

L'ischémie myocardique en médecine générale et la révolution des stents coronaires

Myocardial ischemia in general medicine and the revolution of coronary stents

M. El-Mourad, P. Merveille et N. Preumont

Service de Cardiologie, Hôpital Erasme

RESUME

Depuis la première angioplastie percutanée au ballonnet de Gruentzig en 1977 à Zurich, l'angioplastie coronaire percutanée (PCI) a largement évolué afin de faire face aux nombreuses complications initialement associées à cette technique. Les stents nus (Bare-metal stents - BMS) ont d'abord fait leur apparition, suivis ensuite par trois générations de stents actifs ou pharmacologiques (Drug-eluting stents - DES). Depuis peu, l'utilisation des stents biorésorbables (BVS) devient de plus en plus fréquente créant un échafaudage temporaire à la paroi artérielle coronaire permettant une " guérison " de la paroi coronaire endéans les deux ans. Dans cet article, nous discuterons des principales complications liées aux stents coronaires comprenant la thrombose de stent (TS), la resténose intrastent (RIS), la néoathérosclérose, et nous aborderons l'évolution technologique des stents afin de faire face à ces complications. Nous aborderons enfin les nouvelles technologies d'imagerie intracoronaire telles que l'OCT (Optical Coherence Tomography) jouant un rôle croissant et majeur dans le geste d'angioplastie coronaire. Cette brève revue permet de mieux comprendre l'importance de l'anti-agrégation plaquettaire après une dilatation coronaire ainsi que les risques et les avantages inhérent aux progrès technologiques dans ce domaine de la cardiologie.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 306-11

ABSTRACT

Since Gruentzig's first percutaneous transluminal balloon angioplasty in 1977 in Zurich, percutaneous coronary intervention evolved significantly in order to overcome the numerous associated complications of each technique. Bare-metal stents (BMS) made their initial appearance followed by three generations of drug-eluting stents (DES). The use of bioabsorbable vascular scaffold stents (BVS) has become more frequent creating a temporary scaffold allowing healing of the endothelium within 2 years. In this article, we discuss the nomenclature of the main intravascular complications linked to percutaneous coronary intervention such as stent thrombosis (ST), In-stent restenosis (ISR), neoatherosclerosis, and stents evolution to overcome these complications. We will finally mention the new technologies of intracoronary imaging such as OCT (Optical Coherence Tomography) having an increasing vital role in percutaneous coronary intervention.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 306-11

Key words : stent thrombosis, in-stent restenosis, neoatherosclerosis

L'évolution de l'intervention coronaire percutanée fut marquée par la transition de l'angioplastie percutanée au ballonnet vers l'utilisation et l'implantation des stents intracoronaires (endoprothèses) afin de limiter les complications aiguës liées à la dilatation par ballonnet telles que le recul élastique et les dissections de l'artère coronaire causant une fermeture parfois brusque de l'artère¹.

L'introduction des stents nus (BMS) a permis de stabiliser le risque d'occlusion coronaire à la phase aiguë.

L'effet mécanique du stent consiste donc à neutraliser le recul élastique, phénomène très précoce (< 24 h), mais aussi le remodelage constrictif cicatriciel, phénomène chronique (4 premiers mois) qui est lié à une réaction cicatricielle issue de l'adventice.

Mais le stent nu ne diminue pas, dans une phase plus tardive de quelques semaines, le risque de prolifération néo-intimale, causant une resténose intrastent (RIS) dans 20 % à 30 % des cas.

Les stents actifs (DES) libérant des agents antiproliférateurs ont réussi à contrôler cette formation néo-intimale. Après cette victoire contre la resténose, de nouvelles complications plus tardives font leur apparition après quelques années : la thrombose tardive de stent et la néoathérosclérose intrastent.

Ce texte aide à mieux comprendre la nomenclature utilisée pour les complications intracoronaires et permet d'apprécier les progrès considérables de la technologie de l'angioplastie. Le texte insiste également sur l'importance de la double anti-agrégation après une dilatation coronaire et rappelle les risques résiduels inhérent à la mise en place de tuteurs (« stents ») coronaires qui sont importants pour le médecin généraliste.

LA THROMBOSE DE STENT (TS)

La thrombose de stent (TS) est une complication sévère et sérieuse qui conduit à un décès intrahospitalier dans 30 % des cas, ou à un vaste infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. Environ 10 % des décès cardiovasculaires sont dus à la thrombose de stent².

