

## Compte rendu du Second Belgian Congress on Acute Cardiac Care. Partie 2

# Nouvelles perspectives dans la thrombose de stent et les antithrombotiques

Sofie Gevaert

Le 11 juin, le (BIWAC) organisait son deuxième congrès. Ce dernier a rassemblé plus de 200 cardiologues, quelques médecins urgentistes, intensivistes et infirmiers.

Trois sujets ont été traités: le choc cardiogénique; la thrombose de stent + les nouveaux anticoagulants; la mort subite.

Chaque sujet était introduit par un cas issu de la pratique quotidienne et présenté par des membres du groupe de travail. La première partie a fait rapport du volet 'State of the art lecture: Cardiogenic shock' (*Journal Cardiol*, 2010, 22 (5), 253-257). La deuxième partie se penche sur les chapitres 'Stent Thrombosis, from genes to practice' et 'New antithrombotics, less thrombus, less bleeding?'

Le Dr Wijns, cardiologue interventionnel de la clinique O.L.Vrouwziekenhuis d'Alost, actif au niveau européen en tant que président d'EuroPCR et président des 'Guidelines on revascularisation' récemment publiées par l'European Society of Cardiology, a commencé par la bonne nouvelle: l'incidence de la thrombose de stent a considérablement diminué, soit de 24 % au début des années 90 (avant l'arrivée de la ticlopidine) à environ 0,5 % aujourd'hui.<sup>1</sup>

Il a illustré la distinction entre thrombose de stent précoce (< 1 mois; aiguë:

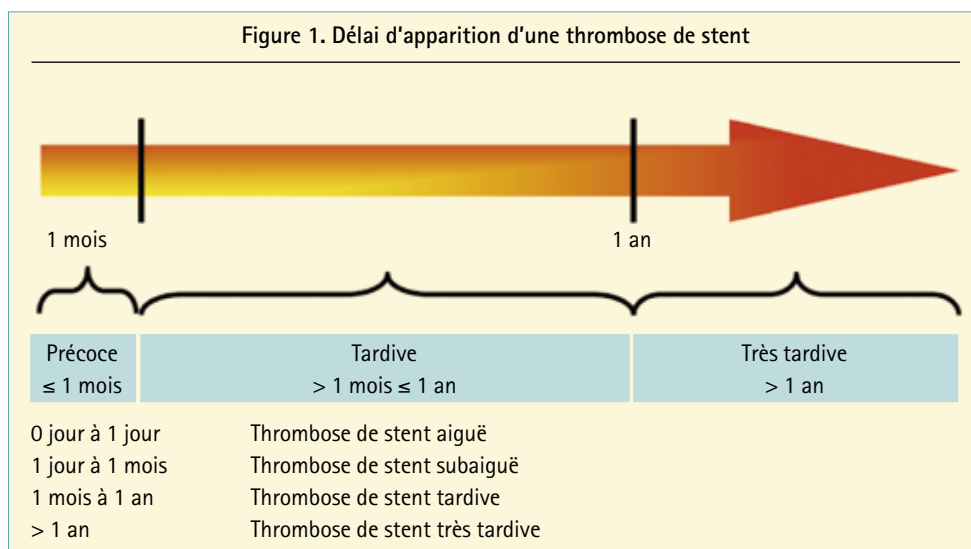
< 1 jour et subaiguë: > 1 jour-1 mois), tardive (> 1 mois, < 12 mois) et très tardive (> 12 mois). La thrombose de stent très précoce est essentiellement liée à la procédure, les principaux facteurs de risque étant: des dissections résiduelles, une expansion inadéquate du stent ou l'usage excessif de matériel de stent. Plus la coronaropathie est aiguë, plus le risque de thrombose de stent précoce est grand. Une réponse réduite au traitement antiplaquettaire constitue une autre cause importante de thrombose de stent précoce, tant avec les stents métalliques nus (BMS) qu'avec les stents à élution médicamenteuse (DES).

