

Durée de la bithérapie antiplaquettaire après implantation d'un stent coronaire actif

Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation

Jean-Michel Juliard, Philippe Gabriel Steg

Département Hospitalo-Universitaire FIRE, AP-HP, Hôpital Bichat, 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France ; Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris-Cité, INSERM U-1148, Paris, France
<jean-michel.juliard@bch.aphp.fr>

Depuis le début des années 2000, le développement des stents coronaïres pharmaco-actifs a permis de réduire drastiquement le taux de resténose à moyen terme par rapport aux stents « nus ». Après le Congrès Européen de Cardiologie en 2006 à Barcelone, la survenue de thromboses très tardives de stent actif, survenant plusieurs années après l'implantation, avaient suscité des inquiétudes quant à la sécurité à long terme de ces stents. La persistance de la matrice collagène ayant permis la délivrance de la substance antiproliférative était probablement l'un des mécanismes ayant initié cette thrombose de stent par la persistance d'un phénomène inflammatoire au sein de la paroi artérielle. D'autres facteurs intervenaient également, tels que le diamètre du vaisseau, la longueur du segment stenté, l'existence d'un diabète ou d'une insuffisance rénale, la notion de sous-expansion du stent et surtout une interruption « prématurée » de la bithérapie antiplaquettaire, qui était en règle recommandée pour 1 an après l'implantation. En raison de ce risque de thrombose très tardive (évalué environ à 0,6 %/an), le bénéfice de poursuivre au-delà de 1 an la durée de la bithérapie antiplaquettaire méritait d'être évalué.

Dès 2007, le projet DAPT (Dual Anti Platelet Therapy) conçu par le Professeur Eugène Braunwald a eu pour but de comparer deux stratégies, l'une classique de 1 an de bithérapie et l'autre de bithérapie prolongée 18 mois supplémentaires jusqu'à une durée totale de 30 mois. Avec le soutien de la Food and Drug Administration, les investigateurs ont conçu et réalisé un essai clinique en double aveugle international de grande taille pour déterminer les bénéfices et les risques de cette stratégie, avec une puissance calculée pour évaluer l'effet sur le risque de thrombose de stent.

Les résultats de l'essai DAPT, récemment publiés, sont sans ambiguïté sur la réduction des thromboses de stent et d'infarctus du myocarde après une bithérapie prolongée de 1 an à 30 mois au prix d'un risque plus élevé d'événements hémorragiques, mais sans augmentation du nombre d'hémorragies fatales. Il existait une tendance (non significative) à une augmentation de la mortalité par cancer dans le groupe bithérapie prolongée sans explication rationnelle évidente, le hasard ayant pu également jouer un rôle dans cette large cohorte de 9 961 patients. Une méta-analyse publiée simultanément à l'étude DAPT et examinant l'ensemble des essais comparant une bithérapie antiplaquettaire prolongée à l'aspirine seule, ne retrouve pas d'excès de mortalité en défaveur de la bithérapie.

Tirés à part :
J.-M. Juliard

La population incluse dans DAPT est à relativement faible risque, avec une faible minorité de syndromes coronaires aigus, et car les patients n'étaient randomisés à 1 an que s'ils étaient indemnes d'accidents ischémiques ou hémorragiques durant l'année de la bithérapie. Dans les deux bras, on observait de façon constante un rebond de thrombose de stent dans le mois suivant l'arrêt de la thiéno-pyridine, que celui-ci survienne à 12 ou 30 mois post-angioplastie.

À l'opposé, plusieurs essais randomisés ont évalué la possibilité de réduire la durée de la bithérapie antiplaquettaire à 6 voire 3 mois, afin de garder le bénéfice et réduire le risque hémorragique. L'ensemble de ces études ne met pas en évidence de réduction d'efficacité par rapport à la durée habituelle de 12 mois mais montre une réduction des saignements. Il est important de noter que ces études étaient plus petites (et donc manquaient de puissance pour conclure de façon certaine à l'absence de différence en termes de thrombose de stent), qu'elles avaient été effectuées en ouvert (contrairement à DAPT qui était en double aveugle), avec un taux de « crossover » non négligeable, ce qui aboutissait à diluer les différences entre bras de l'étude et enfin, que les difficultés d'inclusion dans certains de ces essais suggéraient de potentiels biais d'inclusion (où seuls les patients à faible risque auraient été inclus dans l'essai).

La figure 1 illustre les essais randomisés publiés ou en cours pour comparer différentes durées de bithérapie antiplaquettaire après angioplasties avec stent actif. Aucun d'entre eux

ne permet de conclure formellement quant à la durée idéale et optimale de la bithérapie antiplaquettaire.

