

Thrombose de Stent : Alternatives thérapeutiques et pronostic

Stent thrombosis : Management and prognosis

Mghaieth F, Ayari J, Amri A, Mbarki S, Trabelsi R, Farhati A, Mourali MS, Mechmèche R.

Service des Explorations Fonctionnelles et de Réanimation Cardiologiques.
Hôpital la Rabta de Tunis
Université de Tunis El Manar

Résumé

Pré-requis : Si les facteurs prédictifs de la thrombose de stent (TS) semblent se préciser, son traitement reste peu codifié et son pronostic moins bien connu.

But : le but de ce travail était d'analyser les modalités thérapeutiques et le pronostic des patients ayant eu une TS.

Méthodes et résultats : Huit cent patients consécutifs ayant eu une angioplastie avec mise en place de 1082 stents ont été recrutés. Après une période de suivi de 16 ± 8 mois, 33 patients (4,1%) ont eu une TS dont 23 certaines confirmées angiographiquement. Le mode de présentation a été une mort subite pour 9 (27%) patients et un syndrome coronarien aigu pour les 24 autres cas. Aucun patient n'a reçu de fibrinolyse intraveineuse. L'angioplastie primaire a été réalisée chez 23 parmi les 24 patients hospitalisés. Elle a permis de restaurer un flux TIMI 3 dans 78% des cas. La thromboaspiration, la dilatation au ballon, et un nouveau stenting ont concerné respectivement 5, 14 et 8 patients. Tous les patients ont reçu du Tirofiban pendant 48 heures, ainsi qu'une dose de charge de Clopidogrel (600mg). Aucun cas de résistance au Clopidogrel ni à l'Aspirine® n'a été trouvé chez les 24 patients hospitalisés par le test d'agrégabilité plaquettaire (Verify Now®). Chez les patients ayant initialement survécu à la TS, la mortalité à 12 mois a été de 13% contre 1,4% chez les patients sans TS ($p < 0,001$). La TS a été le facteur indépendant le plus puissant prédictif de décès après angioplastie (risque relatif = 113,8 ; IC à 95% [27,3-473,5], $p < 0,001$).

Conclusion : le pronostic à court et long terme de la TS est particulièrement sévère. Si l'angioplastie primaire encadrée par les anti-glycoprotéines IIb-IIIa semble s'imposer, ses modalités restent à préciser. Plus d'efforts devraient être tournés vers la prévention qui en est certainement le meilleur traitement.

Mots-clés

Thrombose de stent ;
Syndrome coronarien
aigu ; Thrombolyse ;
Thromboaspiration ; Flux
TIMI ; Angioplastie
coronaire.

Summary

Background: The optimal therapeutic management of patients with stent thrombosis (ST) is not well codified and data in the literature are often confusing.

Aim: This study aimed to analyze therapeutic strategies and prognostic issue of ST.

Methods and results: This study enrolled 800 consecutive patients who underwent percutaneous coronary intervention with stenting: 966 lesions were treated with 1086 stents (1027 bare metal stents (BMS)). After a follow-up of 16 ± 8 months, ST was noted in 33 patients (4,1% of cases) among them 23 had definite ST with angiographic confirmation. ST presented as a sudden death in 9 (27%) cases. ST segment elevated Myocardial Infarction was the clinical presentation in the other 24 cases. None of the patients received intravenous fibrinolytic therapy. Primary percutaneous coronary intervention was performed in 23/24 hospitalized patients; thrombus aspiration, balloon dilation and new BMS stenting were carried out in 5, 14 and 8 patients respectively. A 600mg loading dose of Clopidogrel and a 48 hours Tirofiban infusion were administrated to all patients. Clopidogrel and Aspirin® resistance were assessed in all hospitalized patients using Verify Now® assay. No case of resistance was found. Mortality in patients who initially survived to ST at one year follow-up was 13% versus 1.4% in patients without ST ($p < 0,001$). ST was the most significant independent risk factor of mortality after percutaneous coronary intervention (hazard ratio = 113,8 ; IC à 95% [27,3-473,5], $p < 0,0001$).

Conclusion: Short and long term of ST are particularly severe. If PCI supported with anti-glycoprotein IIb-IIIa therapy seems to be necessary, its modalities are still to precise. Further efforts should be carried out to improve ST prevention which is undoubtedly its best treatment.

Keywords

Stent thrombosis; Acute
coronary syndrome;
Thrombolysis; Thrombus
aspiration; TIMI flow
grade; Percutaneous
coronary intervention.

