEILLE.

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

Les stents actifs de 2<sup>e</sup> 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<sup>re</sup> 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<sup>e</sup> 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.

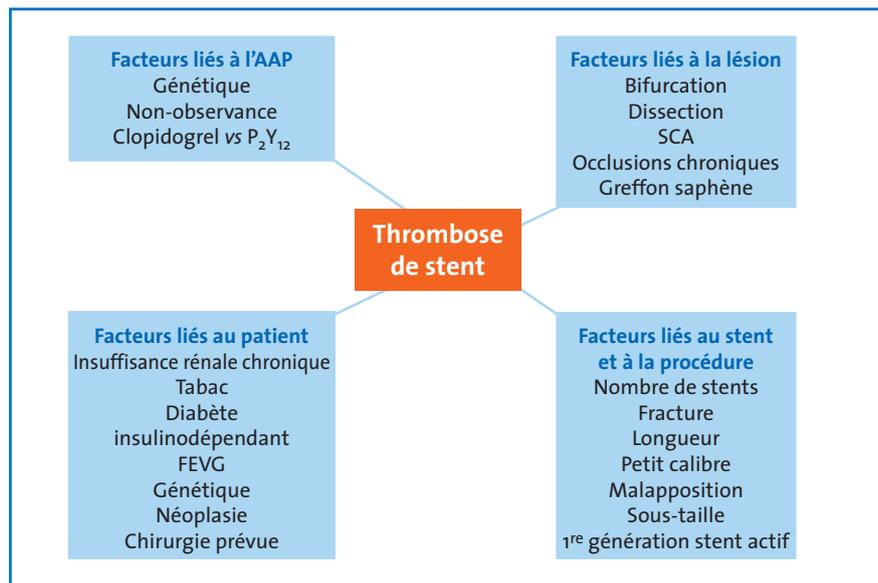
Le **tableau 1** offre une comparaison non exhaustive de l'incidence des thromboses de stent en fonction du stent implanté.

## 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 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 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<sup>re</sup> 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<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> doivent être privilégiés lorsqu'ils sont indiqués (syndrome coronaire aigu). Lors de l'angioplastie, on privilégiera les stents

actifs de 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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

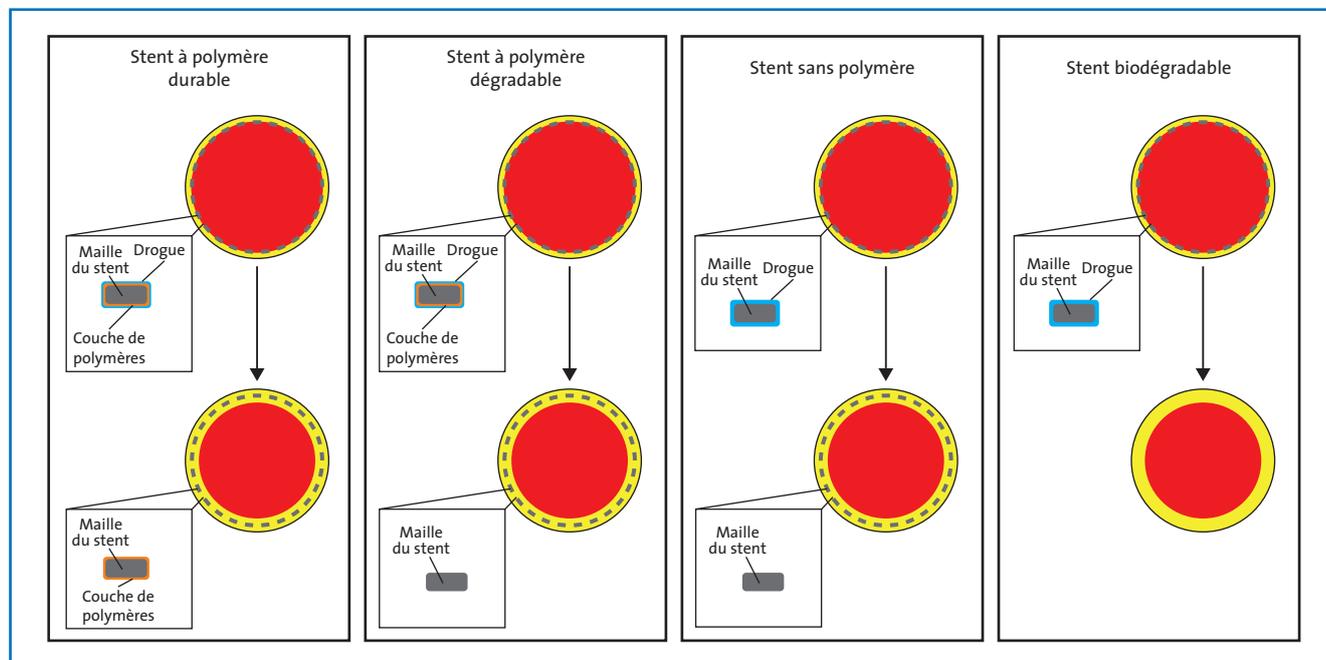


FIG. 3 : Représentation schématique de la structure de stents de 3<sup>e</sup> génération. D'après Stefanini *et al. Heart*, 2014;100:1051-1061.

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<sup>e</sup> 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<sup>re</sup> génération. Néanmoins, les résultats sont équivalents à ceux des stents actifs de 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>re</sup> et la 2<sup>e</sup> génération du stent ABSORB et assuraient 0 % de thrombose de stent. L'essai ABSORB II, comparant le stent ABSORB au stent actif de 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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].

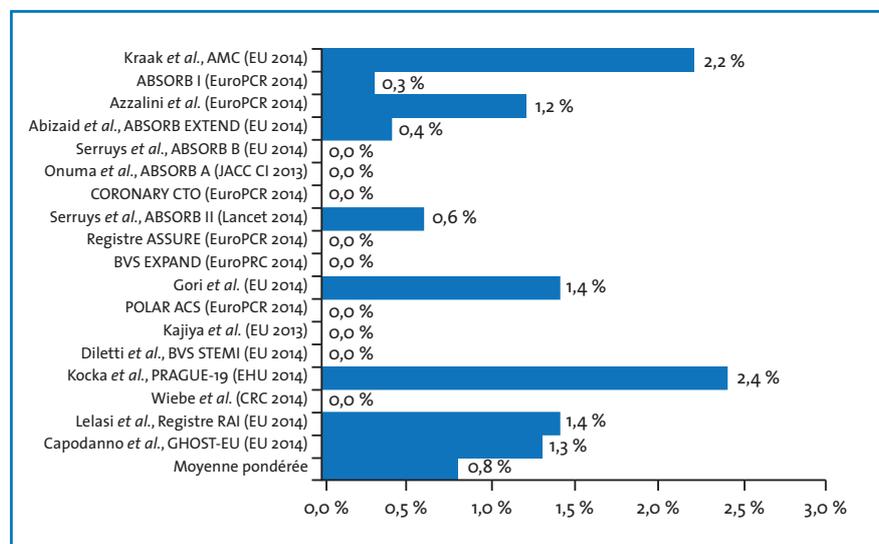
Le taux de thromboses de stent n'est pas clairement maîtrisé en cas d'implanta-

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

- 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.
- 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.

## NUMÉRO THÉMATIQUE

### Thrombose de stent

# Place de l'OCT dans la compréhension des mécanismes de thrombose de stent

**RÉSUMÉ :** La thrombose de stent est une complication rare, mais impliquant le pronostic vital des patients. Ses causes sont multifactorielles.

L'angiographie coronaire reste très insuffisante pour rechercher une cause mécanique à ces thromboses de stent. Avec l'imagerie endocoronaire, il est toutefois possible de les explorer de manière précise, notamment grâce à l'apport de l'OCT (tomographie par cohérence optique), qui permet d'adapter la stratégie thérapeutique. Un registre français récent valide l'intérêt de l'OCT dans cette indication (registre PESTO).



→ G. SOUTEYRAND<sup>1</sup>,  
N. AMABILE<sup>2</sup>, P. MOTREFF<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de Cardiologie,  
CHU, Clermont-Ferrand.

<sup>2</sup> Institut Mutualiste Montsouris,  
PARIS.

**L**a thrombose de stent est une complication rare, mais potentiellement mortelle. Elle est d'origine multifactorielle. L'angiographie reste très limitée pour rechercher une anomalie morphologique pouvant expliquer la thrombose et permettre d'adapter le traitement.

### Définition

La thrombose de stent a été définie comme suit par l'*Academic Research Consortium* en 2006 [1]:

- une thrombose certaine en cas de confirmation angiographique basée sur le flux TIMI (associée à une récurrence ischémique de repos ou des modifications ECG ou une élévation enzymatique) ou encore en cas de confirmation autopsique;
- une thrombose de stent probable est définie cliniquement en cas de mort inexpliquée dans les 30 jours suivant la pose du stent ou en cas d'infarctus dans le territoire de l'artère stentée;
- une thrombose de stent est considérée possible en cas de mort inexpliquée après le premier mois suivant le *stenting*.

En fonction du délai d'implantation, on distingue: les thromboses aiguës (entre 0 et 24 heures après l'implantation), subaiguës (entre J1 et J30), tardives (entre 1 mois et 1 an) et très tardives (après 1 an).

La thrombose de stent est une complication rare, mais potentiellement mortelle. Le taux de mortalité hospitalière est très variable en fonction des registres, allant de 5 à 45 % [2]. L'incidence de la thrombose de stent reste de 1 % à 1 an dans les derniers registres. Le taux de thromboses tardives et très tardives semble toutefois moins élevé avec les stents actifs de dernière génération.

Les thromboses aiguës et subaiguës sont souvent dues à une complication procédurale, tandis que les thromboses plus tardives ont des causes multifactorielles. Dès 2005, des registres ou des études randomisées ont permis de rapporter l'incidence et les facteurs de risque potentiels de thrombose à l'ère du stent actif [3, 4]. L'arrêt prématuré du traitement antiagrégant plaquettaire, l'insuffisance rénale, le diabète, l'altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche apparaissent comme des facteurs favorisant

## NUMÉRO THÉMATIQUE

### Thrombose de stent

la thrombose, tout comme le traitement des lésions de bifurcation, le chevauchement de deux stents, la longueur totale de stent(s), le *stenting* des ostia... Autant de situations qui exposent à un sous-déploiement, à un défaut d'apposition et, à terme, à un défaut de réendothélialisation de l'endoprothèse.

#### L'imagerie endocoronaire

L'angiographie coronaire reste limitée pour diagnostiquer la cause d'une thrombose de stent. Et, dans les registres de thromboses de stent, l'attitude thérapeutique est de manière quasi systématique une nouvelle angioplastie [5].

