Gestion du traitement antiplaquettaire après implantation d'un stent actif

J. MARCO
Centre Cardio-thoracique, MONACO.

Compte tenu du retard des processus de néo-endothélialisation des mailles de la prothèse, une double antiagrégation plaquettaire par l'association aspirine (75 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) est nécessaire jusqu'à ce que l'endothélialisation de toutes les mailles métalliques soit complète.

En respectant les indications recommandées d'utilisation et en fonction du type d'endoprothèses, cette double association est recommandée pendant une période de 3 à 6 mois. Il est impératif de s'assurer, avant l'implantation, que cette association sera possible sans risque pendant cette période post-implantation.

Pour certaines lésions complexes traitées avec endoprothèses Cypher ou TAXUS, nous ne savons pas si le processus de néo-endothélialisation est simplement retardé ou absent. La recommandation de 12 mois d'association clopidogrel + faible dose d'aspirine est empirique. Des accidents peuvent survenir au-delà, mais nous n'avons pas d'argument pour proposer de prolonger cette association qui majore le risque de saignement. Une information claire et précise est toujours indispensable et l'arrêt des antiagrégants doit toujours faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire coordonnée.

Conflits d'intérêt : Directeur des programmes d'enseignement médical au CrossRoads Institute Bruxelles (Abbott Europe) avec contrat au conseil de l'ordre.

Après implantation d'une endoprothèse "non active", le processus de néo-endothélialisation des mailles de la prothèse est rapide. Un mois après l'implantation, toutes les mailles métalliques sont recouvertes par une couche de néo-endothélium qui isole le métal des composants du sang. L'association aspirine-thiénopyridines (clopidogrel ou ticlopidine) est recommandée pendant cette période d'un mois. Au-delà du premier mois, les thiénopyridines peuvent être arrêtées, l'aspirine étant maintenue à vie. Le risque de thrombose tardive est faible, de l'ordre de 0,2 % par an [1], mais peut être favorisé par l'arrêt de l'aspirine [2, 3].

Après implantation d'une endoprothèse "active", le processus de néo-endothélialisation des mailles de la prothèse est partiellement inhibé par la drogue et retardé dans le temps. De façon empirique, l'association clopidogrel (75 mg/j)-aspirine a été recommandée pendant 3 mois après implantation d'endoprothèse délivrant du sirolimus (Cypher) [4], du zotarolimus (ENDEAVOR) [5], ou 6 mois après implantation des prothèses délivrant du placitaxel (TAXUS) [6], ou de l'éverolimus (XIENCE V) [7].

Cependant, des études histopathologiques [8] réalisées après autopsie de patients ayant reçu des endoprothèses Cypher ou TAXUS ont montré que la néo-endothélialisation pouvait être absente autour de certaines mailles métalliques au-delà de 12 mois, avec une corrélation entre la longueur des endoprothèses implantées, leur chevauchement et le nombre de mailles métalliques non endothélialisées [8]. En outre, dans certains cas, le néo-enthothélium était inflammatoire, en réaction au polymère qui sert de réservoir pour délivrer la drogue [9]. Ces deux éléments peuvent être une des explications du départ de la cascade agrégation plaquettaire-thrombose.

Les thromboses tardives (entre 1 mois et 1 an) ou très tardives (au-delà de 1 an) d'endoprothèse active ont probablement une origine multifactorielle. Trois facteurs majeurs, lorsqu'ils sont **associés,** peuvent expliquer la thrombose :
– l'absence d'endothélialisation d'une ou plusieurs mailles de l'endoprothèse ou un néo-endothélium non fonctionnel et inflammatoire,
– une perturbation du flux sanguin au niveau de la prothèse (secondaire à la longueur de la zone traitée et/ou une coudure et/ou une déformation et/ou un

déploiement incomplet de la prothèse et/ou encore une zone de bifurcation…),
– une inhibition de l'activité plaquettaire insuffisante (soit après arrêt des antiagrégants [10], soit inefficacité des posologies d'antiagrégant utilisées par exemple chez les diabétiques [11] ou du fait d'une pathologie inflammatoire ou prothrombotique intercurrente, ou à la suite d'une intervention chirurgicale ou d'un effort anormal).

