Risques de l'interruption prématurée des antiplaquettaires et alternatives thérapeutiques après prothèse endocoronaire

Risk of premature interruption of aspirin clopidogrel combination after coronary endoprothesis

J-Ph Metzger

Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris.

Mots clés

- ♦ Stents nus
- ♦ Stents à élution
- ♦ Aspirin clopidogrel
- Thrombose aiguë de stent

Résumé

La cardiologie interventionnelle est aujourd'hui une alternative crédible au pontage coronaire dans le traitement de l'ischémie myocardique. Cette réalité est liée à l'apparition des prothèses endocoronaires ou stents. Le stent a fait disparaître l'occlusion aigué perprocédure et son corollaire le *stand-by* chirurgical. Il a réduit à moins de 5 % l'incidence de la resténose, phénomène présent dans la moitié des cas avec angioplastie au ballon, en s'opposant au retour élastique du vaisseau et à la prolifération des cellules musculaires lisses de la média. Les endoprothèses « actives » libèrent un antimitotique localement, selon une cinétique programmée assurant une cicatrisation de l'artère optimale bien que décalée dans le temps. De telles prothèses nécessitent un traitement anti-agrégant mixte par association aspirine-clopidogrel durant un an afin de les protéger du risque d'occlusion aiguë. Si au cours de cette période, surviennent une indication chirurgicale ou la nécessité d'une exploration invasive, les risques ischémiques coronaires et hémorragiques doivent être mis en balance, car l'arrêt du traitement anti-agrégant se trouve être la cause prépondérante d'occlusion du stent. À côté de ce facteur, on retiendra également les lésions ostiales de bifurcation, les sténoses longues sur artères inférieures à 3 millimètres, le contexte de syndrome coronaire aigu et le terrain diabétique ou insuffisant rénal qui favorisent le risque d'occlusion du stent. Quant au risque hémorragique, il est majeur pour la chirurgie vasculaire urologique ou neurochirurgicale, moyen pour la chirurgie thoracique, orthopédique ou abdominale, minime pour la chirurgie superficielle.

La décision d'interrompre ou d'alléger le traitement anti-agrégant plaquettaire est affaire de cas particulier. En cas de risque hémorragique majeur, il peut être impossible de ne pas arrêter la thérapeutique bimédicamenteuse. Si le risque est moindre, la chirurgie sera réalisée sous aspirine seule. En cas de risque minime, le geste sera effectué sous l'association anti-plaquettaire. Dans chaque cas particulier, la concertation entre chirurgien et cardiologue est le garant de la meilleure stratégie à adopter.

Keywords

- Bare stents
- Drug eluting stents
- ♦ Aspirin
- Acute stents thrombosis

Abstract

Interventional cardiology is at the moment a reliable alternative to the coronary bypass in the treatment of myocardial ischemia. Due to the coronary stenting the emergency surgical bypass has disappeared during interventional procedures and the rate of the coronary restenosis is more three times lower than the level observed with balloon angioplasty.

Drug eluting stents induces a better healing of the coronary artery. But the use of both Clopidogrel and Aspirin is required one year or at least 6 months. If during that period a surgical intervention or an invasive exploration are indicated, ischemic and bleeding risks are to be compared. The main risk factor of stent acute closure reside in stopping the antiplatelet agents. Bleeding risk is at the utmost in vascular surgery and urology, decreases with thoracic, orthopedic and abdominal surgery, and is minimal for superficial interventions.

Stopping or decreasing the antiplatelet agents has to be submitted to discussion in each case. If the bleeding risk turns to be important the treatment should be stopped. In case of a less important risk the intervention should be performed with Aspirin alone. In each particular case discussion between surgeon and cardiologist is required to obtain the best medical strategy.

Les thérapeutiques interventionnelles percutanées occupent aujourd'hui une place éminente dans la prise en charge de l'ischémie myocardique. L'introduction des endoprothèses coronaires « actives », stents capables de libérer une drogue antimitotique selon une cinétique et une durée programmées, constitue depuis 10 ans un progrès décisif. Grâce au stent « actif », il est devenu possible pour ces thérapeutiques de concurrencer la chirurgie de pontage dans les indications dont

elle avait jusqu'ici l'apanage, sténose du tronc commun, sténoses longues des artères coronaires de petit calibre, occlusion chronique, terrain diabétique.

Cependant, du fait même de leur mode d'action, ces stents « actifs » ralentissent le processus d'endothélisation de la prothèse. D'où un risque de thrombose tardive du stent, et donc la nécessité d'un traitement anti-agrégant prolongé faisant appel pendant au moins un an à l'association aspirine-

Correspondance:

Professeur Jean-Philippe Metzger Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris. jean-philippe.metzger@psl.aphp.fr

Disponible en ligne sur www.bium.univ-paris5.fr/acad-chirurgie 1634-0647 - © 2011 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.

clopidogrel. Que surgisse durant cette période une indication opératoire ou la nécessité d'une exploration invasive, et le dilemme entre risque hémorragique et risque thrombotique de l'endoprothèse coronaire ne peut être évité. Il s'agit là d'un véritable problème de Santé publique du fait des 190 000 stents annuels implantés en France au cours des trois dernières années, dont environ 50 % de stents « actifs ».