**S. Gevaert**  
UZ Gent  
Hartcentrum

**Correspondance**  
Dr. S. Gevaert  
UZ Gent  
Hartcentrum  
De Pintelaan 185  
9000 Gent

*La relation entre inhibition plaquettaire diminuée et événements thrombotiques accrus est irréfutable.*

Figure 1. Délai d'apparition d'une thrombose de stent



Les thromboses de stent tardives et très tardives sont heureusement très rares ('it's rare but it's there', environ 0,4 % par an) et sont plus fréquentes avec les DES.<sup>2</sup> Cela ne s'est pas traduit par une mortalité plus élevée avec les DES.<sup>3</sup>

Pour prévenir une thrombose de stent, il faut d'une part assurer un contrôle optimal des facteurs de risque (surtout du diabète) et d'autre part optimiser le traitement médical. Nous voulons par ailleurs aussi savoir pendant combien de temps le double traitement antiplaquettaire est nécessaire.

La relation entre inhibition plaquettaire diminuée et événements thrombotiques accrus est irréfutable.<sup>4</sup> Le contrôle systématique de l'inhibition plaquettaire ou l'examen génétique à la recherche de la variante CYP2C19 (chez les patients présentant cette variante, l'inhibition plaquettaire est réduite sous clopidogrel) n'a de sens que si l'on peut y associer une intervention thérapeutique factuelle (evidence-based). Diverses études analysent actuellement ce point en profondeur.

Le Dr Wijns ne s'est pas montré très impressionné par les résultats de l'étude CURRENT-OASIS VII, dans laquelle une double dose de clopidogrel était donnée aux patients pendant les 7 premiers jours après un syndrome coronarien aigu (ASC) (avec et sans revascularisation);

dans un sous-groupe non préspecifié de patients avec PCI, il y a eu une réduction significative du risque de thrombose de stent (42 % de réduction du risque relatif,  $p = 0,001$ ).<sup>5</sup> Le prasugrel, un nouvel inhibiteur du P2Y12, a démontré une prévention plus efficace de la thrombose de stent dans l'étude TRITON-TIMI 38 (58 % de réduction du risque relatif,  $p < 0,001$ ) au détriment d'un plus grand nombre d'hémorragies majeures.<sup>6</sup> Une sous-analyse de cette étude a révélé que les porteurs d'un allèle variant du CYP2C19 avaient plus de thromboses de stents sous clopidogrel que sous prasugrel.<sup>7</sup> Le Dr Wijns a dès lors positionné le prasugrel pour les patients à faible risque hémorragique et haut risque ischémique. Le clopidogrel demeure le premier choix pour les patients à faible risque ischémique. La question reste de savoir quel est le meilleur inhibiteur plaquettaire pour les patients à haut risque ischémique + haut risque hémorragique. Le Dr Wijns suppose qu'un test d'agrégation plaquettaire et/ou un dépistage génétique nous guideront à l'avenir dans ce choix.