COMBIEN DE TEMPS DOIT-ON MAINTENIR LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES APRES IMPLANTATION D'ENDOPROTHESES ACTIVES ?

1. – Patients avec lésions simples

>>> Pour les patients non diabétiques ayant une **maladie coronaire stable** traités par une seule endoprothèse active pour une lésion unique, d'une longueur inférieure à 20 mm, sur un vaisseau d'un diamètre compris entre 3,5 mm et 2,5 mm, sans image de thrombus, non ou peu calcifiée, sans branche de bifurcation et non ostiale, avec bon résultat angiographique, la durée minimale et suffisante de l'association aspirine-clopidogrel est :
– de 3 mois pour les endoprothèses CYPHER [4], ENDEAVOR [5],
– de 6 mois pour les endoprothèses TAXUS [6], XIENCE V [7].
Pour ces patients, les études randomisées avec un suivi bien contrôlé ont montré qu'au-delà de ces périodes le risque de thrombose tardive était minime, non significativement plus élevé que celui après implantation d'endoprothèses non actives [12, 13].

>>> Si le contexte clinique initial est un **syndrome coronarien aigu** avec critères de gravité, un traitement de 12 mois par l'association aspirine-clopidogrel est recommandé [14]. Cette préconisation n'est pas spécifique aux endoprothèses actives mais au traitement des syndromes coronariens aigus.

2. – Patients avec lésions "complexes"

Pour les patients traités soit pour des lésions longues, supérieures à 30 mm, nécessitant plusieurs endoprothèses se chauvauchant, soit pour des lésions de bifurcations, soit pour des resténoses intrastents, soit encore en phase aiguë d'infarctus du myocarde, et/ou diabétiques, et/ou pluritronculaires, un consensus d'experts se basant sur l'analyse des résultats de registres a conseillé le maintien de l'association aspirine-clopidogrel (75 mg/j) pendant 12 mois [15].

Au-delà de 12 mois, il est recommandé de maintenir au minimum un antiagrégant. Chez ces patients porteurs de lésions complexes, l'arrêt de l'aspirine et du clopidogrel en même temps est un facteur de risque majeur de thrombose aiguë (***fig. 1***).

Nous ne disposons pas de données suffisantes pour recommander l'association aspirine-clopidogrel au-delà d'un an. Il faut cependant rappeler que des thromboses tardives peuvent survenir sous la double association, en particulier chez les diabétiques [16].

TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE ET EVENEMENTS INTERCURRENTS