Apport des endoprothèses coronaires

L'introduction des endoprothèses coronaires en routine depuis 1992 est liée à la capacité de ce dispositif médical implantable de résoudre les déficiences de l'angioplastie au ballon : l'une immédiate perinterventionelle, l'occlusion coronaire aiguë ; l'autre décalée de quelques mois, la re-sténose.

L'endoprothèse est en mesure de prévenir la dissection coronaire occlusive par le stenting direct, la sténose athéromateuse étant traitée par pénétration in situ du ballon recouvert du stent. Celui-ci constitue également le meilleur traitement d'une éventuelle dissection survenant accidentellement en cours d'angioplastie soit par l'inflation d'un ballon soit du fait du cathétérisme. L'endoprothèse coronaire confère ainsi à la pratique de l'angioplastie un caractère de prédictibilité qui lui faisait défaut auparavant. Elle rend caduque le *stand-by* chirurgical jusqu'alors nécessaire.

Quant à la re-sténose, responsable dans 40 à 50 % des cas d'un nouvel obstacle au débit coronaire se formant en l'espace de 3 à 4 mois, l'endoprothèse coronaire a maîtrisé les deux mécanismes : le retour élastique avec le stent « nu » (abaissant à environ 20 % le taux de resténose) et la prolifération musculaire lisse avec le stent à libération d'antimitotique (réduisant ce chiffre à moins de 5 %).

Sécurité du geste, pérennité du résultat, le recours à l'endoprothèse devenait incontournable, une fois vaincu le risque de thrombose aiguë dans les heures suivant l'implantation grâce à l'association des deux anti-agrégants.

Progrès techniques et risques de l'endoprothèse coronaire

Les stents « nus » de dernière génération voient leurs caractéristiques mécaniques encore améliorées par le recours à l'alliage cobalt-chrome autorisant des mailles plus fines sans réduction de la force radiaire ainsi qu'une excellente flexibilité et conformabilité. Le design d'épaulement court, assurant un bas profil au dispositif, permet l'accès à des lésions distales, en particulier chez le diabétique.

Les stents à libération de drogue comportent trois composantes : la plate-forme à structure tubulaire ou cellulaire, le polymère, régissant la cinétique de largage de la drogue, et la nature de la drogue libérée (sirolimus et ses variantes, paclitaxel). Les progrès mécaniques concernent la réduction de la masse du corps étranger représenté par l'endoprothèse, la somme de l'épaisseur barreau-polymère diminuant de 153 microns pour le Cypher, stent de première génération, à 88 microns pour le Xience V. La cinétique de libération de la drogue couvre l'ensemble des séquences de cicatrisation (déposition de plaquettes, recrutement des leucocytes, prolifération des cellules musculaires lisses de la média, déposition de la matrice fibreuse). La durée de libération du produit actif va de 20 jours avec le stent Endeavor, 30 jours avec le Taxus, 90 jours avec le Cypher et jusqu'à 120 jours avec le Xience V.

Le risque théorique du retard de cicatrisation du stent « actif » trouve confirmation par l'observation du non recouvrement par l'endothélium des barreaux, tant par l'endoscopie que par les données anatomo-pathologiques. Le stent demeure alors un corps étranger intravasculaire appelant la thrombose. Cette thrombose, décalée de plusieurs mois, est un évènement grave grevée d'une mortalité de 15 à 20 % en

l'absence de désobstruction rapide. Son incidence d'environ 0,6 % par an ne semble cependant pas, d'après les dernières méta-analyses, différencier stents « nus » et stents « actifs ».

Risques de l'arrêt des anti-agrégants

Les Recommandations Européennes de 2007 préconisent, après implantation d'une endoprothèse coronaire. L'administration de 75 à 100 mg d'aspirine, d'une dose de charge de 300 mg de clopidogrel puis de 75 mg quotidien de ce dérivé durant un mois pour les stents « nus », un an pour les stents « actifs ». Des études évaluent actuellement (Optidual, Artic) le rapport bénéfice-risque d'une poursuite au-delà de ce délai de cette bithérapie. De nouveaux anti-agrégants, le prasugrel et le ticagrelor, semblent améliorer le rapport risqueefficacité, en particulier dans les syndromes coronaires aigus. Le respect de ces recommandations conduit à identifier progressivement un nouveau risque, celui de l'arrêt des antiagrégants. Ce risque est d'abord observé après interruption de la monothérapie à l'aspirine chez le coronarien traité par stent. Il est ensuite constaté en cas d'arrêt d'un des deux anti-agrégants dans l'étude CURE (1) chez des patients traités par stent ou au décours d'un syndrome coronaire aigu. Mais c'est l'étude publiée par lakovou et al., en 2005 (2) qui a alerté la communauté cardiologique. L'analyse statistique multivariée a démontré, en effet, que la première cause de thrombose du stent était la discontinuité prématurée du traitement anti-agrégant. Une étude de Collet et al., a précisé que la brièveté du délai entre l'implantation du stent et la modification de ce traitement était un facteur indépendant de l'occlusion du stent (3).