La thrombose de stent est classée en quatre catégories selon la durée d'apparition après l'implantation : elle est aiguë si la TS apparaît entre 0 et 24 h après implantation du stent, subaiguë entre 24 h et 30 jours, tardive entre 30 jours et un an, et très tardive si l'apparition est au-delà d'une année après implantation. A noter que certaines études regroupent la TS aiguë et subaiguë en une seule entité intitulée thrombose de stent précoce².

La thrombose de stent résulte de facteurs mécaniques, biologiques et pharmacodynamiques.

La bithérapie antiplaquettaire (double anti-agrégation par aspirine et inhibiteur des récepteurs plaquettaires P2Y12) joue un rôle préventif considérable tant qu'une nouvelle couche cellulaire n'a pas complètement recouvert les mailles du stent.

Par exemple, l'apposition incomplète d'un stent à la paroi du vaisseau joue un rôle primordial dans la pathogenèse de la TS. Ceci peut arriver lorsque le diamètre nominal du stent est inférieur au diamètre interne du vaisseau, laissant des mailles de stent libres et non apposées à la paroi de l'artère.

Une autre cause de TS est la ré-endothélialisation incomplète du vaisseau stenté, avec pour conséquence l'exposition des mailles de stents aux facteurs pro-coagulants de la circulation sanguine. Ceci est plus fréquent avec les stents actifs (DES) qui empêchent une ré-endothélialisation complète, même 40 mois après l'apposition du stent, à la différence des stents nus (BMS) qui démontrent une ré-endothélialisation complète 6-7 mois après l'implantation. Toutefois, les DES de dernière génération ont un profil de sécurité comparable aux BMS.

En cas de TS, le thrombus est presque totalement formé de plaquettes et ne contient que très peu de fibrine.

La thrombose précoce de stent était une complication ordinaire après l'implantation d'un stent nu (BMS) au début des années 1990 et ceci jusqu'à l'introduction de la bithérapie antiplaquettaire où le pourcentage de TS a diminué de 10-15 % à environ 1 %. Il n'y a pas de différence de l'incidence de TS précoce entre les stents nus (BMS) et actifs (DES)².

La comparaison de l'incidence de TS tardive entre les stents nus (BMS) et actifs (DES) est difficile à cause de la différence de la durée de la bithérapie antiplaquettaire entre les deux stents. Cependant, différentes études effectuées n'ont montré aucune différence significative entre les deux types de stents, avec une incidence de l'ordre de 0,5 %.

L'incidence de la thrombose de stent très tardive n'est pas claire mais elle varie autour de 0,4-0,6 % par an après implantation d'un stent actif (DES).

Plusieurs facteurs de thrombose de stents ont été déterminés et classés comme ci-dessous² :

- Les facteurs liés au patient : le diabète sucré, l'insuffisance rénale, une fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée, l'arrêt précoce de la bithérapie antiplaquettaire.
- Les facteurs liés à la lésion traitée : le diamètre et la longueur de la lésion traitée, les bifurcations, les lésions calcifiées.
- Les facteurs liés à la procédure d'angioplastie percutanée : la longueur et le diamètre du stent, le nombre de stents par lésion, la présence d'un thrombus ou d'une dissection résiduelle.

Tous ces facteurs ont démontré une importance quant à la pathogenèse des thromboses de stents, donc un choix judicieux doit être effectué durant la procédure quant au type de stent, et la durée de la bithérapie antiplaquettaire doit être sérieusement réfléchie.

Le pronostic d'une thrombose de stent (qu'elle soit précoce ou tardive) est assez sombre. En effet, Cutlip *et al.* ont rapporté une mortalité de 20 % après un mois de TS, alors qu'Orford *et al.* décrivent une mortalité de 48 % à 6 mois.

La base du traitement préventif de la thrombose de stent est la bonne expansion du stent et son apposition à la paroi du vaisseau durant l'implantation. Les méthodes d'imagerie intracoronaire telles que l'ultrason intracoronaire (IVUS) et l'*optical coherent tomography* (OCT) sont donc importantes car elles permettent une bonne visualisation de l'anatomie coronaire ainsi que des mailles des stents implantés et leur bonne apposition contre la paroi intimale du vaisseau. Ces deux techniques d'imagerie seront discutées plus tard dans le texte.