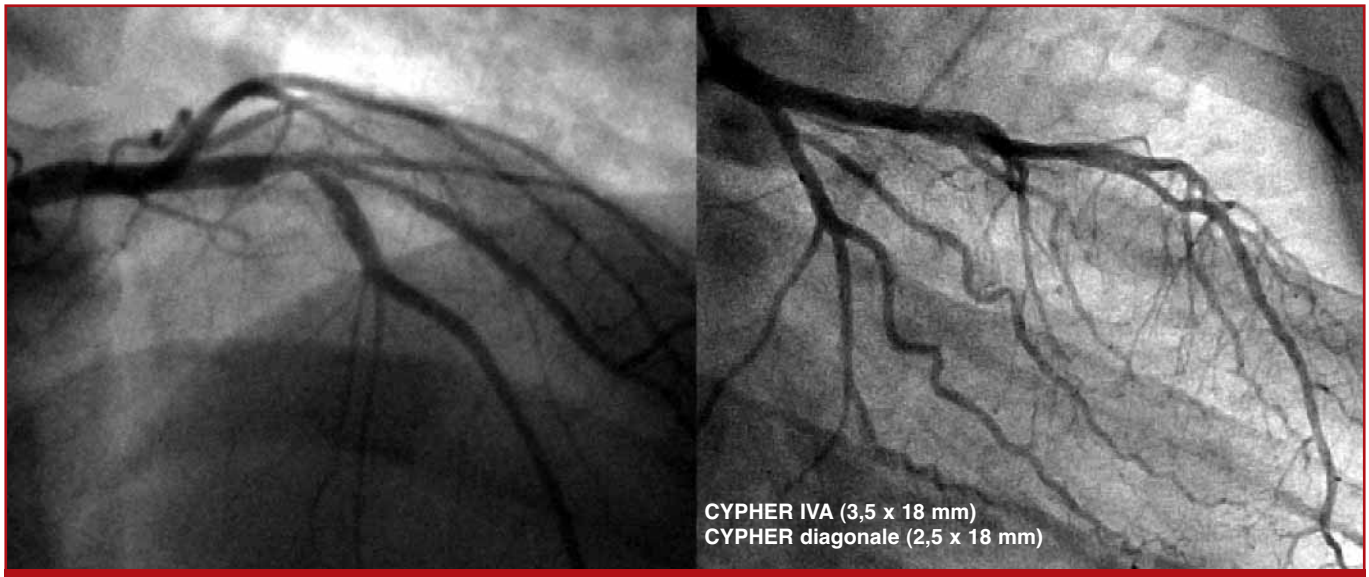
1. – Traitement antiplaquettaire

>>> **Avant de proposer l'implantation d'une endoprothèse active,** une attitude de précaution est recommandée [16]. Il faut s'assurer que le traitement par aspirine-clopidogrel pourra être envisagé avec un minimum d'événements indésirables. Un interrogatoire orienté exhaustif est indispensable : recherche d'un passé de pathologie à risque hémorragique, difficulté éventuelle d'adhérence à un traitement antiagrégant prolongé (pour des raisons de compréhension, financières ou du fait de la nécessité de déplacements fréquents…), éventualité d'une intervention chirurgicale dans un futur proche, pathologie prostatique chez les hommes de plus de 60 ans (dosage des PSA !), pathologie colique ou autres affections intercurrentes (inflammatoire, désordres sanguins, cancers actifs) pouvant être une cause d'hyperactivité plaquettaire. Rappelons qu'il s'agit là de critères d'exclusion dans les études randomisées ayant évalué les bénéfices des endoprothèses actives.