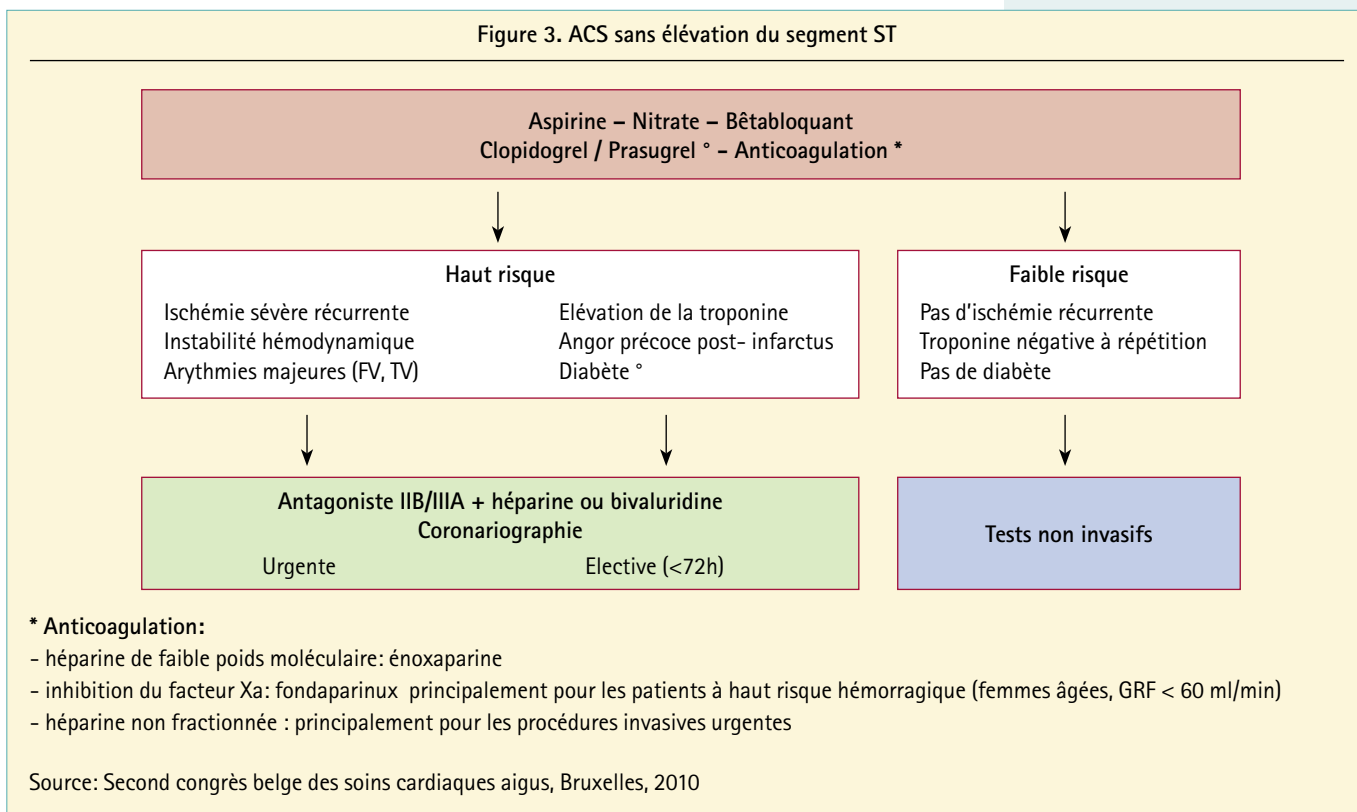
Pour ce qui est de la durée optimale du double traitement antiplaquettaire, le Dr Wijns a été clair: 'Nous ne disposons pour le moment d'aucune donnée probante justifiant la prolongation du double traitement antiplaquettaire au-delà d'un an.' Il existe en outre une série de contre-arguments, comme le coût

*La question reste de savoir quel est le meilleur inhibiteur plaquettaire pour les patients à haut risque ischémique + haut risque hémorragique.*

Figure 2. Quels inhibiteurs du P2Y12 en 2010?

Risque ischémique	Haut risque STEMI Diabète NSTEMI ACCSS à haut risque (Tn + et/ou modifications du ST) Événement récurrent sous clopidogrel	Faible risque Pas de modifications du ST Pas d'élévation de la troponine  (Patients non inclus dans TRI-TON/PLATO)
Risque hémorragique	Thrombose de stent	
Haut risque AVC/AIT antérieur Age > 75 ans Poids < 60 kg Anticoagulation orale chronique	???	Clopidogrel  ± Test d'agrégation plaquettaire et/ou dépistage génétique
Faible risque Pas d'AVC/AIT antérieur Âge < 75 ans Poids > 60 kg Pas d'anticoagulation orale chronique	Prasugrel  ± Test d'agrégation plaquettaire et/ou dépistage génétique	Clopidogrel  ± Test d'agrégation plaquettaire et/ou dépistage génétique