La durée de la bithérapie antiplaquettaire est primordiale dans la prévention de thrombose de stent. Actuellement, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie spécifient une double anti-agrégation plaquettaire obligatoire de 4 semaines après implantation d'un stent nu (BMS) et d'un an après implantation d'un stent actif (DES).

En cas de TS, le traitement consiste en une reperfusion immédiate de l'artère occluse par angioplastie primaire car le but principal est d'obtenir une reperfusion rapide et adéquate avec un bon flux (TIMI 3) le plus rapidement possible.

LA RESTENOSE INTRASTENT (RIS) ET L'EVOLUTION VERS LES STENTS ACTIFS (DES)

La définition de la RIS est angiographique et décrite comme une sténose > 50 % au niveau du segment stenté ou à ses bords (et jusque 5 mm au-delà)⁵.

La pathogenèse de la RIS après une intervention coronaire percutanée n'est pas très bien établie mais est probablement liée à la blessure mécanique de l'endothélium durant l'implantation du stent qui induit une réponse inflammatoire importante au niveau de la paroi de l'artère. Ceci stimule un processus de remodelage induisant une prolifération des fibres musculaires lisses causant un dépôt de matrice extracellulaire de protéines, résultant en une sténose intrastent qui finalement peut causer l'obstruction totale du vaisseau⁵.

L'incidence de RIS est élevée dans les stents nus (BMS). Elle varie entre 15 et 60 % selon les comorbidités du patient, le diamètre et la longueur du vaisseau, et la complexité de la lésion à traiter⁶.

Initialement, la RIS était considérée comme une complication bénigne. Depuis, de nombreuses études ont démontré que > 30 % des patients avec une resténose intrastent se présentent avec un angor instable ou un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), nécessitant une hospitalisation et une angiographie coronaire.

Le taux élevé des RIS dans les stents nus (BMS) a poussé les chercheurs et les compagnies biomédicales à développer de nouveaux stents dits actifs ou pharmacologiques (DES). Ces stents actifs ont pour objectif majeur de diminuer la resténose intrastent (RIS), la thrombose de stent (TS) et la mortalité.

Les stents actifs (DES), quelle que soit leur génération, sont composés d'un stent métallique (épaisseur moyenne des mailles 80 microns) et enrobés d'un polymère à élution d'agents pharmacologiques à propriétés antiproliférative et anti-inflammatoire. La drogue ainsi fixée sur le polymère va être libérée durant quelques semaines.

La première génération de DES n'est pratiquement plus utilisée de nos jours. Deux agents pharmacologiques majeurs constituaient les DES de première génération :

- Le sirolimus (ou rapamycine) est initialement un antifongique bloquant la transition de la phase G1 à S du cycle cellulaire, inhibant dès lors la formation néo-intimale. Son nom commercial était le stent Cypher.
- Le paclitaxel (ou taxus) était initialement conçu pour le traitement du cancer ovarien grâce à ses puissantes propriétés cytotoxiques. Il sera dénommé le stent Taxus Express et Liberté.

Ces DES de première génération ont mis en évidence ce que l'on appelle maintenant le "*late stent failure*" qui se manifeste par une resténose intrastent tardive ainsi qu'une thrombose de stent tardive (> 40 % de mortalité). Ceci est dû non seulement aux agents pharmacologiques utilisés mais également à d'autres facteurs tels que les polymères utilisés, l'épaisseur des mailles du stent, la flexibilité du stent et son apposition dans les zones de bifurcations et angulaires.

Toutes ces contraintes ont conduit au développement de stents DES de seconde génération. Ces DES ont été conçus spécifiquement pour diminuer le risque de TS tardive et de RIS.

Les DES de seconde génération sont actuellement les plus utilisés en angioplastie coronaire. Ils sont plus faciles à placer, les mailles du stent sont plus petites, la biocompatibilité du polymère et la cinétique de re-endothélialisation sont meilleures.

Les principaux stents DES de seconde génération sont les suivants :

- Le Taxus Element : A base de paclitaxel mais

n'utilisant qu'un seul polymère conçu pour une élution de drogue en 12 semaines. Cependant, dans l'étude PERSEUS, les DES de seconde génération n'ont pas démontré de supériorité par rapport aux stents BMS en ce qui concerne les effets secondaires majeurs et les thromboses de stent (TS).