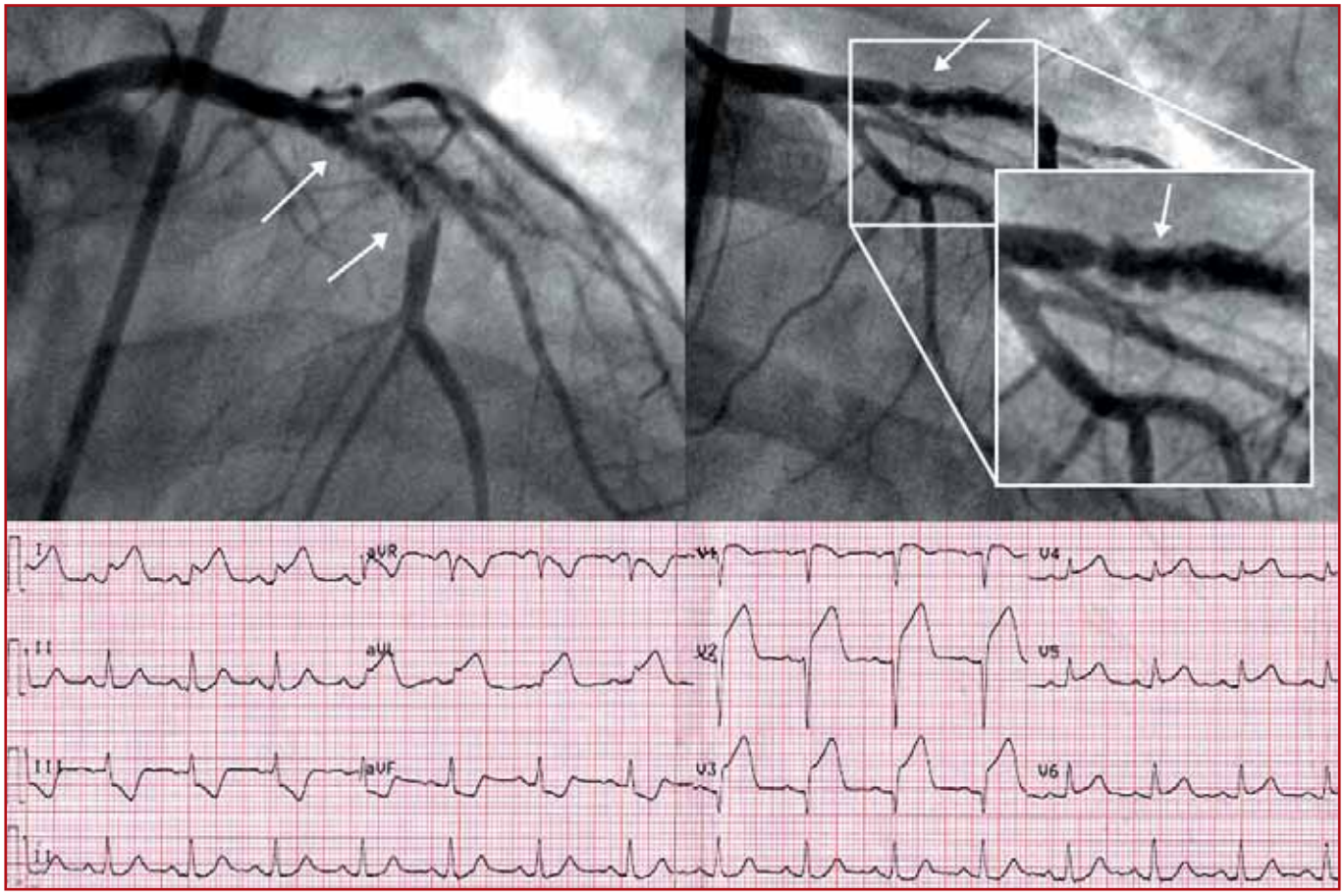
Cette attitude de précaution pourrait sembler restrictive pour une utilisation "élargie" des endoprothèses actives. Rappelons cependant la nécessité légale d'une information claire, compréhensive, avec trace écrite, concernant un risque connu et publié dans la littérature médicale, même s'il est considéré comme faible.

L'attitude de précaution est de rigueur avant de proposer d'élargir les indications d'angioplastie avec endoprothèses actives chez des patients présentant des lésions complexes, considérées comme des indications de revascularisation chirurgicale, qui vont nécessiter des reconstructions endoluminales avec plusieurs endoprothèses actives se chevauchant (lésions longues) ou déformées par les techniques utilisées (lésions de bifurcations) ou chez des diabétiques insulinodépendants ou des pluritronculaires. En cas de doute, mieux

Fig. 1 : *Femme de 32 ans. Facteur de risque : tabac+++. Avril 2003 : syndrome coronarien aigu. Sténose de la bifurcation IVA-diagonale traitée par deux endoprothèses CYPHER se chevauchant.*



Septembre 2005 (29 mois après implantation des deux endoprothèses CYPHER). Elle fume+++, est asymptomatique et stoppe l'aspirine (décision personnelle). 67 jours plus tard : infarctus antérieur fibrinolysé moins de 1 heure après le début des symptômes. La coronarographie à la 6e heure objective une image de dysplasie de la paroi, avec large thrombus.



vaut rediscuter l'implantation d'endoprothèses non actives ou les autres alternatives thérapeutiques.

