



Quel traitement anti-agrégant plaquettaire après la mise en place d'un stent coronaire ?

Gérard Helft, PU-PH (AIHP 1987) - Hôpital Pitié-Salpêtrière - Institut de Cardiologie, AP-HP

La revascularisation coronaire percutanée est une technique mûre permettant de traiter des sténoses coronaires. L'angioplastie au ballon seul était grevée d'un taux de resténose élevé. L'implantation d'un stent permet de réduire significativement ce taux de resténose. Néanmoins, avec un stent nu, il persiste un taux de resténose variable de l'ordre de 10 à 20%. L'avènement du stent actif permettant une libération endo-luminale d'une substance anti-proliférative a permis de réduire ce taux de moitié, ce qui explique l'engouement actuel pour ces stents actifs.

Chez les patients bénéficiant de la mise en place d'un stent coronaire, le risque de complication aiguë représentée par la thrombose de stent est diminué par l'association aspirine et clopidogrel. En particulier, l'étude STARS a randomisé 1653 patients et a comparé l'association aspirine + thiénoopyridine et l'association aspirine + warfarine. Le critère principal de l'étude associant décès/revascularisation de la lésion cible et thrombose angiographique ou infarctus à 30 jours a été plus faible chez les patients recevant la bithérapie anti-plaquettaire (0,5% versus 2,7%, $p < 0,001$). Cette étude et d'autres font qu'il est préconisé de traiter par bithérapie anti-agrégante pendant au moins un mois (s'il s'agit d'un stent actif, la durée de la bithérapie sera plus longue, cf infra) tout patient bénéficiant de la mise en place d'un stent coronaire.

Pré traitement par thiénoopyridine avant mise en place d'un stent coronaire ?

L'effet d'inhibition de l'agrégation plaquettaire par les thiénoopyridines (ticlopidine ou clopidogrel) est retardé ce qui explique l'intérêt d'une dose de charge. Une étude randomisée a démontré qu'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel donnée moins de deux heures avant la procédure coronaire interventionnelle permet d'obtenir des résultats cliniques en association avec de fortes

doses d'héparine aussi bonnes que l'association abciximab et de faibles doses d'héparine chez des patients dont la troponine n'est pas augmentée. Les données actuelles pour une dose de charge de plus de 300 mg de clopidogrel avant une procédure coronaire interventionnelle ne sont pas très robustes et c'est la raison pour laquelle un grand essai randomisé actuellement en cours tente de répondre à cette question.

Recommandations

Les recommandations actuelles de la *Société Européenne de Cardiologie* concernant les anti-agrégants plaquettaires oraux sont les suivantes : l'aspirine est recommandée pour tous les patients se présentant pour un SCA sans sus-décalage du segment ST, sans contre-indication à l'aspirine, avec une posologie initiale entre 160 et 325 mg (IA) et à une dose d'entretien de 75 à 100 mg/j au long cours (IA). En cas d'allergie démontrée à l'aspirine, la prescription d'une dose de charge de clopidogrel de 300 mg suivie par 75 mg/jour est proposée. Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST, à risque élevé (douleur persistante, instabilité hémodynamique, troponine positive ou modifications ECG), chez lesquels une coronarographie précoce est réalisée, un traitement d'amont par 300 mg de clopidogrel est préconisé. L'alternative d'un inhibiteur de la glycoprotéine IIb-IIIa (eptafibatide ou tirofiban) est proposée. En pratique, les deux sont couramment administrés. Chez les patients à risque moins importants chez lesquels une stratégie initiale dite conservative est utilisée, la dose de charge de clopidogrel de 300 mg suivi d'un traitement de 75 mg/jour est indiqué (grade IA). Chez les patients qui bénéficient d'une procédure coronaire interventionnelle, une dose de charge de 600 mg de clopidogrel donnée au moins deux heures avant la procédure est proposée (grade Ib).

Chez les patients ayant reçu du clopidogrel mais qui doivent bénéficier d'un pontage, la

proposition de stopper le clopidogrel pendant au moins cinq jours avant la chirurgie programmée est retenue (grade IIa).

L'autre indication encore plus formelle de la bithérapie est la prise en charge des patients coronariens qui viennent de bénéficier de la mise en place d'un stent coronaire. Si le stent est non-actif (stent nu), la durée préconisée de la bithérapie est de quatre semaines. Si le stent est actif (stent coaté), la bithérapie est recommandée pour au moins un an en l'absence de risque excessif de saignement selon les recommandations américaines, pour 6 à 12 mois selon les recommandations européennes. La nécessité de la prolongation de la bithérapie en cas de mise en place d'un stent actif s'explique par une endothélialisation moindre des mailles du stent et l'existence de thromboses tardives en l'absence de ce traitement anti-agrégant plaquettaire. Des études sont en cours pour déterminer la durée optimale de la bithérapie (études OPTIDUAL, ITALIC, ISAR-SAFE...), la question de l'intérêt d'un traitement prolongé au-delà d'un an étant posé.