- Les stents Xience V/Promus CoCr : A base d'évérolimus qui est un dérivé du sirolimus mais qui a une propriété supplémentaire d'inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses responsable entre autres de la RIS. L'étude Spirit III a montré qu'il y a moins d'effets secondaires majeurs et d'infarctus du myocarde avec le stent Xience-V par rapport au stent Taxus Express.
- Les stents Endeavour/Resolute : ces stents sont à base d'un agent pharmacologique dénommé zotarolimus qui est appliqué sur un polymère de nouvelle génération formé à partir de phosphorylcholine, un analogue de la membrane lipidique. Ceci offrirait plus de stabilité et de biocompatibilité. Enfin, la plateforme du stent n'est plus à base d'acier inoxydable mais de cobalt chrome. Ce stent est plus flexible et moins épais.
- Une troisième génération de stents DES est actuellement utilisée. Elle consiste en un changement majeur dans le polymère pour améliorer la diffusion de l'agent pharmacologique. Le stent Resolute Integrity (à base de zotarolimus) en est un exemple, dont le polymère est formé de 3 composants : une couche hydrophylque pour favoriser la biocompatibilité, une couche hydrophobique pour le contrôle de l'élution de l'agent, et une troisième couche de polymère qui délivre une première concentration de zotarolimus immédiatement après implantation, ayant pour effet d'atténuer très fortement l'inflammation engendrée par le déploiement du stent. Ensuite, l'élution de l'agent pharmacologique persistera durant seulement 60 jours.

Les stents DES de deuxième et troisième générations sont associés à une diminution nette du taux de RIS, de TS et de mortalité. Ces stents sont actuellement les plus largement utilisés dans la pratique courante de cardiologie interventionnelle.

LA NEOATHEROSCLEROSE, LES OUTILS D'IMAGERIE INTRACORONAIRE ET LE DEVELOPPEMENT DES STENTS BIORESORBABLES

L'utilisation des stents actifs (DES) a réduit de manière significative l'incidence de thrombose de stent précoce et de resténose intrastent. Cependant, nous savons à présent qu'une inflammation chronique et/ou une dysfonction endothéliale seront responsables d'une néoathérosclérose tardive qui peut induire des thromboses de stent très tardives, et des resténoses intrastent tardives, ceci tant chez les patients avec stents BMS que DES.

Nakazawa *et al.*⁷ constatent que des

modifications athéromateuses précoces (plaques jaunes) avec infiltration de macrophages apparaissent à partir de 4 mois après implantation de stents DES à base de sirolimus comparé à > 2 ans chez les patients porteurs de stents BMS. De plus, l'incidence de la néoathérosclérose est plus importante (31 %) au niveau des stents DES que des stents BMS (16 %)⁸.

Higo *et al.*⁹ ont démontré par angioscopie que les stents DES sont à l'origine de la formation de plaques jaunes néo-intimales riches en lipides et ceci déjà après 10 mois, avec l'apparition de thrombi intramurales.

Plusieurs facteurs de risque favorisent la thrombose de stent tardive et de néoathérosclérose : une cicatrisation artérielle tardive avec endothélialisation incomplète, l'inflammation chronique, une mauvaise apposition du stent, le stenting de bifurcations, la pénétration de mailles dans un noyau de tissu nécrotique...

Toutes ces complications liées à la néoathérosclérose, l'importance de l'étude des tissus impliqués dans la sténose coronaire, et les risques inhérents liés à la malapposition des stents, ont permis le développement de techniques révolutionnaires d'imagerie intrac coronaire telles que l'ultrason intravasculaire (*Intravascular ultrasound* - IVUS) et surtout la tomographie par cohérence optique (*Optical Coherence Tomography* - OCT).

La tomographie par cohérence optique (OCT) est basée sur la réflexion d'une lumière proche des infrarouges sur les tissus biologiques et les matériaux prothétiques. Cette technologie de pointe offre une imagerie d'excellente résolution des couches les plus superficielles de la paroi vasculaire et des stents coronaires. Cette nouvelle technique caractérise avec une très grande résolution la paroi des artères coronaires (caillot, calcification, plaque d'athérome, caractéristique d'une sténose) et permet d'apprécier immédiatement le résultat des procédures d'angioplasties coronaires. L'OCT est de plus en plus utilisée pour caractériser et étudier les tissus et plaques constituant les sténoses coronaires. Elle est aussi utilisée après implantation d'un stent biorésorbable (figures 1 et 2) où une apposition optimale des mailles est primordiale. La pathogenèse des thromboses de stents (TS), des resténoses intrastent (RIS) et de la néoathérosclérose par cette technique fait actuellement l'objet de nombreuses publications.