En 2015, les données de la littérature ne permettent pas de changer radicalement les recommandations européennes sur la durée de la bithérapie antiplaquettaire, ni dans un sens, ni dans l'autre. Dans tous les cas, la prolongation de la bithérapie réduit le risque de thrombose de stent avec un rebond constant dans le mois suivant l'arrêt de la thiéno-pyridine. Le prix à payer est une augmentation du risque hémorragique dans tous les cas. Elles permettent par contre de justifier une individualisation de la durée en fonction du risque ischémique (lié au patient, mais aussi lié à la procédure interventionnelle elle-même) et hémorragique et également des souhaits de chaque patient. Les données de l'étude DAPT suggèrent qu'à 1 an, en l'absence d'accidents ischémiques ou hémorragiques, la bithérapie pourrait être poursuivie jusqu'à 30 mois, avec un bénéfice certain sur les événements cardiaques. Il reste une incertitude sur les effets sur la survie, et sur le rapport bénéfice/risque d'un traitement encore plus prolongé.

Le développement des stents coronaires actifs entièrement biodégradables pourra-t-il contribuer à réduire la durée de la bithérapie grâce à une restauration complète des caractéristiques anatomiques et fonctionnelles de la paroi vasculaire ? Ce n'est pas certain, même si le concept est séduisant, car la disparition complète de la matrice se fait entre 1 et 3 ans. En outre, les registres récents montrent que le risque de

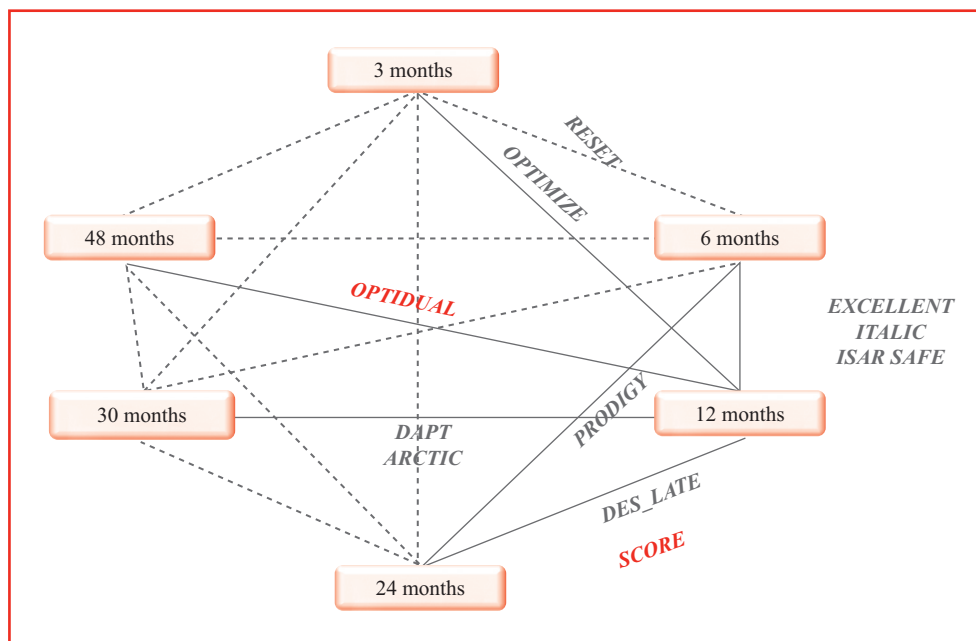


Figure 1. Essais randomisés publiés ou en cours comparant différentes durées de bithérapie antiplaquettaires après angioplasties avec stent actif. Les essais indiqués en rouge sont en cours.

thromboses de stents actifs biodégradables dans la dernière étude ABSORB II était de 1 % à 1 an malgré la bithérapie antiplaquettaire. La diffusion de ce stent est encore limitée et il n'a pas été mis en évidence de bénéfice clinique à moyen terme (1 an) en comparaison aux stents actifs dits de dernière génération. L'évaluation à long terme (5 à 10 ans) est indispensable.

Deux grandes études à venir devraient apporter des informations complémentaires importantes. L'essai PEGASUS sur des patients stables 1 à 3 ans après infarctus teste le bénéfice et les risques d'un traitement par ticagrelor (soit à la dose de 60 mg deux fois par jour, soit à la dose de 90 mg deux fois par jour) en plus de l'aspirine. Les bénéfices d'une stratégie au long cours en monothérapie par le ticagrelor,

inhibiteur réversible des récepteurs plaquettaires P2Y₁₂, sont actuellement testés dans l'étude GLOBAL LEADERS. En conclusion, le rapport risque/bénéfice d'une bithérapie antiplaquettaire après stenting coronaire doit être évalué individuellement. ■

Liens d'intérêts : JMJ : aucun. PGS : Research grants (to INSERM U1148) : Servier, Sanofi ; Speaker or consultant (including steering committee, DMC and CEC memberships) : Amarin, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo-Lilly, GlaxoSmithKline, Medtronic, Merck-Sharpe Dohme, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi, Servier, The Medicines Company, Vivus ; Stockholder : Aterovax.