>>> **L'échographie endocoronaire (IVUS)** a été la première technique d'imagerie endocoronaire à étudier les mécanismes physiopathologiques de thromboses de stent très tardives. Lee *et al.* [6] ont publié en 2010, dans le *JACC*, une série de 30 thromboses très tardives de stent (23 DES et 7 BMS) analysées en IVUS. Ils ne retrouvaient aucun cas de malapposition avec les BMS (*Bare-metal stents*), alors qu'elle était présente et potentiellement responsable dans 73 % des cas avec les DES (*Drug-eluting stents*). La thrombose très tardive des BMS était liée à une rupture de néo-intima. Cette rupture de néo-intima est une notion récente. Les travaux de Nakazawa, rapportés en 2011, soulignent la présence d'une néo-athérosclérose se développant tardivement dans les implants coronaires, et susceptible de se rompre et d'entraîner une thrombose [7]. Néanmoins, l'imagerie par échographie endocoronaire reste limitée par sa résolution et ne semble pas être le meilleur outil, notamment pour estimer une couverture de mailles ou la malapposition.

>>> L'imagerie endoluminale fournie par la **tomographie par cohérence optique (OCT)**, dont la résolution est 10 fois supérieure à celle de l'IVUS, est

susceptible d'aider à la compréhension du mécanisme de thrombose et de guider la thérapeutique. L'OCT permet, au décours d'une angiographie, une analyse fine des stents et des complications potentielles : malapposition des mailles, défaut de déploiement, défaut de couverture néo-intimale des mailles, dissection en amont ou en aval du stent, présence de néo-athérosclérose, rupture de plaque, thrombus endoluminal. L'identification, par l'OCT, de la cause de la thrombose est susceptible de guider la prise en charge thérapeutique (thrombo-aspiration, ajustement du traitement médical, geste additionnel, que ce soit l'implantation d'un nouveau stent ou une post-dilatation au ballon).

Deux études récentes – Miyazaki *et al.* [8] et Guagliumi *et al.* [9] – ont comparé en OCT l'analyse des stents de patients ayant thrombosé à un groupe témoin n'ayant pas thrombosé. Ces deux études ont montré de manière significative qu'il y avait plus de mailles non couvertes et malapposées dans le groupe des patients ayant thrombosé. La plus grosse étude à l'heure actuelle a étudié des patients présentant des thromboses de stent tardives [10] à la fois après pose de stents actifs ou de stents nus (33 stents). Dans cette étude, l'OCT retrouvait une rupture de néo-athérosclérose chez tous les patients ayant une thrombose de stents nus et chez 70 % des stents actifs. Une des limites de cette étude est la réalisation de l'OCT sans thrombo-aspiration, or l'on sait qu'en présence d'une grosse charge thrombotique, l'OCT peut être d'interprétation difficile. Néanmoins, la rupture de néo-athérosclérose est l'une des causes majeures de la thrombose de stent très tardive. Avec le vieillissement des endoprothèses implantées, elle devrait continuer à être l'une des causes prédominantes de la thrombose de stent dans le futur. L'OCT est l'examen de référence pour estimer cette néo-athérosclérose *in vivo* et adapter le traitement en cas de rupture [11].

Devant la publication de ces nombreux cas cliniques et de quelques études, l'OCT est apparue pour la première fois dans les dernières recommandations européennes d'angioplastie dans l'analyse des complications du *stenting*. Un registre français impliquant 17 centres français est en cours de publication dans l'*European Heart Journal*. 134 patients présentant une thrombose de stent ont été inclus. 120 ont peu bénéficié d'une exploration OCT après thrombo-aspiration optimale. Il s'agissait, dans 75 % des cas, de thromboses très tardives. L'OCT a été réalisée dans 69 % des cas de manière différée (délai médian : 4 jours), ce qui a permis de découvrir une cause mécanique à la thrombose dans 97 % des cas.

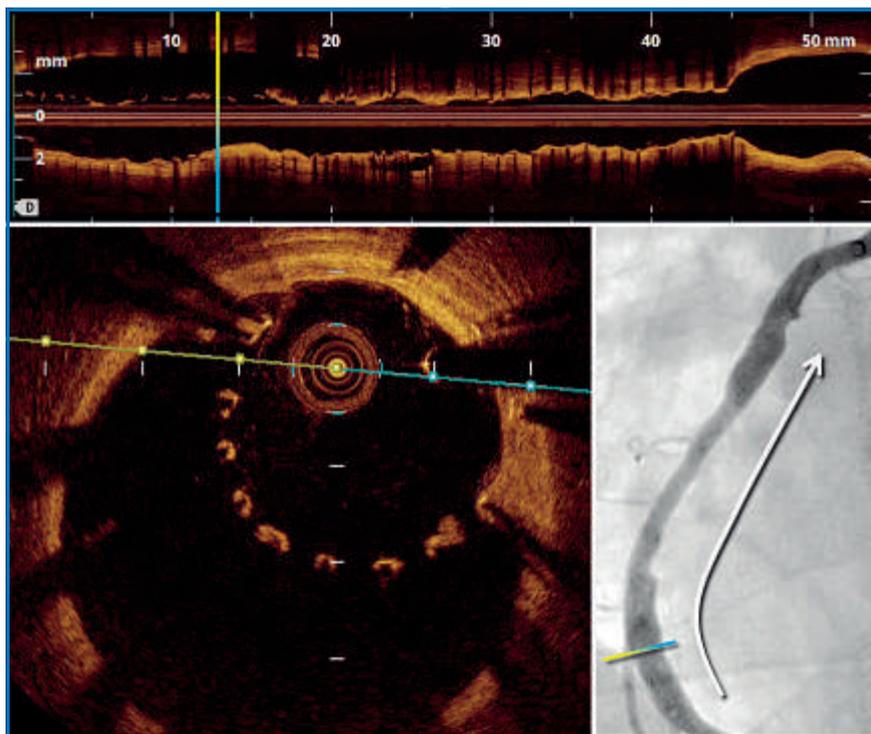
Les causes de thrombose de stent retrouvées ont été les suivantes :

- Malapposition (34 %) (**fig. 1**).
- Rupture de néo-athérosclérose (22 %) (**fig. 2A**).
- Sous-déploiement (11 %) (**fig. 2B**).
- Mailles non couvertes (8 %) (**fig. 2C**).
- Mailles à nu (8 %) (**fig. 2D**).

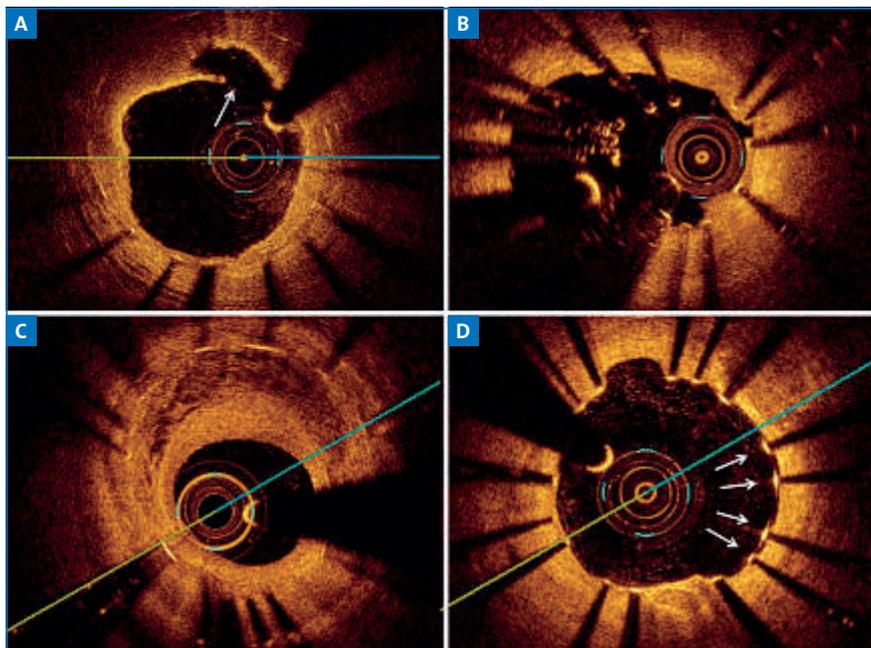
L'OCT a influencé la stratégie thérapeutique dans 55 % des cas. Ainsi, dans ce registre, l'intérêt clinique de l'OCT après thrombose de stent est mis en avant, l'angiographie étant, quant à elle, largement insuffisante pour la traiter de manière adéquate.

#### Conclusion

L'imagerie endocoronaire a désormais une place prépondérante dans la gestion des complications du *stenting*. L'OCT, de par sa résolution, permet de rechercher des anomalies morphologiques susceptibles de participer à la thrombose de stent et d'adapter le traitement.



**FIG. 1:** Thrombose 4 ans après la pose d'un stent actif de 1<sup>re</sup> génération sur la coronaire droite. Malapposition sur tout le segment moyen de la coronaire droite découvert en OCT (étude PESTO).



**FIG. 2. A :** OCT permettant de retrouver une rupture de néo-athérosclérose. **B :** thrombose de stent actif à 3 semaines de l'implantation secondaire à un sous-déploiement du stent au niveau d'une branche latérale. **C :** resténose intrastent nu avec présence de néo-athérosclérose à 2 ans post-implantation. **D :** présence de mailles à nu à 18 mois après l'implantation d'un stent actif (étude PESTO).

## Bibliographie

- CUTLIP DE, WINDECKER S, MEHRAN R *et al.* Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 2007; 115:2344-2351.
- CLAESSEN BE, HENRIQUES JP, JAFFER FA *et al.* Stent thrombosis: a clinical perspective. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014;7:1081-1092.
- 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.
- IAKOVOU I, SCHMIDT T, BONIZZONI E *et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005; 293:2126-2130.
- ARMSTRONG EJ, FELDMAN DN, WANG TY *et al.* Clinical presentation, management, and outcomes of angiographically documented early, late, and very late stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012;5:131-140.
- LEE CW, KANG SJ, PARK DW *et al.* Intravascular ultrasound findings in patients with very late stent thrombosis after either drug-eluting or bare-metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:1936-1942.
- NAKAZAWA G. Stent thrombosis of drug eluting stent: pathological perspective. *J Cardiol*, 2011;58:84-91.
- MIYAZAKI S, HIASA Y, TAKAHASHI T *et al.* In vivo optical coherence tomography of very late drug-eluting stent thrombosis compared with late in-stent restenosis. *Circ J*, 2012;76:390-398.
- GUAGLIUMI G, SIRBU V, MUSUMECI G *et al.* Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012;5:12-20.
- KANG SJ, LEE CW, SONG H *et al.* OCT analysis in patients with very late stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013; 6:695-703.
- AMABLE N, SOUTEYRAND G, GHOSTINE S *et al.* Very late stent thrombosis related to incomplete neointimal coverage or neo-atherosclerotic plaque rupture identified by optical coherence tomography imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014; 15:24-31.