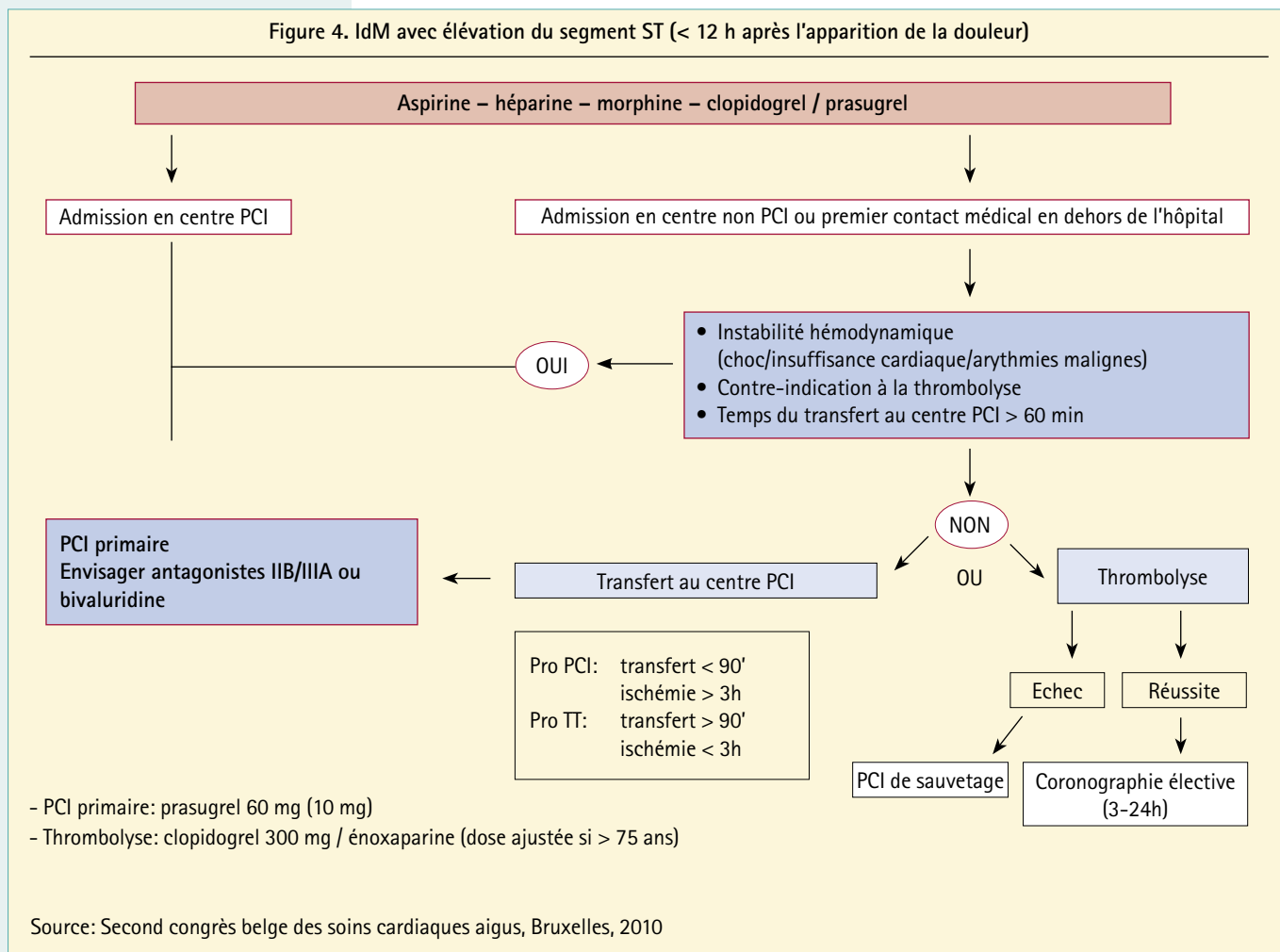
Figure 3. ACS sans élévation du segment ST



élevé et le surplus d'hémorragies. Des études actuellement en cours, comme la DES US DAPT (N = 20 165, résultats

attendus en 2014), y apporteront une réponse à l'avenir, et les résultats de quelques études de plus petite envergure

Figure 4. IdM avec élévation du segment ST (< 12 h après l'apparition de la douleur)



*Pour ce qui est de la durée optimale du double traitement antiplaquettaire, le Dr Wijns a été clair: 'Nous ne disposons pour le moment d'aucune donnée probante justifiant la prolongation du double traitement antiplaquettaire au-delà d'un an.'*

sont également attendus d'ici la fin de l'année 2010.

Le Dr Wijns a conclu sur quelques perspectives d'avenir: des études pathophysiologiques de thromboses de stents très tardives ont montré une réaction d'hypersensibilité tardive. Nous devons donc viser une meilleure biocompatibilité des stents: 'Le stent du futur est-il fully bio-érodable?'

### New antithrombotics: less thrombus, less bleeding?

Le Pr Dr Neumann, chef de service du Herzzentrum Bad Krözingen (Allemagne), a tenté de nous aider dans le choix d'inhibiteurs du P2Y12, d'antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIB/IIIA et d'alternatives à l'héparine pour le traitement de l'ACS.