Tout comme l'IVUS, l'OCT est une technologie coûteuse qui n'est actuellement pas remboursée en Belgique.

Le risque de thromboses tardives de stent, de resténoses intrastent, de néoathérosclérose et de fracture de stent ont conduit à l'élaboration d'un nouveau type de stent : le stent biorésorbable. Ce type de stent, qui est considéré comme un stent DES de quatrième génération, est formé d'un polymère à base

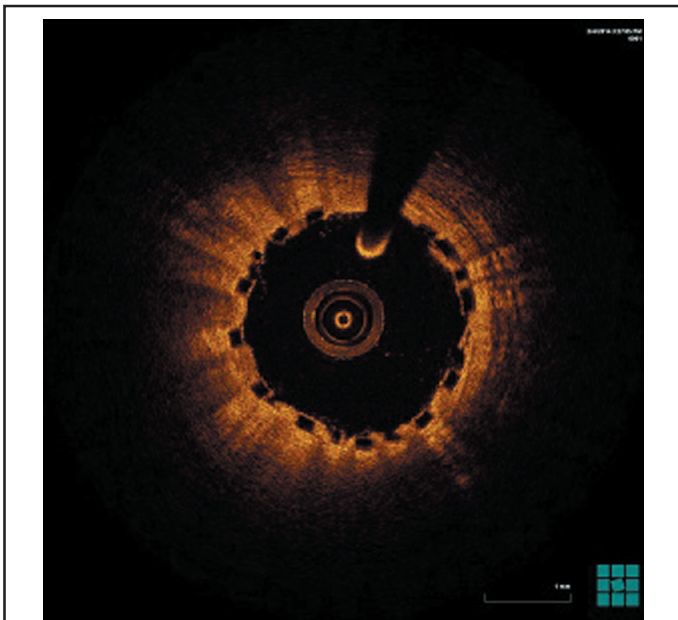


Figure 1 : Image en coupe transversale de l'artère interventriculaire antérieure proximale acquise par OCT. Les mailles du stent biorésorbable sont bien apposées à la paroi du vaisseau sans signe de dissection coronaire.

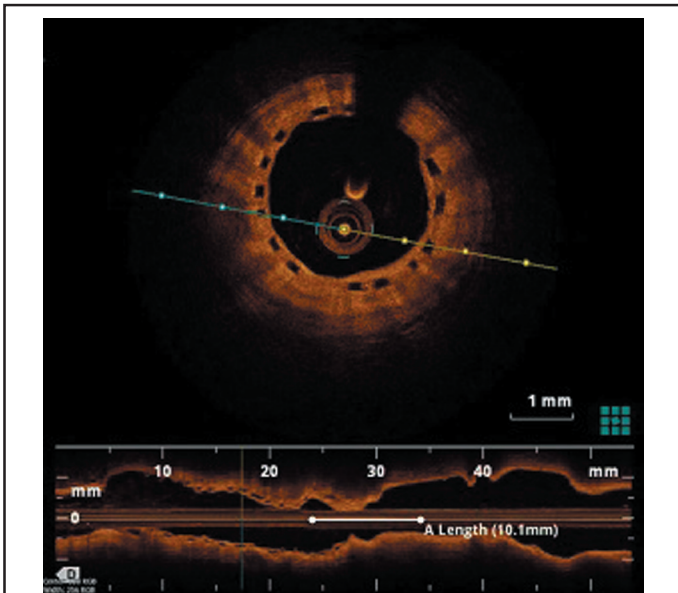


Figure 2 : Contrôle par OCT du stent biorésorbable à 6 mois de l'implantation au niveau de l'artère interventriculaire antérieure. Nous pouvons apprécier une couche de tissu néointimale recouvrant totalement toutes les mailles du stent en voie de résorption.

d'acide polylactique biorésorbable constituant un échafaudage durant le processus de guérison de l'artère. Ce polymère à élution d'évérolimus se dégrade entièrement après 2 ans laissant derrière lui une artère traitée sans malapposition de stent avec un effet positif sur la conformabilité, la vasomotricité, et la fonction endothéliale.

Les stents biorésorbables actuellement en usage sont les stents Absorb (Abbott®). L'étude Absorb a démontré une efficacité comparable de ce stent par rapport à un stent actif (DES, Xience-Abbott®) à 2 ans avec une incidence très faible d'effets secondaires

majeurs y compris de thrombose de stent à 4 ans.