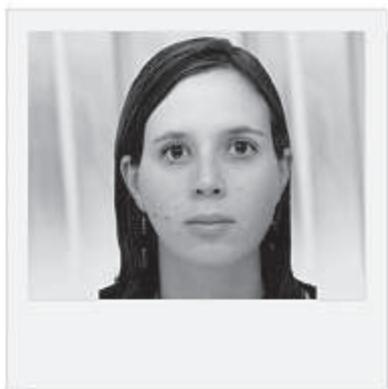
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## NUMÉRO THÉMATIQUE

### Thrombose de stent

# Durée des antiagrégants plaquettaires après stenting, gestion de la période périopératoire et des traitements anticoagulants associés

**RÉSUMÉ :** L'évolution de la technologie des stents et les progrès pharmacologiques obtenus avec les nouveaux antiagrégants plaquettaires ont permis de réduire au maximum les risques de thromboses de stent. Ainsi, dans la plupart des situations, la durée optimale de bithérapie recommandée après implantation de stents actifs – classiquement 12 mois – peut être raccourcie jusqu'à 3, voire 1 mois dans certaines situations si besoin. Les associations d'anticoagulants et d'antiagrégants – de plus en plus fréquentes en raison de la présence concomitante de fibrillation atriale et de maladie coronaire – et les protocoles de *bridge* des antiagrégants oraux en cas de chirurgie nécessitant un arrêt prématuré des antiagrégants, sont des situations encore plus complexes pour lesquelles une approche individuelle mais aussi multidisciplinaire est nécessaire. Les recommandations européennes, en l'absence de validation scientifique des différentes stratégies possibles, laissent un champ relativement libre aux praticiens soignants pour décider de la stratégie la plus adaptée pour chaque patient.



→ **K. BLANCHART, F. BEYGUI**

Unité de Cardiologie  
Interventionnelle  
CHU Côte de Nacre,  
CAEN.

### Durée de la bithérapie antiagrégante

En 1996, une publication de Schömig *et al.* a démontré la réduction des événements cardiovasculaires majeurs et des hémorragies grâce à l'association de deux antiagrégants plaquettaires (aspirine et ticlopidine) durant 1 mois après implantation d'un stent nu comparativement à l'association AVK + aspirine [1], rendant ainsi possible l'utilisation quasi universelle des stents coronaires. Dans les syndromes coronariens aigus (SCA), l'intérêt de la poursuite de cette bithérapie au-delà de 1 mois a été démontré dès le début des années 2000 [2] *via* l'utilisation de la bithérapie antiagrégante aspirine + clopidogrel pendant 12 mois (étude PCI-CURE).

Les études ultérieures validant l'utilisation des "nouveaux" antiagrégants (prasugrel et ticagrelor) par rapport au clopidogrel dans les SCA ont aussi comparé les différentes bithérapies sur une durée de 12 mois.

L'évolution des stents de moins en moins thrombogènes avec des polymères biocompatibles, de même que des traitements antiagrégants de plus en plus efficaces, ont réduit de façon drastique les risques de thromboses de stent. Par conséquent, la question de la durée optimale de cette association pour lutter efficacement contre les événements ischémiques, tout en limitant au maximum la survenue de complications hémorragiques, est légitimement posée.

Lors des premiers essais portant sur la bithérapie au début des années 2000, 100 % des stents implantés étaient des stents nus. Aujourd'hui, les stents actifs sont largement prédominants. La nécessité d'allonger la bithérapie antiagrégante avec les stents actifs de 1<sup>re</sup> génération du fait du risque accru de thrombose tardive n'est plus d'actualité avec les stents actifs de 2<sup>e</sup> à 4<sup>e</sup> génération. Le taux de thromboses de stent à la phase aiguë des SCA est d'environ 0,2 % avec les stents et dispositifs modernes, alors qu'il était d'environ 16 % au début des années 1990 [3] sous l'association aspirine + AVK.

En raison de leurs caractéristiques, les stents actuels permettent une réendothélialisation plus rapide, tout en limitant la resténose intrastent et la thrombogénicité [4]. Dans une méta-analyse de 2014, l'utilisation des stents actifs de nouvelle génération, comparativement aux stents nus, est associée à une réduction des risques de thromboses de stent, de nouvelle revascularisation et d'infarctus du myocarde [5]. La diminution des risques de thromboses de stent d'un côté et le risque hémorragique associé à la bithérapie prolongée de l'autre ont abouti logiquement à la mise en place et

à la publication de nombreuses études d'interruption de la bithérapie, avec des dessins différents et des résultats parfois discordants (**tableau I**).

Dans ce cadre, l'étude observationnelle PARIS [6] datant de 2014 a montré qu'une interruption de la bithérapie antiagrégante au cours du 1<sup>er</sup> mois post-implantation augmentait le risque de thrombose de stent, tandis qu'une interruption après ce 1<sup>er</sup> mois était associée à un faible risque de survenue de complications ischémiques chez des patients dont 40 % avaient un SCA.

Étude	Publication	Stent	Durée (en mois)	Critère de jugement ischémique	Critère de jugement hémorragique
Excellent	<i>Circulation</i> , 2012	SES/EES	6 vs 12	=	=
Prodigy	<i>Circulation</i> , 2012	PES/EES/ZES	24 vs 6	=	●
Real/ZEST-LATE	<i>NEJM</i> , 2010	PES/SES/ZES	12 vs 24	=	=
RESET	<i>JACC</i> , 2012	SES/EES/PES	3 vs 12	=	=
MA	<i>EHJ</i> , 2012			=	●
OPTIMIZE	<i>JAMA</i> , 2013	ZES	3 vs 12	=	=
ARCTIC int	<i>Lancet</i> , 2014	40 % 1 <sup>re</sup> génération	18-30 vs 12	=	= (majeurs) ● (tous)
MA	<i>Lancet</i> , 2014			=	●
SECURITY	<i>JACC</i> , 2014	Z/E/BES	24 vs 12	= *	=
TLPAS	<i>Circulation</i> , 2015	PES	30 vs 12	▲	=
ITALIC	<i>JACC</i> , 2015	EES	24 vs 6	=	=
ISAR-SAFE	<i>AHA</i> , 2014	ZES	12 vs 6	=	= (TIMI) ● (BARC)
DAPT	<i>NEJM</i> , 2014	P/S/E/ZES	30 vs 12	▲*	●
MA	<i>Lancet</i> , 2014			=	?
MA	<i>Am J Cardiol</i> , 2014		≥ 12 vs ≤ 6	=	●
PEGASUS	<i>NEJM</i> , 2015		> 12 vs 12	▲	●
OPTIDUAL	<i>EHJ</i> , 2015		> 12 vs 12	?	=
MA	<i>Catheter Cardiovasc Interv</i> , 2015		≥ 12 vs ≤ 6	=	●
MA	<i>JACC</i> , 2015		12 vs ≤ 6	=	●
MA	<i>JACC</i> , 2015		long vs court	= *	●
MA	<i>BMJ</i> , 2015		> 12 vs 12 < 12 vs 12	▲* ?	● ▲
MA	<i>Lancet</i> , 2015		court vs long	= *	▲

MA : méta-analyse ; \* : majoration de la mortalité toutes causes ; PES : stents actifs au paclitaxel ; SES : stents actifs au sirolimus ; EES : stents actifs à l'évérolimus ; ZES : stents actifs au zotarolimus ; BES : stents actifs au biolimus. = : pas de différence ; ● : augmentation du risque ; ▲ : diminution du risque par la bithérapie prolongée.

**TABLEAU I :** Tableau récapitulatif sur les durées de la bithérapie antiagrégante.

## NUMÉRO THÉMATIQUE

### Thrombose de stent

De façon concordante, les études RESET [7] et OPTIMIZE [8] ont montré la non-infériorité d'une bithérapie courte de 3 mois, par rapport à une durée classique de 12 mois, après implantation d'un stent actif en cas de maladie coronarienne stable ou de SCA. Plus récemment, l'étude ISAR-SAFE [9] a également démontré la non-infériorité d'une bithérapie courte de 6 mois par rapport à une durée classique de 12 mois après implantation d'un stent actif, que ce soit en situation stable ou après un SCA. L'étude ITALIC, bien que limitée par un recrutement insuffisant, n'a pas retrouvé de différence entre une bithérapie de 6 ou 24 mois après mise en place d'un stent actif dans une population à faible risque (exclusion des SCA avec élévation de la troponine). Enfin, l'étude française OPTIDUAL [10], présentée à l'ESC cette année, comparant une bithérapie classique de 1 an à une bithérapie prolongée pendant 4 ans, était négative pour le critère primaire combinant mortalité toutes causes, infarctus et événements hémorragiques majeurs. Il existait une réduction non significative des événements ischémiques sans majoration des hémorragies dans le groupe bithérapie prolongée, mais l'étude a été limitée par une faible puissance et un arrêt prématuré des inclusions.

D'autres études ont montré des résultats différents rapportant un surrisque thrombotique après implantation de stent actif et ont insisté sur l'intérêt de la poursuite de l'association antiagrégante au-delà de 1 an. Dans une étude américaine publiée en 2007 [11], la poursuite de la bithérapie au-delà de 12 mois était associée à une réduction de la mortalité et des récives ischémiques en cas d'implantation de stents actifs de 1<sup>re</sup> génération comparativement aux stents nus. L'étude DAPT [12] – comparant une stratégie de bithérapie prolongée (30 mois) après implantation d'un stent actif à une stratégie classique d'arrêt à 12 mois – a montré une diminution significative des taux de thromboses de stent et des évé-

nements cardiovasculaires au prix d'une majoration des saignements. À noter toutefois qu'il existait une majoration des décès toutes causes dans le groupe bithérapie prolongée. Dans cette étude, 35 % des patients recevaient du prasugrel et les stents de 2<sup>e</sup> génération étaient utilisés dans 60 % des cas. L'analyse des sous-groupes de DAPT a révélé une interaction significative avec le type de stent, un bénéfice de la bithérapie antiagrégante prolongée étant retrouvé avec les stents de 1<sup>re</sup> génération. De façon concordante, la sous-étude de DAPT avec les stents au paclitaxel de 1<sup>re</sup> génération – étude TL-PAS [7] – a montré une diminution des événements ischémiques avec une bithérapie prolongée de 30 mois comprenant du prasugrel comparativement à une durée classique de 12 mois, sans majoration des saignements.

Enfin, l'étude PEGASUS [13] a comparé une bithérapie associant du ticagrélor (90 mg × 2 ou 60 mg × 2) et de l'aspirine à une monothérapie par aspirine chez des patients stables ayant eu un antécédent d'infarctus de myocarde 1 à 3 ans avant la randomisation. Elle a montré une diminution du critère primaire ischémique dans les groupes ticagrélor au prix d'une majoration des événements hémorragiques. Bien qu'il s'agisse d'une étude de traitement médical, la plupart des patients de la cohorte avaient des stents. Cependant, l'étude PEGASUS n'a pas permis d'identifier les sous-groupes de patients bénéficiant particulièrement de ce traitement prolongé.