### Antagonistes du P2Y12

Le Pr Dr Neumann s'est encore attardé davantage sur l'étude TRITON-TIMI 38 et a illustré, sur la base de sous-analyses, que le prasugrel est un bon choix pour les patients avec ACS traités par PCI, à l'exception des patients ayant des antécédents d'AVC, un groupe de patients chez qui le prasugrel doit certainement être évité. Le bénéfice du prasugrel a été nettement démontré dans deux sous-groupes de patients, à savoir les patients diabétiques et les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, et ce sans augmentation significative des hémorragies. Pour les patients âgés de plus de 75 ans et pesant moins de 60 kg, il n'y avait plus d'avantage du prasugrel sur le clopidogrel. Il a ensuite abordé un deuxième nouveau venu: le ticagrelor, un inhibi-

teur direct du P2Y12. L'étude PLATO a comparé le ticagrelor au clopidogrel chez des patients avec ACS: le traitement par ticagrelor a résulté en une diminution significative du critère d'évaluation combiné de décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC sans augmentation des hémorragies majeures, mais avec davantage de saignements spontanés, dont surtout des hémorragies intracrâniennes fatales.<sup>8</sup>

### Antagonistes des récepteurs IIb/IIIa

Quelque peu provocateur, le Pr Dr Neumann a débuté par la question: 'Do we still need them?' avant de citer une série d'études récentes et moins récentes (ISAR REACT II, Early ACS, BRAVE III, HORIZONS) pour démontrer que les patients à haut risque bénéficient encore sans aucun doute de l'administration d'antagonistes des récepteurs IIb/IIIa.

### Alternatives à l'héparine

Un troisième chapitre s'est ensuite ouvert sur les alternatives à l'héparine, avec notamment les HBPM, le fondaparinux et la bivalirudine. Les études n'ont pas pu démontrer la supériorité des HBPM sur l'héparine non fractionnée traditionnelle. L'étude OASIS V s'est penchée sur l'utilisation de fondaparinux liée à une importante diminution de l'hémorragie et à une diminution associée de la mortalité. Le Pr Dr Neumann a toutefois souligné le risque non négligeable de 'wire-thrombosis' chez les patients traités par fondaparinux, qui serait pris en charge, avant la procédure, par l'administration d'héparine non fractionnée, mais cela n'a été démontré que dans un petit groupe de patients (155) et doit donc être interprété avec une certaine réserve. Une troisième alternative à l'héparine concerne la bivalirudine, un inhibiteur direct de la thrombine. Dans les études ACUITY-PCI (patients atteints de NSTEMI) et HORIZONS AMI (patients atteints de STEMI), il y a eu significativement

moins d'hémorragies chez les patients du groupe bivalirudine que dans le groupe recevant la combinaison héparine ou énoxaparine + antagonistes de la Gp IIb/IIIa; dans l'étude HORIZONS AMI (bivalirudine comparée à la combinaison héparine + antagonistes de la Gp IIb/IIIa), cela s'est en outre accompagné d'une réduction de la mortalité à 30 jours. Sur la base de ces études, la préférence du Pr Dr Neuman va dès lors à l'utilisation de la bivalirudine comme anticoagulant chez les patients atteints de STEMI.

Le Pr Dr Claeys, cardiologue interventionnel à l'UZA et coorganisateur du congrès, a clôturé le programme de la matinée par une version actualisée du 'flowchart pour syndromes coronariens aigus', que vous pouvez également retrouver sur [www.biwac.be](http://www.biwac.be). ■

### Références

- 1 Moreno, R., Fernandez C., Hernandez R., Alfonso F., Angiolillo, D.J., Sabaté, M. et al. Drug-eluting stent thrombosis. Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45, 954-959.
- 2 Bavy, A., Bhatt, D.L. Appropriate use of drug-eluting stents: balancing the reduction in restenosis with the concern of late thrombosis. *Lancet*, 2008, 371, 2134-2143.
- 3 Stettler, C., Wandel, S., Allemann, S., Kastrati, A., Morice, M.C., Schömig, A. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007, 370, 937-948.
- 4 Pas publié: Brar ACC 2010: Meta-analysis of impact of measurement of platelet inhibition with Verify now on events.
- 5 Mehta, S.R., Tanguay, J-F., Eikelboom, J.W., Jolly, S.S., Joyner, C.D. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomized factorial trial. *Lancet*, 2010, [E-pub ahead of print].
- 6 Wiviott, S., Braunwald, E., McCabe, C., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357, 2001-2015.
- 7 Mega, J., Close, S., Wiviott, S., Shen, L., Hockett, R., Brandt, J. et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 2009, 360, 354-362.
- 8 Wallentin, L., Becker, R.C., Budaj, A., Cannon, C.P., Emanuelsson, H., Held C. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361, 1045-1057.