>>> **Après implantation,** l'information des patients et des médecins référents doit être claire, compréhensible, en s'assurant qu'elle est bien comprise, avec une trace écrite. Cette information doit préciser : la durée minimale de l'association aspirine-clopidogrel, le risque d'un arrêt prématuré pendant cette période et la nécessité d'une concertation-coordination multidisciplinaire avant de décider d'interrompre cette association en raison d'un événement intercurrent imprévisible.

2. – Problèmes intercurrents imprévus

L'arrêt de l'association aspirine-clopidogrel au cours des premiers mois suivant l'implantation d'endoprothèses "actives" est associé à un risque de thrombose pouvant avoir des conséquences graves. Il doit donc être discuté en fonction des risques liés au saignement et du risque de thrombose [16].

>>> **Le risque lié au saignement est mineur,** comme par exemple au cours de soins dentaires quels qu'ils soient ; l'association aspirine-clopidogrel ne doit pas être interrompue pendant les délais recommandés [14].

>>> **Nécessité d'une endoscopie digestive :** la concertation entre médecin référent, cardiologue, gastro-entérologue et anesthésiste est indispensable ainsi qu'une explication claire au patient. Une endoscopie sans biopsie peut être réalisée sous antiagrégant plaquettaire. Si les données de ce premier examen font discuter une biopsie, elle sera différée et réalisée après arrêt des antiagrégants en fonction de l'évaluation du rapport nécessité/risque de thrombose qui sera analysé de façon collégiale et pluridisciplinaire.

>>> **Saignement digestif d'origine gastrique :** l'association ne doit pas être interrompue "a priori". Après endoscopie, deux options peuvent être discutées avec le gastro-entérologue : soit arrêt de l'aspirine et maintien du clopidogrel associé à un inhibiteur de la pompe à protons, soit maintien du clopidogrel et faible dose d'aspirine (75 mg) associés à une double dose d'oméprazole [18].

>>> **Nécessité d'une intervention chirurgicale :** les différentes stratégies thérapeutiques seront discutées en concertation étroite avec le chirurgien et l'anesthésiste en fonction de l'évaluation de la notion d'urgence, du risque de saignement et du risque de thrombose :

• ***Si l'intervention peut être différée*** (au-delà de 3 mois après implantation d'une endoprothèse CYPHER, ENDEAVOR, ou de 6 mois pour TAXUS et XIENCE V, il est préférable d'attendre ces délais avant d'intervenir après information claire du patient (***fig. 2***). Le clopidogrel pourra alors être interrompu et l'aspirine, si possible, maintenue. Si les deux antiagrégants doivent être impérativement arrêtés, il faut informer du risque de