Devant ces résultats discordants concernant la durée optimale de la bithérapie, plusieurs méta-analyses ont été publiées afin de clarifier le message des études :

>>> Une première méta-analyse [14] incluant 10 études (32 287 patients) montre qu'une bithérapie de durée inférieure à 12 mois diminue les complications hémorragiques sans majoration des événements ischémiques, alors qu'une bithérapie de durée supérieure

à 12 mois permet de réduire les risques d'infarctus du myocarde et de thrombose de stent au prix d'une majoration du risque hémorragique.

>>> Une deuxième méta-analyse (4 études, 8 163 patients) ne retrouve aucun bénéfice et confirme le risque hémorragique majoré avec le prolongement de la bithérapie [15].

>>> Une troisième méta-analyse (10 études, 32 135 patients) montre une diminution des complications hémorragiques avec une bithérapie plus courte, mais une majoration du risque de thrombose de stent [16].

>>> Enfin, une dernière méta-analyse [17] portant sur 10 études (31 666 patients) montre une majoration significative de la mortalité globale, liée à une augmentation de la mortalité non cardiovasculaire par les traitements prolongés.

#### ● Qu'en est-il des recommandations ?

Les recommandations européennes sur la revascularisation myocardique de 2014 [18], publiées avant les études et les méta-analyses récentes, préconisent la poursuite de la bithérapie antiagrégante pendant au moins 1 mois en cas d'implantation de stents nus, 6 mois en cas d'implantation de stents actifs et 1 an après un SCA, et ce quelle que soit la méthode de revascularisation. Elles laissent néanmoins une large place à l'adaptation individualisée de cette durée en fonction du risque du patient (< 6 mois si haut risque hémorragique ; > 12 mois en cas de risque ischémique élevé).

Les réponses contradictoires apportées par les études sur la durée idéale de la bithérapie antiagrégante reflètent la variabilité des patients et des présentations cliniques, ainsi que les évolutions technologiques et pharmacologiques qui, en réalité, rendent "obsolètes" les stratégies thérapeutiques avant même qu'elles ne soient scientifiquement vali-

dées. Par rapport aux 12 mois validés dans les études pivots, le prolongement de la bithérapie diminue vraisemblablement le risque ischémique chez les patients à haut risque, au prix d'une majoration du risque hémorragique, voire d'une augmentation de la mortalité d'origine non cardiovasculaire. En revanche, le raccourcissement de la bithérapie est associé à une réduction du risque hémorragique, sans majoration évidente du risque ischémique. La durée idéale de la bithérapie antiagrégante doit donc être adaptée à chaque patient, en tenant compte du risque ischémique avant l'implantation du stent (antécédents coronaires, traitement de base, présentation clinique, aspects angiographiques), de la procédure d'angioplastie (type, nombre, localisation des stents) et du risque hémorragique (âge, antécédents hémorragiques, traitements associés, comorbidités...). Le cardiologue interventionnel, disposant de l'ensemble de ces données, est donc au centre de cette gestion et devrait clairement mentionner et justifier le type et la durée de la bithérapie proposée pour chaque patient.

### **Et si mon patient est sous traitement anticoagulant ?**

L'association des antiagrégants plaquetaires aux anticoagulants oraux est une problématique posée fréquemment chez le coronarien, essentiellement en raison de la fréquence de l'association de la maladie coronaire et de la fibrillation atriale (FA), notamment chez le sujet âgé. Environ 10 % des patients pris en charge pour un SCA auront un épisode de FA dans les suites de celui-ci, et environ 20 à 30 % des patients suivis pour une FA ont des atteintes coronaires pouvant nécessiter une angioplastie. L'évaluation des avantages et des inconvénients d'une trithérapie antithrombotique est particulièrement importante dans cette population à haut risque thrombotique et hémorragique. Il faut donc bien ana-

lyser les risques ischémiques, coronaires et emboliques de la FA, et les mettre en balance avec le risque de survenue de saignements. Pour cela, il faut s'aider des scores de risque, dont les plus utilisés sont le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et le score de risque hémorragique HAS-BLED. Par définition, en cas de maladie coronaire associée à la FA, le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est au moins égal à 1 et il existe donc une indication à un traitement anticoagulant.

Des études de cohortes, parmi lesquelles le registre danois [19], ont montré que l'adjonction d'un ou deux antiagrégants plaquetaires en plus des antivitamines K (AVK) chez des patients suivis pour une FA et une maladie coronaire stable n'apportait pas de bénéfice en termes de prévention d'événement thromboembolique et majorait en outre le risque d'événements hémorragiques. Par ailleurs, la bi- ou monothérapie antiagrégante seule – sans AVK – dans ce contexte est associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

Ces travaux suggèrent que le traitement de choix chez les patients en FA ayant une maladie coronaire stable (> 1 an après un stent) est un traitement par AVK seul.

Dans le contexte de l'angioplastie coronaire, l'étude WOEST [20] a comparé une trithérapie classique – comprenant AVK, aspirine et clopidogrel – à une bithérapie AVK + clopidogrel, après implantation d'un stent chez des patients anticoagulés pour une durée de 12 mois. La prise de clopidogrel seul, en plus de l'AVK, diminuait les complications hémorragiques sans majorer les événements thrombotiques. L'étude ISAR-TRIPLE [21] a comparé une trithérapie aspirine + clopidogrel + AVK courte, de 6 semaines, à celle, plus classique, de 6 mois après implantation d'un stent actif. Elle a ainsi montré l'absence de différence significative entre les deux stratégies en termes d'événements thrombotiques,

ainsi qu'une réduction des événements hémorragiques après la 6<sup>e</sup> semaine dans le groupe trithérapie courte. Ces deux études ont inclus des patients stables et des SCA et, bien que limitées par leur taille, elles tendent à montrer qu'un traitement moins agressif (AVK + clopidogrel) ou un traitement moins long (6 semaines) sont associés à une diminution du risque de saignement sans augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs. D'autres études sont actuellement en cours sur ce sujet, parmi lesquelles l'étude MUSICA qui compare une bithérapie antiagrégante à une trithérapie chez des patients ayant une FA à risque embolique faible à modéré (CHADS<sub>2</sub> ≤ 2) pris en charge pour une angioplastie.

Les AVK ont démontré leur efficacité dans la prévention de la thrombose artérielle et de la maladie coronaire en comparaison à l'aspirine, et dans la prévention d'événements thrombotiques après remplacement valvulaire aortique en comparaison au dabigatran. En revanche, la place des nouveaux anticoagulants oraux – dabigatran, rivaroxaban, apixaban et edoxaban – nécessite d'être précisée même si, intuitivement, ils pourraient être particulièrement intéressants dans cette indication en raison du plus faible risque de complications hémorragiques qui leur sont associés par rapport aux AVK. Ainsi, les études PIONEER AF-PCI, RE-DUAL-PCI et OAC-ALONE vont comparer plusieurs régimes antithrombotiques incorporant rivaroxaban, dabigatran ou différents anticoagulants respectivement.

#### **• Que disent les recommandations ?**

Bien que l'équivalence entre les AVK et les anticoagulants directs oraux (ADO) ne soit pas démontrée et que les données soient relativement éparses sur les ADO, les recommandations actuelles considèrent que, selon les indications, l'attitude thérapeutique devrait être similaire entre AVK et ADO dans la FA. Dans les

# NUMÉRO THÉMATIQUE

## Thrombose de stent

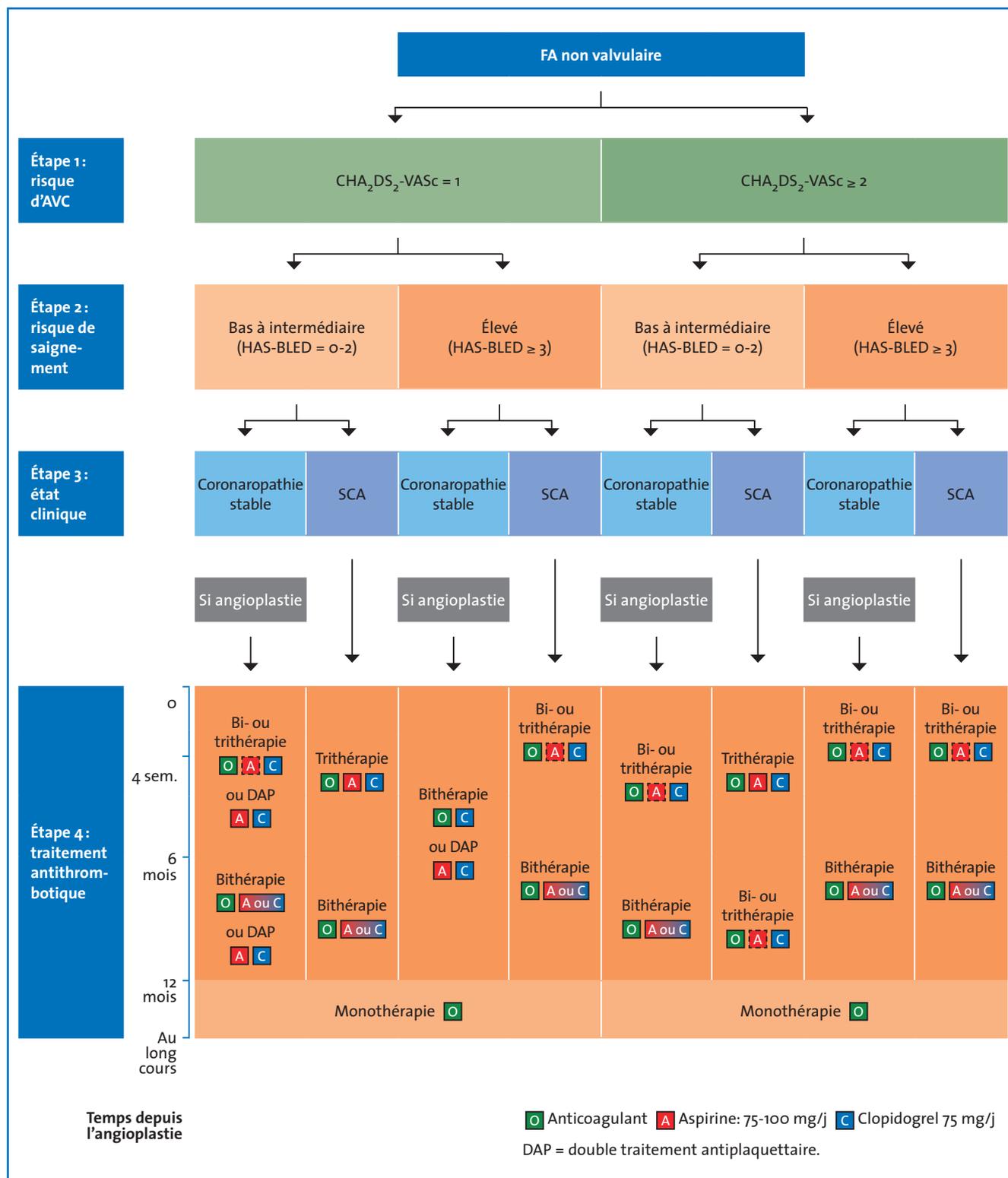


Fig. 1: Recommandations ESC sur la gestion de la bithérapie antiagrégante chez les patients en fibrillation auriculaire. D'après [22].

recommandations ESC 2014 sur la revascularisation coronarienne, la durée et la nature de la thérapie antiagrégante/anticoagulante varient selon le risque embolique et hémorragique du patient, mais aussi selon le contexte de l'angioplastie (maladie coronaire stable ou SCA).