Risque de saignement

Tout anti-agrégant plaquettaire expose à un risque de saignement, il n'est pas surprenant que l'association de 2 anti-agrégants plaquettaires entraîne un excès de saignement. Et c'est effectivement le cas. Dans les études CREDO, CURE et CHARISMA, l'augmentation des saignements graves varie de 0,4% à 1%. Dans l'étude ACTIVE W (qui a comparé les aVK à la bithérapie aspirine + clopidogrel), les saignements sévères ont été de 2,63% /an sous bithérapie soit davantage que sous aVK! Dans l'étude MATCH qui a comparé le clopidogrel à l'association clopidogrel et aspirine après un AVC, les saignements menaçant le pronostic vital ont doublé sous bithérapie (1,3 versus 2,6% %). Par conséquent, en l'absence d'études complémentaires, il semble bien qu'à ce jour, il ne faille pas étendre les indications de la bithérapie au long cours.

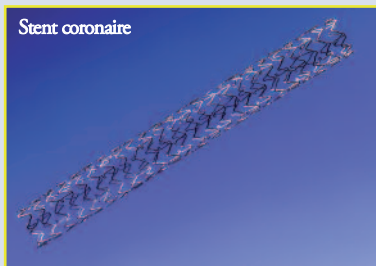
La durée optimale de la poursuite de la bithérapie aspirine et clopidogrel après mise en place d'un stent actif est inconnue à l'heure actuelle. Initialement préconisée pour une durée de variant entre 3 et 6 mois, les recommandations actuelles de l'AHA préconisent une durée de la bithérapie d'au moins un an chez les patients à bas risque de saignement. Si la durée préconisée de la bithérapie a été allongée, c'est qu'il est espéré que la bithérapie protégerait des thromboses de stent très tardives, survenant au-delà de la première année après l'implantation.

En effet, la thrombose de stent n'est pas un phénomène anodin. Certes, il s'agit d'un accident rare mais aux conséquences cliniques potentiellement gravissimes avec comme conséquence la mort ou l'infarctus grave dans 10 et 30% des cas. Différents facteurs de risque de thrombose de stent ont été identifiés, certains liés au patient, d'autres à la lésion, d'autres à la procédure. L'insuffisance rénale, le diabète, la dysfonction ventriculaire sont des facteurs de risque de thrombose de stent. De même, la multiplicité des stents, leur longueur, leur éventuelle sur-apposition, les lésions de bifurcation. Enfin, l'arrêt transitoire ou non de la bi-thérapie anti-agrégante est associé à la thrombose de stent, même tardivement après sa mise en place.

monothérapie par aspirine. En moyenne, le risque annuel de saignement grave sous bithérapie anti-agrégante plaquettaire passe de l'ordre de 1% à 2%. L'adaptation de la posologie des anti-agrégants en fonction de tests biologiques plaquettaires est également un sujet d'intérêt, car il existe une variabilité individuelle de la réponse aux anti-agrégants plaquettaires.

Des études randomisées vont essayer de déterminer la durée optimale de la bithérapie après implantation d'un stent actif : l'étude OPTIDUAL qui propose l'arrêt du clopidogrel un an après l'implantation du stent actif, l'étude ITALIC qui propose son arrêt dès 6 mois.

Le



thème de la durée optimale de la bithérapie après mise en place d'un stent actif est ainsi devenu une question centrale de la cardiologie contemporaine. Pour les angioplasticiens, comme pour les praticiens ayant en charge des patients porteurs de stent actif. Les premiers d'entre eux réalisent que la sûreté de leur geste peut être compromise par un éventuel arrêt volontaire ou non du patient d'un "simple" médicament, les seconds suivant les patients au long cours s'interrogeant à chaque consultation sur l'opportunité de poursuivre la bithérapie. Les données dont nous disposons à l'heure actuelle ne permettent pas de trancher le problème. Si le risque d'une interruption trop précoce des antiagrégants plaquettaires est celui de favoriser peut-être une thrombose de stent, quels sont les inconvénients d'une prolongation de la bithérapie ? Ils sont de deux ordres. D'une part, le risque du saignement provoqué par la bithérapie, d'autre part le problème économique engendré par cette prescription prolongée. Il faut admettre que le risque de saignement est logiquement majoré par la bithérapie par rapport à la