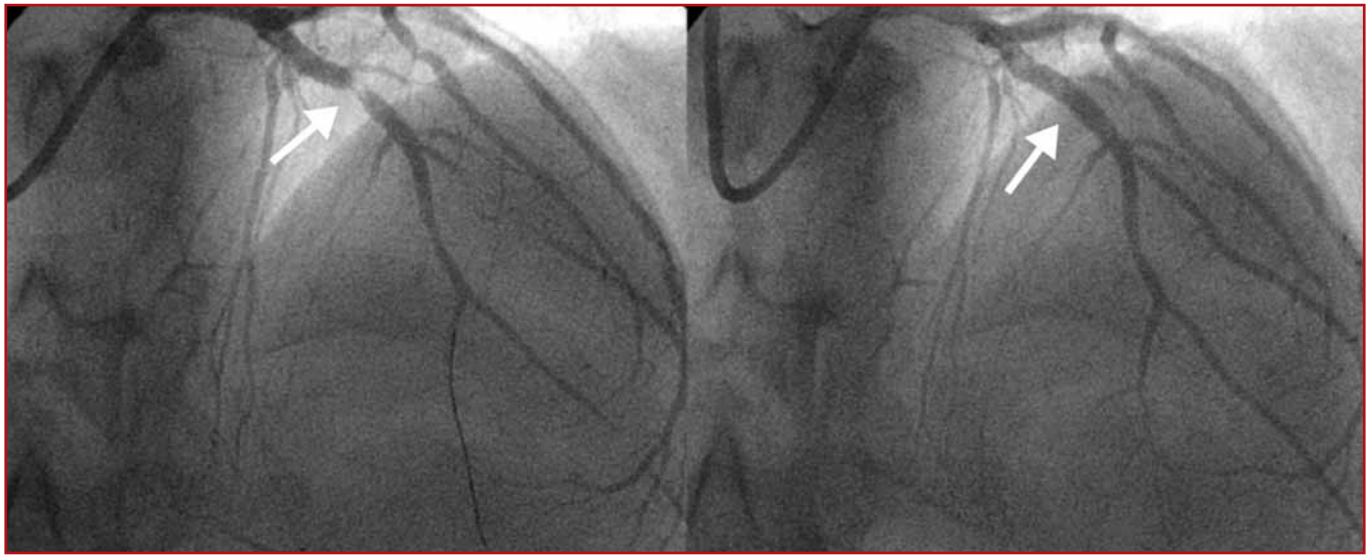


Fig. 2 : *Homme de 52 ans. Mai 2005, angor d'effort récent. Sténose courte de l'IVA moyenne traitée par implantation d'une endoprothèse TAXUS au décours de la coronarographie. Traitement par clopidogrel + aspirine. Août 2005 (3e mois) : hématurie sévère, hématocrite : 8 g/L. Diagnostic : tumeur probablement cancéreuse de la vessie. Décision : transfusion, surveillance de l'hématocrite, information claire et écrite : attendre au-delà du 6e mois. Décembre 2005 : arrêt du clopidogrel et de l'aspirine ; chirurgie urologique 6 jours plus tard et reprise de l'aspririne en postopératoire (J2). Suites simples.*

thrombose. Les interventions "de confort" nécessitant l'arrêt des antiagrégants doivent être différées au-delà de 1 an.

• ***L'intervention ne peut être différée mais peut être réalisée sous l'association d'antiagrégants plaquettaires avec un risque lié au saignement considéré comme acceptable :*** elle est réalisée après information claire du patient concernant ce risque de saignement versus les risques de thrombose liés à l'arrêt des antiagrégants.

• ***L'intervention ne peut être différée et impose l'arrêt du clopidogrel :*** l'information du patient doit faire état des possibles risques liés à la thrombose de l'endoprothèse en fonction du vaisseau traité et de la complexité des lésions traitées. Il est souhaitable d'interrompre le clopidogrel pour une période minimale (5 jours avant l'intervention et reprise le plus tôt possible en postopératoire en maintenant l'aspirine). Aucune alternative thérapeutique substitutive n'a démontré un effet protecteur.

• ***L'intervention ne peut être différée et impose l'arrêt du clopidogrel et de l'aspirine (neurochirurgie, chirurgie urologique lourde ou viscérale délabrante) :*** le patient doit être clairement informé et, après concertation, la période d'arrêt des deux antiplaquettaires doit être la plus courte possible (5 à 7 jours avant la chirurgie et reprise le plus rapidement possible en postopératoire). Une interruption plus longue augmente les risques de thromboses qui surviennent le plus souvent entre 7 et 10 jours après l'arrêt des deux antiagrégants.

CONCLUSION

Les endoprothèses actives représentent un progrès majeur dans la prévention de la resténose. Compte tenu du retard des processus de néo-endothélialisation des mailles de la prothèse, une double antiagrégation plaquettaire par l'association aspirine-clopidogrel est nécessaire jusqu'à ce que l'endothélialisation de toutes les mailles métalliques soit complète.

En respectant les indications recommandées pour l'utilisation pour ce type d'endoprothèses actives, la double association pendant une période de 3 à 6 mois en fonction du type d'endoprothèse utilisée est suffisante. Il est impératif de s'assurer avant l'implantation que cette association sera possible et sans risque.