Ainsi, en cas de maladie coronaire stable, la trithérapie ne doit pas excéder 1 mois chez des patients à risque embolique modéré à important et à risque hémorragique faible. En cas de score  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  bas ( $\leq 1$ ), la bithérapie antiagrégante (sans anticoagulant) peut être une alternative à la trithérapie. En cas de SCA chez un patient à bas risque hémorragique, on prévoit une trithérapie pendant 6 mois, puis la poursuite de l'anticoagulant et un antiagrégant (aspirine ou clopidogrel). Chez des patients à plus haut risque hémorragique ( $\text{HAS-BLED} \geq 3$ ), la durée de la trithérapie peut être réduite à 1 mois, puis suivie d'une bithérapie associant anticoagulant et antiagrégant. L'autre alternative est de faire comme dans l'étude WOEST, avec d'emblée seulement une bithérapie associant un anticoagulant et le clopidogrel. À noter qu'en l'absence de données, il n'y a actuellement pas de place pour le ticagrélor et le prasugrel chez ces patients, ni pour une bithérapie associant anticoagulant et aspirine seule. Un groupe de travail de l'ESC a publié, en 2014, un article de consensus sur la prise en charge de ces patients [22] (**fig. 1**) qui allait dans le même sens.

### Gestion périopératoire des antiagrégants dans un contexte de chirurgie non cardiaque

Dans le cas de la gestion périopératoire des antiagrégants, il est essentiel d'évaluer le risque hémorragique et ischémique du patient. Cette évaluation sera de préférence multidisciplinaire entre anesthésistes, chirurgiens et cardiologues interventionnels. Le cardiologue

interventionnel sera le plus à même d'évaluer le risque ischémique, certes selon le délai de l'angioplastie et le profil du patient, mais aussi selon les caractéristiques de la procédure de l'angioplastie. Une étude observationnelle a montré que l'arrêt non programmé pour mauvaise compliance ou saignements augmentait considérablement le risque ischémique, tandis que l'interruption programmée de la double antiagrégation pour une intervention chirurgicale ne semblait pas augmenter de façon significative le risque ischémique [6].

Les recommandations européennes de 2014 préconisent de repousser une chirurgie, si possible 4 semaines et au

mieux 3 mois après l'implantation d'un stent nu (6 à 12 mois après un stent actif). En cas d'angioplastie au ballon, la chirurgie peut raisonnablement être programmée 2 semaines après la procédure. Chaque fois que cela est possible, la chirurgie doit donc être reportée jusqu'à la fin de la durée prévue pour la bithérapie antiagrégante. Si cela n'est pas possible, la bithérapie antiagrégante ou, à défaut, l'aspirine doit être poursuivie.

Lorsqu'une interruption est indispensable, le clopidogrel et le ticagrélor doivent être interrompus 5 jours et le prasugrel 7 jours avant la chirurgie. La reprise des antiagrégants doit être la plus précoce possible après l'interven-

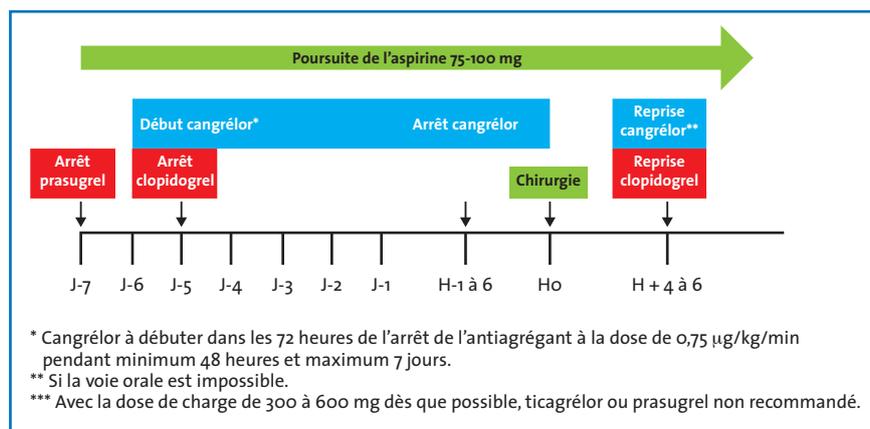


FIG. 2 : Protocole de relais avec le cangrélor.

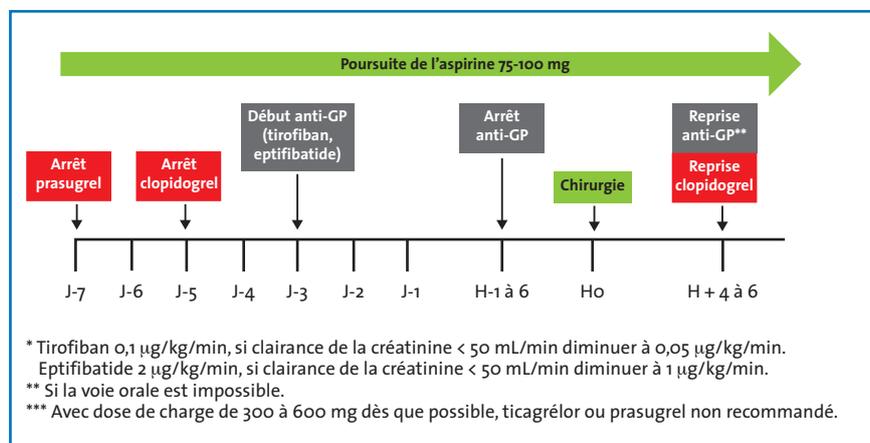


FIG. 3 : Protocole de relais avec les anti-GP IIb/IIIa.

## NUMÉRO THÉMATIQUE

### Thrombose de stent

tion. Des tests au lit du malade peuvent être utilisés pour évaluer le degré d'inhibition de l'activation plaquettaire afin de raccourcir éventuellement ce délai et de s'assurer de la restauration de la fonction plaquettaire. Si l'arrêt des antiagrégants comporte un risque ischémique majeur (angioplastie très récente < 1-2 semaines) mais que la chirurgie est urgente, des protocoles de relais peuvent être envisagés avec le cangrélor (**fig. 2**) ou avec des anti-GPIIb/IIIa (**fig. 3**). L'aspirine doit être poursuivie durant cette prise en charge.

#### Bibliographie

- 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.
- MEHTA SR, YUSUF S, PETERS RJ *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001;358, 527-533.
- SCHATZ RA, GOLDBERG S, LEON M *et al.* Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. *J Am Coll Cardiol*, 1991;17:155B-159B.
- MONTALESCOT G. *et al.* Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2014;371:1016-1027.
- PHILIP F, AGARWAL S, BUNTE MC *et al.* Stent thrombosis with second-generation drug-eluting stents compared with bare-metal stents: network meta-analysis of primary percutaneous coronary intervention trials in ST-segment-elevation myocardial infarction [corrected]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014;7:49-61.
- MEHRAN R, BABER U, STEG PG *et al.* Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 2013;382:1714-1722.
- KIM BK, HONG MK, SHIN DH *et al.* A New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy: The RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:1340-1348.
- FERES F, COSTA RA, ABIZAID A *et al.* Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: The optimize randomized trial. *JAMA*, 2013;310:2510-2522.
- SCHULZ-SCHÜPKE S, BYRNE RA, TEN BERG JM *et al.* ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*, 2015; 6:1252-1263.
- HELFT G, STEG PG, LE FEUVRE C *et al.* Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J*, 2016;37:365-374.
- EISENSTEIN EL, ANSTROM KJ, KONG DF *et al.* Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*, 2007;297:159-168.
- MAURI L *et al.* Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting Stents. *N Engl J Med*, 2014;371:2155-2166.
- BONACA MP, BHATT DL, COHEN M *et al.* Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2015;372:1791-1800.
- NAVARESE EP, ANDREOTTI F, SCHULZE V *et al.* Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2015;350:h1618.
- PANDIT A, GIRI S, HAKIM FA *et al.* Shorter ( $\leq 6$  months) versus longer ( $\geq 12$  months) duration dual antiplatelet therapy after drug eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015;85:34-40.
- GIUSTINO G, BABER U, SARTORI S *et al.* Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:1298-1310.
- PALMERINI T, BENEDETTO U, BACCHI-REGGIANI L *et al.* Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2015;385:2371-2382.
- Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P *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 Heart J*, 2014;35:2541-2619.
- LAMBERTS M, GISLASON GH, LIP GY *et al.* Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2014;129: 1577-1585.
- DEWILDE WJ, OIRBANS T, VERHEUGT FW *et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*, 2013;381:1107-1115.
- FIEDLER KA, MAENG M, MEHILLI J *et al.* Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:1619-1629.
- LIP GY, WINDECKER S, HUBER K *et al.* Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*, 2014;35:3155-3179.

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

## NUMÉRO THÉMATIQUE

### Thrombose de stent

# Contribution des tests d'agrégabilité plaquettaire : mythes et réalités

**RÉSUMÉ :** Il est bien démontré qu'une bithérapie associant l'aspirine et un inhibiteur du  $P_2Y_{12}$  diminue le nombre d'événements cardiovasculaires après angioplastie [1], parmi lesquels la thrombose de stent. Cette thrombose aiguë de stent reste un événement rare mais grave, dont la cause peut être mécanique, liée à un défaut d'inhibition plaquettaire entraînant une réactivité plaquettaire trop importante chez un patient donné. La réalisation des tests de la fonction plaquettaire reste dans cette indication un outil indispensable pour comprendre le mécanisme de cette complication et permettre de répondre à la question essentielle : "Le traitement que je prescrit a-t-il été pris et est-il suffisant pour protéger mon patient d'une récurrence d'événement thrombotique ?" En revanche, le monitoring de l'inhibition plaquettaire par ces mêmes tests, qui semblait une approche séduisante et personnalisée, n'est actuellement pas recommandé du fait de l'absence de bénéfice prouvé de la réduction des événements cardiovasculaires majeurs dans les grands essais randomisés [2].