Thérapeutiques alternatives au traitement antiagrégant

L'étude REGINA (4) (Registre sur la gestion de l'interruption des antiagrégants plaquettaires oraux chez le coronarien) s'est proposée d'explorer la stratégie adoptée dans la pratique. Elle fait apparaître une prépondérance du recours aux héparines de bas poids moléculaire comparativement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elle met surtout en évidence une tendance dans l'ensemble des spécialités médicales à surestimer le risque hémorragique et l'incidence des situations impliquant un arrêt total des anti-agrégants.

La pratique clinique de routine manque de données scientifiques sur lesquelles s'appuyer concernant les thérapeutiques de substitution, tant dans l'angor stable que dans la prévention de la thrombose du stent. Ces thérapeutiques n'ont jamais été évaluées. Elles-mêmes exposent à des risques hémorragiques potentiels et conduisent à décaler dans le temps la reprise d'un traitement anti-agrégant à l'efficacité démontrée.

Comparaison des risques hémorragiques et thrombotiques

Cette comparaison s'impose dans la perspective d'une intervention chirurgicale ainsi que d'une exploration invasive dans le contexte d'une endoprothèse coronaire.

Le risque hémorragique est faible en cas de chirurgie superficielle ou d'interventions endoscopiques. Il est modéré pour la chirurgie orthopédique, la chirurgie intrapéritonéale ou intrathoracique. L'appréciation d'un risque élevé n'est pas univoque. De l'avis du milieu anesthésiste, il est le fait de la chirurgie aortique et vasculaire périphérique, de toutes les situations d'urgence comme des interventions prolongées avec pertes sanguines élevées. Pour celui de l'hémostase, les risques élevés intéressent l'oncologie, la neurochirurgie, la chirurgie du petit bassin, la biopsie rénale.

L'évaluation du risque de thrombose du stent est plus réglée. Ce risque dépend d'abord de la séquence chronologique. Il est élevé durant le premier mois pour le stent « nu », la première année pour le stent « actif ». Au-delà de ces délais, la thrombose sera favorisée par des facteurs additionnels tenant à l'indication du stent (syndrome coronaire aigu), au patient (diabète, âge, insuffisance rénale, altération de la fonction ventriculaire) et aux données de l'anatomie coronaire (stent de plus de 30 mm, d'un diamètre inférieur à 3 mm, lésions ostiales ou de bifurcation, expansion sub-optimale). Outre le risque d'occlusion du stent, les complications ischémiques font intervenir la revascularisation incomplète et le nombre de localisations d'athérothrombose.

Ligne de conduite pratique

L'intégration des risques ischémiques et hémorragiques est le fait de chaque cas particulier. Il peut être schématisé en partant du risque hémorragique. Si celui-ci est majeur, le traitement bi-agrégant sera interrompu 5 jours avant la chirurgie quelle que soit la probabilité de thrombose du stent. Si le risque hémorragique est intermédiaire, quel que soit le risque ischémique interrompre le clopidogrel 5 jours auparavant et intervenir sous aspirine seule.

Si le risque hémorragique est mineur, maintenir les deux antiagrégants, sauf si le risque de thrombose du stent est mineur, où l'on intervient sous aspirine seul. En dehors de l'extrême urgence, il convient de respecter en pratique la règle des six semaines quelle que soit la nature des endoprothèses. La bithérapie ne sera pas arrêtée systématiquement et complètement, la majorité des actes invasifs pouvant se faire sous aspirine à faible dose. Si l'arrêt ne peut être évité, il sera court (5 jours). Une reprise rapide, avec une dose de charge des deux anti-agrégants sera préconisée, afin d'éviter l'inertie d'action de l'aspirine et du clopidogrel à faibles doses. Faute de preuves scientifiques, il n'y aura pas de traitement de substitution.

Conclusion

Il est indispensable d'améliorer les recommandations et l'information des médecins pour préserver les patients porteurs de stents de risques évitables. Si l'appréciation du risque ischémique est bien établie, il est nécessaire d'améliorer l'évaluation du risque hémorragique. Chaque patient constitue un cas particulier, et la bonne décision suppose un dialogue direct entre chirurgien et anesthésiste, cardiologue interventionnel, voire spécialiste de l'hémostase. Il est probable que la connaissance de la problématique coronaire par le praticien non cardiologue améliore la prise en charge de ces patients.

Références

- Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. Circulation 2002; 106: 1622-6.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 2005; 293: 2126-30.
- Marret E, Collet JP, Albaladejo P, Montalescot G. Thrombosis after implantation of drug-eluting stents. JAMA 2006; 295: 36; author reply 36.
- Collet JP, Aout M, Alantar A, Coriat P, Napoléon B, et al. Real-life management of dual antiplatelet therapy interruption: the RE-GINA survey. Arch Cardiovasc Dis 2009; 102: 697-710.