Avant d'élargir les indications d'utilisation d'endoprothèses actives pour traiter des lésions complexes nécessitant plusieurs endoprothèses se chevauchant, une déformation des structures des prothèses ou pour traiter des lésions diffuses et multiples chez des diabétiques, une attitude de précaution est indispensable, prenant en considération les incertitudes concernant la durée de l'association aspirine-clopidogrel et les risques liés à une interruption.

Pour certaines lésions complexes traitées avec endoprothèse CYPHER ou TAXUS, nous ne savons pas si le processus de néo-endothélialisation est simplement retardé ou absent. La recommandation de 12 mois d'association clopidogrel + faible dose d'aspirine est empirique. Des accidents peuvent survenir au-delà mais nous n'avons pas d'argument pour proposer de prolonger cette association qui majore le risque de saignement.

Une information claire et précise est toujours indispensable et l'arrêt des antiagrégants doit toujours faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire coordonnée. ■

POINTS FORTS

- **Les endoprothèses actives représentent un progrès majeur dans la prévention de la resténose.**
- **Une double antiagrégation plaquettaire par l'association aspirine-clopidogrel est nécessaire jusqu'à ce que l'endothélialisation de toutes les mailles métalliques soit complète.**
- **La double association pendant une période de 3 à 6 mois en fonction du type d'endoprothèse utilisée est suffisante.**
- **Il est impératif de s'assurer avant l'implantation que cette association sera possible et sans risque.**
- **Avant d'élargir les indications d'utilisation d'endoprothèses actives, une attitude de précaution est indispensable, prenant en considération les incertitudes concernant la durée de l'association aspirine-clopidogrel et les risques liés à une interruption.**
- **Une information claire et précise est toujours indispensable et l'arrêt des antiagrégants doit toujours faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire coordonnée.**

Bibliographie

1. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P *et al*. Double blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation,* 2000 ; 102 : 624-9.

2. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK *et al*. Stent thrombosis in the modern era : a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 2001 ; 103 : 1967-71.

3. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS *et al*. Beyond restenosis : five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation*, 2004 ; 110 : 1226-30.

4. Moses JW, Leon MB, Popma JJ *et al*. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med,* 2003 ; 349 : 1 315-23.

5. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ *et al*. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions : clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation,* 2006 ; 114 : 798-806.

6. Stone GW, Ellis SG, Cox DA *et al*. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004 ; 350 : 221-31.

7. Serruys PW, Ruygroz P, Neuzer J *et al*. *EuroIntervention,* 2006 ; 2 : 286-94.

8. Joner M, Finn AV, Farb A *et al*. Pathology of drug-eluting stents in humans : delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 48 : 193-202.

9. Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J *et al*. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation,* 2005 ; 112 : 270-8.

10. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E *et al*. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005 ; 293 : 2 126-30.

11. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B *et al*. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance Ddose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease : results of the optimizing antiplatelet therapy in diabetes mellitus (OPTIMUS) Study. *Circulation*, 2007 ; 115 ; 708-16.

12. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med,* 2007 ; 356 : 1 020-9.

13. Stone GW, Moses JW, Ellis SG. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med,* 2007 ; 356 : 998-1 008.

14. Silber S, Albertsson P, Aviles FF *et al*. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J,* 2005 ; 26 : 804-47.

15. Grines CL, Bonow RO, Casey DE *et al*. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents : a science advisory rrom the american dental association, with representation From the American College of Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Physicians. *Circulation,* 2007 ; 115 ; 813-8.

16. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N *et al*. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *European Heart Journal*, 2007 ; 28, 26-32.

17. Marco J. DES : promisses and precautionary attitude. *EuroIntervention*, 2006 ; 2: 15-7.

18. Chan FK, Ching JY, Hung VW *et al*. Clopidogrel versus aspirin and esoneprozole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med,* 2005 ; 352 : 238-44.