→ L. CACOUB, M. KERNEIS,  
J. SILVAIN

Sorbonne Université – Université  
Paris 6 (UPMC), ACTION Study Group,  
INSERM UMRS 1166, ICAN,  
Institut de Cardiologie,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.  
[www.action-coeur.org](http://www.action-coeur.org)

**L**a thrombose de stent est une complication dramatique, qui peut survenir de façon précoce ou à long terme chez des patients ayant été revascularisés par angioplastie percutanée. Elle s'accompagne d'une morbi-mortalité élevée liée à l'infarctus qu'elle entraîne, qui peut se compliquer de mort subite ou d'une défaillance cardiaque. Le taux de décès des infarctus du myocarde secondaires à une thrombose de stent peut atteindre 45 % malgré une revascularisation en urgence. Heureusement, la thrombose de stent reste un événement rare, son incidence étant variable : 0,5 % entre l'implantation du stent et J30, entre 0,8 et 5,8 % à 1 an du stent selon le type de stent et la population étudiée.

Les mécanismes de la thrombose sont mixtes, liés à l'angioplastie – tels que la malapposition du stent, la rupture de plaque de néo-athérosclérose, les dissections résiduelles récemment bien identifiées grâce aux techniques d'OCT [3] – mais aussi à la réactivité plaquettaire et à des défauts d'inhibition [4].

La compliance du patient au traitement antiagrégant plaquettaire est un facteur extrêmement important, sachant que de nombreuses thromboses de stent surviennent quelques jours après l'arrêt du traitement, et ce d'autant plus que celui-ci est interrompu brutalement, sans concertation avec le médecin référent. Les interruptions programmées, quant à elles, se passent bien, comme cela a été démontré dans le registre PARIS [5]. Néanmoins, les dernières données de la littérature – études DAPT [6] et PEGASUS [7] – semblent en faveur d'un phénomène de "rebond" possible, même lors de l'arrêt programmé d'un antiagrégant.

Outre la compliance, le phénomène de résistance aux antiagrégants plaquettaire – dont la plus fréquente est la résistance au clopidogrel – peut toucher près de 30 % d'une population caucasienne (taux variable selon les populations) et reste un facteur de risque de survenue d'événements cardiovasculaires graves (soit de nouvelle complication de la

# NUMÉRO THÉMATIQUE

## Thrombose de stent

plaque d'athérome, soit de thrombose de stent). Cette mauvaise réponse ou "résistance" aux antiagrégants plaquettaire, peut être mise en évidence et quantifiée par les tests d'agrégabilité plaquettaire, qui peuvent alors apporter une aide au clinicien dans ces cas complexes.

### De quel test parle-t-on ? Qu'appelle-t-on résistance ou hyperréactivité plaquettaire ?

Il existe une multitude de tests de la fonction plaquettaire, certains complexes et ne pouvant être réalisés que dans des laboratoires spécialisés, d'autres au contraire plus simples d'utilisation, réalisables au lit du patient. Les tests les plus fréquents sont décrits dans le **tableau I**.

### Mesure de la réponse aux antiagrégants lors de la thrombose de stent

La thrombose de stent et l'infarctus qu'elle entraîne peuvent être à l'origine d'une hyperréactivité plaquettaire, mais le niveau d'évaluation de l'inhibition plaquettaire – surtout du récepteur P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> – à la phase aiguë de cet événement peut être mesuré et évalué. Cette mesure doit être interprétée avec certaines limites.

>>> La mesure de la réactivité plaquettaire durant la thrombose de stent est

peu informative passé les deux ou trois premières heures, puisque les patients reçoivent une nouvelle dose de traitement par un inhibiteur du P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> ou un inhibiteur plaquettaire intraveineux puissant comme les anti-GpIIb/IIIa.

>>> La mesure de la réactivité plaquettaire lors de l'événement peut être en relation soit avec une hyperréactivité transitoire liée à l'épisode aigu, soit avec un phénomène chronique de résistance ayant abouti à la thrombose.

>>> Enfin, certains tests comme l'agrégométrie ne se prêtent pas à la pratique clinique, car ils nécessitent un laboratoire spécialisé, disponible à proximité et ouvert au moment du cathétérisme. Cependant, le VASP est dosable sous 24-48 heures sur un prélèvement stocké à température ambiante, et le VerifyNow peut être utilisé très simplement par le personnel de la salle de cathétérisme avec un simple prélèvement sanguin.

On peut néanmoins y opposer plusieurs intérêts :

>>> Même à la phase aiguë d'une thrombose de stent, la mesure de la réactivité plaquettaire peut être informative. En effet, la double résistance aux inhibiteurs du P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> et à l'aspirine est rare. La présence de la résistance à l'aspirine associée à celle des inhibiteurs du P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> doit faire évoquer une non-compliance, qui reste une cause fréquente de thrombose de stent.

>>> La mesure de la réactivité plaquettaire après une nouvelle dose de charge en inhibiteur du P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> garde un intérêt puisque l'absence d'inhibition plaquettaire profonde après une nouvelle dose de charge fait suspecter un mécanisme pharmacologique.

>>> La mesure de la réactivité plaquettaire permet de s'assurer de la protection du patient par les antiagrégants plaquettaire une fois passée la phase aiguë.

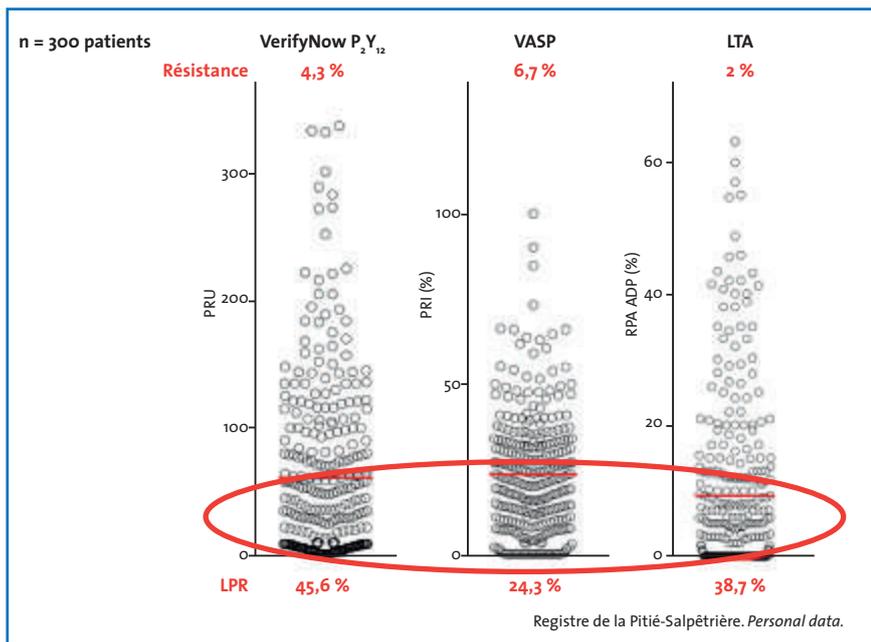
### Reste-t-il une variabilité de réponse aux inhibiteurs du P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> en 2016 ?

La variabilité au clopidogrel est connue depuis près de 15 ans désormais, puisque l'une des premières publications sur le sujet – celle de Paul Gurbel dans *Circulation* – date de 2003. La variabilité de la réponse individuelle au clopidogrel a bien été associée au risque de récurrence d'événements ischémiques sous traitement, comme la thrombose de stent. Par ailleurs, elle a été reliée à un risque de saignement plus élevé chez les hyperrépondeurs.

La part génétique de cette variabilité a été identifiée. Elle est expliquée par une diminution/absence de génération du métabolite actif du clopidogrel due à des variations dans l'efficacité du cytochrome P450. Certaines mutations engendrent une perte de fonction du cytochrome (mutant CYP2C19\*2 fréquent, retrouvé chez environ 20 % de la population caucasienne) responsable d'un métabolisme lent du clopidogrel et donc d'une hyporéponse ; d'autres augmentent l'effet du cytochrome comme le mutant CYP2C19\*17, entraînant une hypersensibilité au clopidogrel, avec comme conséquence un risque hémorragique accru (5 à 10 % de la population) [8]. Les nouveaux agents antiplaquettaire (prasugrel, ticagrélor et cangrélor) offrent, certes, une meilleure inhibition plaquettaire

Test	Principe de mesure	Avantages	Inconvénients
Agrégométrie – P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> – ASA	Agrégation plaquettaire	Référence historique pour les études	Volume de sang important Technicien-dépendant Longue, difficile, coûteuse Variabilité interlaboratoire
VerifyNow – P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> – ASA	Agrégation plaquettaire	Simple Rapide Sang total Petit volume	Limitée si anémie ou thrombopénie, ou inhibiteur de la GPIIb/IIIa Coût
VASP	Agrégation plaquettaire	Sang total Petit volume Spécifique du P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub>	Laboratoire et technicien spécialisés

TABLEAU I : Avantages et inconvénients des tests d'agrégation plaquettaire.



### Y a-t-il encore un avenir aux tests des fonctions plaquettaires en dehors de la thrombose de stent ?

Bien que l'hyperactivité plaquettaire sous clopidogrel ait été reliée à une augmentation des événements ischémiques et à la thrombose de stent, l'utilisation du prasugrel et du ticagrélor dans le syndrome coronarien aigu (SCA) a nettement diminué l'intérêt des tests plaquettaires dans cette indication. Pour le clopidogrel, encore utilisé majoritairement dans l'angioplastie élective et également dans 30 % des SCA, les trois grands essais GRAVITAS [8], TRIGGER-PCI [11] et ARCTIC [2] n'ont pas réussi à montrer de bénéfice clinique à une adaptation des traitements avec des tests plaquettaires (**tableau II**).

L'étude GAMMA [12], parue en 2016 et réalisée chez des patients stentés dans un contexte de syndrome coronarien aigu (SCA), démontre que le génotypage rapide du CYP2C19 et la fonction plaquettaire (testée par le VerifyNow) ont une corrélation faible, mais que l'utilisation combinée des deux tests (génétique et plaquettaire) permet une amélioration du pourcentage de patients dans la cible thérapeutique biologique pour un antiagrégant plaquettaire (**fig. 2**). Néanmoins,

**Fig. 1 :** Résistance aux nouveaux inhibiteurs du P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (LPR, Low platelet reactivity ou hyperréponse au inhibiteur du P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>). PRU : P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> reaction units ; PRI : Platelet reactivity index ; RPA : Residual platelet aggregation ; ADP : Adenosine disphosphate.