Ces stents biorésorbables sont de plus en plus couramment utilisés de nos jours.

... ET POUR FINIR LES BALLONS A ELUTION DE DROGUES (DRUG-ELUTING BALLOON – DEB) ...

Avec le taux élevé de resténoses intrastent associées aux stents BMS, les ballons à élution de drogue (DEB) ont fait leur apparition comme traitement de la RIS. L'étude RIBS V¹⁰ a comparé l'efficacité des DEB à base de plactaxel face aux stents DES à base d'évérolimus dans le contexte de RIS après implantation des stents BMS. Cette étude randomisée montre que les DEB et les DES offrent tous les deux d'excellents résultats au traitement de la RIS liée aux stents BMS, avec un très faible taux de récurrence angiographique. Cependant, les DES montrent une légère supériorité face aux DEB à long terme.

CONCLUSION

L'angioplastie coronaire accompagnée de la pose de stent est un traitement sûr et efficace des syndromes coronariens aigus et dans certaines conditions de l'angor stable.

L'évolution de l'angioplastie coronaire est caractérisée par une amélioration continue de la compréhension des mécanismes responsables de complications et des développements fantastiques d'une technologie toujours plus élaborée. C'est ainsi qu'au fil des années, nous avons été en mesure de minimiser au maximum les complications telles que les thromboses de stents, les resténoses intrastent, les fractures de stent et la néoathérosclérose. Le passage de l'angioplastie coronaire percutanée simple au ballonnet, à la mise en place de stents nus (BMS), aux stents actifs (DES) et aux stents biorésorbables n'a toutefois rien retiré au travail essentiel du médecin généraliste dans la surveillance des patients coronariens. En effet, sans une anti-agrégation appropriée, toutes ces améliorations technologiques perdent leur sens. De nombreuses études (Trilogy, Triton TIMI38, Plato, Prodigy...) recherchent la durée optimale de double anti-agrégation plaquettaire après la mise en place d'un stent. A ce jour, les recommandations internationales conseillent 4 semaines de double anti-agrégation plaquettaire après implantation d'un stent BMS et de 12 mois après implantation d'un stent DES. Toutefois, l'efficacité et la sécurité des différents stents actifs modernes ont été considérablement améliorées. La durée de la bithérapie antiplaquettaire pourrait être diminuée à 1 à 3 mois dans la plupart des cas. Ceci sera peut-être confirmé lors du prochain Congrès européen de Cardiologie. Il faut néanmoins se souvenir que l'aspirine doit être poursuivie à vie. L'avenir nous dira aussi si le stent totalement biorésorbable sera une solution aux complications tardives du stent actif (DES).

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Simard T, Hibbert B, Ramirez FD *et al.* : The evolution of coronary stents : a brief review. *Can J Cardiol* 2014 ; 30 : 35-45
2. Lemesle G, Delhaye C, Bonello L *et al.* : Stent thrombosis in 2008 : definition, predictors, prognosis and treatment. *Arch Cardiovasc Dis* 2008 ; 101 : 769-77
3. Spaulding C, Daemen J, Boersma E *et al.* : A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 989-97
4. 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
5. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F *et al.* : Current Treatment of In-Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2014 : pii: S0735-1097(14)01354-0
6. Chen MS, John JM, Chew DP *et al.* : Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006 ; 151 : 1260-4
7. Nakazawa G, Vorpahl M, Finn AV, Narula J, Virmani R : One step forward and two steps back with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol Img* 2009 ; 2 : 623-8
8. Park SJ, Kang SJ, Virmani R *et al.* : In-stent neoatherosclerosis : a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 59 : 2051-7
9. Higo T, Ueda Y, Oyabu J *et al.* : Atherosclerotic and thrombotic neointima formed over sirolimus drug-eluting stent: an angiographic study. *J Am Coll Cardiol Img* 2009 ; 2 : 616-24
10. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cardenas A *et al.* : A Randomized Comparison of Drug-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent in Patients With Bare-Metal Stent-In-Stent Restenosis : The RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents Paclitaxel-eluting Balloon vs. Everolimus-eluting Stent). *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 63 : 1378-86

Correspondance et tirés à part :

M. EL-MOURAD
Hôpital Erasme
Service de Cardiologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : mike.el.mourad@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 30 avril 2014 ; accepté dans sa version définitive le 3 juillet 2014.