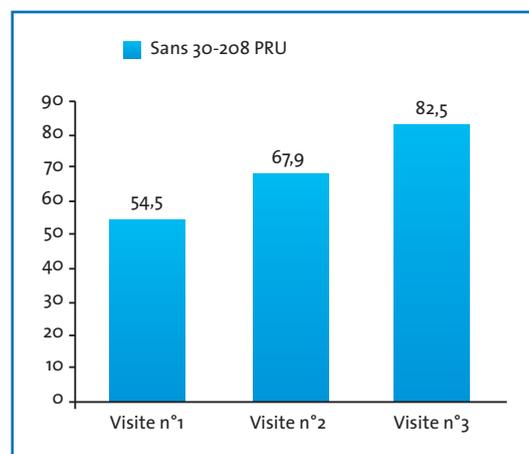
avec peu de résistance, mais celle-ci a pour corollaire une augmentation du risque d'hyperpondeurs et du risque hémorragique [9].

Une résistance au prasugrel ou au ticagrélor est retrouvée dans 2 à 7 % des cas en traitement d'entretien (**fig. 1**) et

l'impact de la compliance reste importante, puisque ces deux molécules ne sont pas sensibles aux variants génétiques, ou très peu en ce qui concerne le prasugrel [10]. Il reste malgré tout des cas de thrombose de stent sous ces traitements qui sont peu expliqués et méritent des explorations.

	Test	Action thérapeutique	Résultat
GRAVITAS	VerifyNow (seuil PRU > 230)	Augmentation de la dose de clopidogrel chez les hyperpondeurs	Meilleure réponse biologique au clopidogrel Pas de baisse des événements thrombotiques à 6 mois
TRIGGER-PCI	VerifyNow (seuil PRU > 208)	Prasugrel versus clopidogrel chez les hyporépondeurs	Très peu d'événements : essai arrêté
ARCTIC	VerifyNow P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> et aspirine	Recharge en aspirine et clopidogrel durant l'angioplastie (+ GPIIb/IIIa) et augmentation de la dose de clopidogrel chez les hyporépondeurs en traitement d'entretien	Pas de différence du taux d'événement par rapport au bras conventionnel sans monitoring

**TABLEAU II :** Résultats des trois grands essais d'adaptation des traitements aux tests d'agréabilité plaquettaire



**Fig. 2 :** Proportion de patients dans la fenêtre thérapeutique biologique d'inhibition du P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> après randomisation (visite n° 1), après génotypage (n° 2) et après test de la fonction plaquettaire (n° 3).

# NUMÉRO THÉMATIQUE

## Thrombose de stent

le bénéfice clinique d'une telle stratégie n'a pas été démontré par un essai clinique.

### Quelle place pour ces tests dans les recommandations ?

Au gré de ces études, les *guidelines* ont changé. La première publication éditée par une société savante remonte à 2011, alors que l'AHA et l'ACC donnaient une recommandation faible de classe IIb (niveau d'évidence C) pour l'utilisation des tests plaquettaires chez les patients à haut risque ayant une angioplastie élective. Une recommandation de classe III (absence de bénéfice) déconseillait l'utilisation de routine des tests plaquettaires. Une mise à jour de ces recommandations a été secondairement publiée en 2012, proposant que les tests plaquettaires soient considérés pour les patients présentant un angor instable ou un SCA-ST- Troponin+ (même faible niveau d'évidence, classe IIb, niveau d'évidence B).

Du côté européen, les premières recommandations de 2011 concernant les

tests plaquettaires furent globalement similaires (classe IIb, niveau d'évidence B). Les récentes recommandations de l'ESC sur l'angor stable déconseillent les tests plaquettaires de routine avant ou après une angioplastie élective (classe III, niveau d'évidence A). Une prise de position récente d'experts européens considère que les tests plaquettaires ont une place pour des patients choisis, à haut risque de mauvais pronostic (risque de thrombose de stent et/ou de saignements). Plus récemment, les recommandations européennes de 2015 [13] ne mentionnent les tests que dans la détection de la persistance d'un effet antiagrégant avant la chirurgie cardiaque (5 à 7 jours après l'arrêt du ticagrelor ou du prasugrel).

### ANTARCTIC, l'essai de la dernière chance pour les tests plaquettaires

Les défauts des études du traitement personnalisé *via* les tests de la fonction plaquettaire ont été identifiés (mauvais tests, mauvais seuils, mauvaise population et

mauvaise adaptation du traitement) et un dernier essai français, mené par le groupe de recherche français ACTION ([www.action-coeur.org](http://www.action-coeur.org)), vient d'être terminé. L'essai ANTARCTIC (*Assessment of a Normal versus Tailored dose of prasugrel After stenting in patients aged > 75 years to Reduce the Composite of bleeding, stent Thrombosis and Ischemic Complications*; NCT01538446), cible une population à haut risque ischémique et hémorragique, les SCA des personnes âgées (> 75 ans), en ajustant les seuils de résistance et d'hyperréponse aux dernières recommandations, et en utilisant trois niveaux d'antiagrégation : le prasugrel 10 mg, le prasugrel 5 mg et le clopidogrel 75 mg.

Il s'agit d'une étude multicentrique visant à évaluer l'intérêt d'une dose de prasugrel adaptée à un test biologique – le VerifyNow (bras monitoré) – en comparaison à une dose fixe de prasugrel (bras conventionnel) (fig. 3). Le critère principal de jugement est un critère composite de mortalité cardiovasculaire, infarctus, AVC, revascularisation en urgence, thrombose de stent et sai-

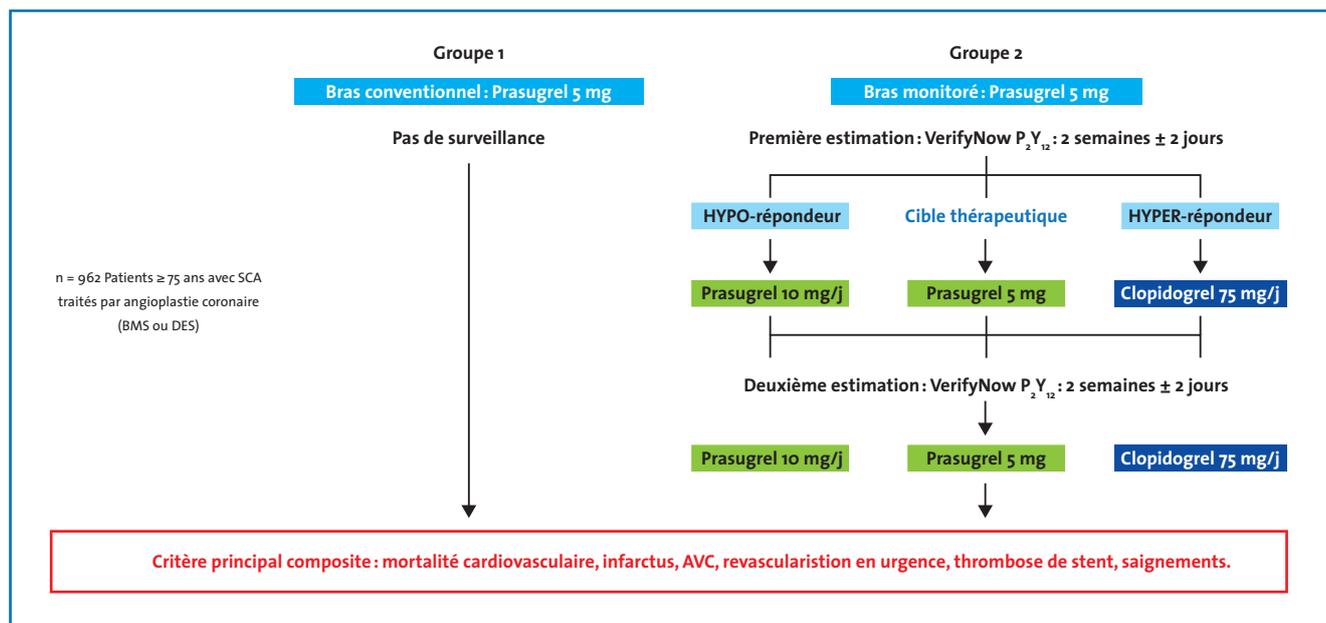


FIG. 3 : Dessin de l'étude ANTARCTIC.

gnements à 1 an. Les résultats devraient définitivement sceller le sort des tests d'agrégation plaquettaire en dehors de la situation de la thrombose de stent.

## Conclusion

En résumé, les tests d'agrégation plaquettaire n'ont pas réussi à démontrer un intérêt en pratique clinique pour guider une éventuelle thérapie anti-agrégante sur mesure. Nous attendons donc avec impatience les résultats de l'essai ANTARCTIC pour sceller définitivement leur sort en pratique courante chez les patients traités par angioplastie coronaire. Néanmoins, lors d'un épisode aussi grave qu'une thrombose de stent, une exploration des causes pharmacologiques et de la réponse au traitement *via* les tests semble essentielle pour aider les praticiens à comprendre le mécanisme des thromboses de stent chez leurs patients, et ainsi éviter une récurrence.

## Bibliographie

- HAMM CW, BASSAND JP, AGEWALL S *et al.* ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011;32:2999-3054.
- COLLET JP, CUISSET T, RANGÉ G *et al.* Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*, 2012; 367:2100-2109.
- TANIWAKI M, RADU MD, ZAUGG S *et al.* Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography. *Circulation*, 2016; 133:650-660.
- CAYLA G, HULOT JS, O'CONNOR SA *et al.* Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA*, 2011;306:1765-1774
- MEHRAN R, BABER U, STEG PG *et al.* Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 2013;382:1714-1722.
- TARANTINI G, NAI FOVINO L, TELLAROLI P *et al.* Optimal duration of dual antiplatelet therapy after second-generation drug-eluting stent implantation in patients with diabetes: The SECURITY (Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed By Six- Versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy)-diabetes substudy. *Int J Cardiol*, 2016;207:168-176.
- BONACA MP, BHATT DL, BRAUNWALD E *et al.* Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*, 2014;167:437-444.
- PRICE MJ, ANGIOLILLO DJ, TEIRSTEIN PS *et al.* Platelet Reactivity and Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention A Time-Dependent Analysis of the Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) Trial. *Circulation*, 2011;124:1132-1137.
- ANDELL P, JAMES SK, CANNON CP *et al.* Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *J Am Heart Assoc*, 2015;4:e002490.
- CUISSET T, LOOSVELD M, MORANGE PE *et al.* CYP2C19\*2 and \*17 alleles have a significant impact on platelet response and bleeding risk in patients treated with prasugrel after acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012;5:1280-1287.
- TRENK D, STONE GW, GAWAZ M *et al.* A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59:2159-2164.
- COLLET JP, KERNEIS M, HULOT JS *et al.* Point-of-care genetic profiling and/or platelet function testing in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*, 2016;115:382-391.
- ROFFI M, PATRONO C, COLLET JP *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Kardiol Pol*, 2015;73:1207-1294.

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

## NUMÉRO THÉMATIQUE

# Thrombose de stent

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Incidence, facteurs prédictifs et impact des stents de dernière génération

- ↳ Les stents actifs de 1<sup>re</sup> génération sont associés à un surrisque de thromboses de stent tardives et très tardives, nécessitant 1 an de double antiagrégation plaquettaire.
- ↳ Le mécanisme physiopathologique en cause est lié à une inflammation chronique et à une réaction de rejet dirigées contre la plateforme du stent une fois la drogue libérée.
- ↳ Les stents actifs de 2<sup>e</sup> génération sont associés à des taux très bas de thromboses de stent. Le stent délivrant de l'évérolimus avec polymère non résorbable est considéré comme la référence actuelle.
- ↳ Les stents actifs de dernière génération à polymère biorésorbable ont prouvé leur supériorité *versus* stent nu et stent actif de 1<sup>re</sup> génération en termes de thrombose de stent.
- ↳ Le concept de stents entièrement biorésorbables devrait permettre de supprimer les thromboses tardives ou très tardives. Néanmoins, les données récentes sont en faveur d'un risque non nul de thrombose de stent.
- ↳ Il n'est pas possible de réduire à 0 % le risque de thrombose de stent. Cependant, certaines précautions peuvent permettre de prévenir ce risque.

#### Place de l'OCT dans la compréhension des mécanismes de thrombose de stent

- ↳ La thrombose de stent est d'origine multifactorielle.
- ↳ Les causes de thromboses de stent varient en fonction des délais de thrombose (aiguës, subaiguës, tardives et très tardives).
- ↳ La coronarographie présente de nombreuses limites pour rechercher les causes mécaniques de thromboses de stent.
- ↳ L'OCT réalisé après déthrombose est l'examen de référence pour rechercher une cause mécanique et adapter le traitement.

#### Durée des antiagrégants plaquettaires après *stenting*, gestion de la période périopératoire et des traitements anticoagulants associés

- ↳ La durée et le type de bithérapie antiagrégante doivent être guidés par le cardiologue interventionnel en tenant compte des risques ischémique et hémorragique au cas par cas.
- ↳ La durée recommandée de la bithérapie avec les stents actifs récents est en général de 12 mois pour les syndromes coronariens aigus, et entre 3 et 12 mois pour la maladie coronaire stable
- ↳ Chez le patient sous anticoagulant, le traitement antithrombotique peut être une trithérapie (aspirine + clopidogrel + anticoagulant) de durée réduite au minimum (1 à 6 mois) ou une bithérapie (clopidogrel + anticoagulant) en cas de risque hémorragique élevé.
- ↳ Une chirurgie nécessitant l'arrêt des antiagrégants doit être reportée si possible à la fin de la durée prévue de bithérapie.
- ↳ En cas d'intervention chirurgicale urgente et de risque ischémique important (dans les 4 premières semaines suivant l'implantation des stents), un relais périopératoire peut être réalisé avec tirofiban, eptifibatide ou cangrélor.

EN PRATIQUE, **ON RETIENDRA**

**Contribution des tests d'agrégabilité plaquettaire : mythes et réalités**

- ➔ La thrombose de stent est une complication rare mais grave de l'angioplastie percutanée.
- ➔ L'hyperréactivité plaquettaire est associée à un surrisque de thrombose de stent.
- ➔ Les tests d'agrégabilité plaquettaire, utilisés pour guider la thérapie antiagrégante, n'ont pas montré de bénéfice sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les coronariens stables, ni en post-thrombose de stent pour éviter les récives.
- ➔ Les possibles bénéfices d'une thérapie sur mesure ont été testés dans l'essai ANTARCTIC, évaluant l'intérêt, sur une population à haut risque ischémique et hémorragique, d'une dose de prasugrel adaptée au VerifyNow *versus* dose fixe, dont les résultats sont à paraître très prochainement.
- ➔ Ces tests ont un intérêt clinique pour aider les praticiens à comprendre le mécanisme des thromboses de stent chez leurs patients et ainsi éviter une récive.

**réalités**  
CARDIOLOGIQUES

**oui**, je m'abonne à *Réalités Cardiologiques*

Médecin:  1 an: 60 €  2 ans: 95 €  
 Étudiant/Interne:  1 an: 50 €  2 ans: 70 €  
 (joindre un justificatif)  
 Étranger:  1 an: 80 €  2 ans: 120 €  
 (DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à: Performances Médicales  
 91, avenue de la République - 75011 Paris  
 Déductible des frais professionnels

**[ Bulletin d'abonnement ]**

Nom : .....  
 Prénom : .....  
 Adresse : .....  
 Ville/Code postal : .....  
 E-mail : .....

**■ Règlement**

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)  
 Par carte bancaire n°   
 (à l'exception d'American Express)  
 Date d'expiration:  Cryptogramme:

Signature:



## COMMUNIQUÉS

### AOD et réversion

Boehringer Ingelheim annonce la mise à disposition en France de Praxbind (idarucizumab), premier agent de réversion spécifique d'un AOD, en l'occurrence du Pradaxa. Praxbind est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

- pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ;
- en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés.

L'administration de Praxbind entraîne une réversion immédiate de l'effet anticoagulant de Pradaxa. L'étude pivot REVERSE-AD a montré que Praxbind annulait totalement l'effet de Pradaxa dans les minutes qui suivaient son administration et que cet effet était maintenu au moins 12 heures.

Réservé à l'usage hospitalier, Praxbind se présente sous la forme d'une solution prête à l'emploi qui peut rapidement être administrée en cas d'urgence. La posologie recommandée est de 5 g (2 x 2,5 g/50 mL) et s'administre par voie intraveineuse sous forme de 2 perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de 2 injections en bolus consécutives.

J.N.

*D'après un communiqué de presse du laboratoire Boehringer Ingelheim.*

### Nouvelle AMM européenne pour Brilique 60 mg (ticagrélor)

La Commission européenne a accordé au ticagrélor 60 mg une AMM, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) et à haut risque de développer un événement athérombotique.

Cette nouvelle indication fait suite aux résultats de l'étude PEGASUS-TIMI 54. Cette large étude clinique, menée chez plus de 21 000 patients, a évalué l'efficacité et la tolérance de Brilique 60 mg et de Brilique 90 mg 2 fois par jour, en association avec une faible dose d'aspirine, en comparaison à l'aspirine seule, sur la prévention secondaire des événements cardiovasculaires (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal) chez des patients de plus de 50 ans ayant eu un infarctus du myocarde entre 1 à 3 ans avant inclusion dans l'étude et présentant au moins un des facteurs de risque d'athérombose suivants : âge  $\geq$  65 ans, diabète traité, second antécédent d'IDM, signes de coronaropathie multitronculaire ou insuffisance rénale chronique.

L'étude a démontré l'efficacité de la double antiagrégation plaquettaire avec le ticagrélor chez ces patients. Une réduction significative des événements cardiovasculaires a été observée dans les groupes traités par ticagrélor 90 mg et ticagrélor 60 mg en association avec une faible dose d'aspirine en comparaison au groupe traité par aspirine seule : 7,85 % à 3 ans ; HR : 0,85 ; IC95 % : 0,75-0,96 ; p = 0,0080 et 7,77 % ; HR : 0,84 ; IC 95 % : 75-0,96 ; p = 0,0043 respectivement dans les groupes traités par ticagrélor 90 mg et ticagrélor 60 mg *versus* 9,04 % dans le groupe traité par aspirine seule. Une tendance similaire a été retrouvée pour chacun des 3 composants du critère principal analysés individuellement. Une réduction des décès cardiovasculaires et de la mortalité toutes causes a également été observée sans atteindre la significativité statistique.

Le dosage de 60 mg a été retenu pour un traitement au-delà de la première année chez les patients ayant des antécédents d'IDM et à haut risque de développer un événement athérombotique compte tenu d'un rapport bénéfice/risque plus favorable. Ce nouveau dosage de Brilique 60 mg devrait être disponible en France au cours du deuxième trimestre 2017.

J.N.

*D'après un communiqué des laboratoires AstraZeneca.*

# www.realites-cardiologiques.com

Se connecter | S'inscrire f t g+ in Rechercher 🔍

## réalités CARDIOLOGIQUES

**NOUVEAU**  
**Praxbind**  
dosimétrie

**L'agent de réversion spécifique de Prodoxal®**

Prodoxal® est l'agent de réversion spécifique du doxorubicin et est indiqué chez les patients adultes traités par Prodoxal® (doxorubicin élibolol) quand une réversion rapide de ses effets cardiologiques est requise.

- Pour une urgence thérapeutique ou des prescriptions urgentes.
- En cas de saignements émergeant le protocole initial au doxorubicin.

**Vers plus de maîtrise**

Un séminaire consacré aux coronaires à la fois en chirurgie et en médecine débute à Paris le 14 et 15 mai au Grand Palais de la Ville de Paris.

Abonnez-vous  
**FEUILLETER >**

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES FORMATION CONGRÈS PASSERELLES PATRIMOINE HISTOIRE ET PHILO

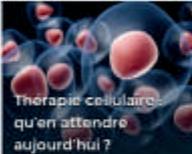
**DOSSIER : CŒUR ET FER**



14 AVRIL 2016  
Editorial

**REVUES GÉNÉRALES**

Fibrillation atriale - à quels patients proposer une stratégie de contrôle du rythme ou de la fréquence ?



Thérapie cellulaire - qu'en attendre aujourd'hui ?



État des lieux et enjeux de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France

**BILLET DU MOIS**



7 AVRIL 2016

**Traitement du diabète de type 2 : les choses peuvent-elles encore rester comme avant ?**

**3 MARS 2016**  
Baisse de l'espérance de vie : on aura tout entendu...

**8 FÉVRIER 2016**  
Entrons dans le monde merveilleux des applications santé.

**12 JANVIER 2016**  
Les statines seraient dangereuses. Parlons-en !



**COURS**  
Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

**ARCHIVES NUMÉROS >**

## + riche + interactif + proche de vous

# Vers d'autres horizons pour vos patients



**NOUVEAU**

**Pradaxa**<sup>®</sup>  
dabigatran etexilate

**Praxbind**<sup>®</sup>  
idarucizumab  
2,5g/50ml-Solution injectable/pour perfusion

- **Pradaxa**<sup>®</sup> est indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge  $\geq 75$  ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA  $\geq$  II), diabète, hypertension artérielle<sup>(1)</sup>. Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK n'est préconisée qu'en 2<sup>ème</sup> intention, à savoir dans les cas suivants :
  - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
  - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR<sup>(2)</sup>.
- **Praxbind**<sup>®</sup> est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran etexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :
  - Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes
  - En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés<sup>(3)</sup>

**Non remboursé et non agréé aux collectivités à ce jour. Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée le 06/11/2015. Réservé à l'usage hospitalier**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.



Les mentions légales sont accessibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou scannez le code ci-contre.

1- Résumé des Caractéristiques du Produit Pradaxa<sup>®</sup>  
2- HAS. Commission de la Transparence. Avis. 17 décembre 2014. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).  
3- Résumé des Caractéristiques du Produit Praxbind<sup>®</sup>