Correspondance

Mghaieth Fathia

Service des Explorations Fonctionnelles et de
Réanimation Cardiologiques

Hôpital la Rabta, 1007 Tunis, Tunisie

+216 55 35 02 34

fathiazghal@yahoo.com

INTRODUCTION

Avant l'ère de la double anti-agrégation plaquettaire, la thrombose de stent (TS) survenait dans 10 à 15% des cas. L'association Aspirine®-thiénopyridine a permis d'en limiter l'incidence qui est désormais de l'ordre de 1%. Du fait de sa gravité, plusieurs études se sont focalisées sur cette pathologie, dont le risque exacte et les facteurs déterminants se sont précisés particulièrement après l'adoption d'une définition et classification consensuelles en 2006. Néanmoins, les modalités de prise en charge thérapeutique de la TS sont encore controversées. Nous nous sommes proposé d'étudier dans ce travail monocentrique les résultats des alternatives thérapeutiques employées devant une TS ainsi que le pronostic de celle-ci au sein d'une cohorte de patients tunisiens.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1-Population d'étude

Cette étude monocentrique a inclus 800 patients consécutifs ayant eu entre Janvier 2007 et Février 2009 une angioplastie trans-coronaire (ATC) en urgence ou à froid avec implantation d'au moins un stent avec succès angiographique (flux Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) > 2, et sténose résiduelle inférieure à 20%). Les patients qui ont eu une angioplastie pour resténose intrastent, une angioplastie du tronc commun gauche ou des pontages coronaires ont été exclus. De même pour les patients qui ne pouvaient se soumettre ultérieurement à un suivi dans notre service.

Le recueil des caractéristiques des patients a été réalisé à partir des données consignées dans les dossiers à l'admission des patients (antérieures à la survenue de l'évènement (TS)). L'analyse du suivi des patients a été effectuée à partir des dossiers d'hospitalisation et de consultation. La majorité des patients ont consulté dans le mois suivant l'angioplastie puis des intervalles réguliers de 3 à 6 mois ou bien à l'occasion de survenue de complications.

2-Définition de la thrombose de stent

Dans ce travail, nous avons adopté la définition élaborée par l'Academic Research Consortium (ARC) (1). Ainsi, la TS a été qualifiée de certaine dans notre étude quand confirmée angiographiquement. La TS a été probable quand un décès inexpliqué est survenu dans les 30 jours suivant l'angioplastie ou bien quel que soit le délai, en cas d'infarctus du myocarde (IDM) documenté dans le territoire vascularisé par l'artère dilatée et ce en l'absence d'autre cause évidente. La TS a été possible lorsqu'une mort subite inexpliquée est survenue au-delà de 1 mois après l'angioplastie. Selon le délai de sa survenue, la TS a été en outre classée en précoce (≤ 1

mois), tardive (> 1 mois et ≤ 1 an) et très tardive (> 1 an). La TS précoce (≤ 1 mois) a inclus les TS aiguës et subaiguës.

3-Description de la procédure de la procédure initiale d'angioplastie coronaire

L'abord fémoral a été utilisé chez tous les patients et les désilets étaient de diamètre 6French. Le stent a été choisi après une évaluation de l'opérateur de façon à avoir un rapport diamètre du stent sur diamètre de référence de l'artère entre 1 et 1,1.

Le stenting était soit direct soit après pré-dilatation au ballon. L'opérateur était libre pour choisir le type des stents selon l'indication et la disponibilité ; soit des stents nus (BMS) soit un stents actifs (DES) qui étaient à élution soit de Sirolimus (SES) ou de Paclitaxel (PES).

L'encadrement pharmacologique : Il comportait en plus du traitement anti-ischémique, un protocole d'hydratation en pré-procédural à base de sérum physiologique isotonique ou bicarbonaté à 14‰. Une héparinothérapie intraveineuse en pré-procédure par un bolus de 50UI-70UI/kg et un traitement antiagrégant qui a consisté pour tous les patients en une dose intraveineuse de 250 mg d'Acide Acétyl Salicylique (AAS) et une dose de charge orale de 600mg de Clopidogrel. Ils ont été relayés respectivement par une dose quotidienne de 100-250mg/j d'Aspirine® maintenue indéfiniment et de 75 mg de Clopidogrel pendant 6 à 12 mois selon l'indication. Le recours au Tirofiban (AGRASTAT®, seul anti GPIIb-IIIa disponible dans notre service) a été à la discrétion de l'opérateur.

4-Etude statistique

Les données recueillies ont été analysées par méthode informatique en utilisant le logiciel SPSS 17.0®. La comparaison des variables qualitatives a été réalisée, selon la taille de l'effectif, grâce au test de Chi 2 ou au test de Fisher exact et celle des variables continues par le test de Student. Les données de survie ont été étudiées en établissant des courbes de survie selon la méthode de Kaplan Meier. La recherche des facteurs pronostiques de survie a été effectuée en analyse univariée, en comparant les courbes de survie par le test du Log rank et en calculant selon une régression de Cox, un risque relatif (RR). En analyse multivariée, le modèle de régression de Cox pas à pas descendante a été utilisé pour calculer le risque relatif ajusté.

RÉSULTATS

1-Caractéristiques générales de la population d'étude :

L'âge moyen des patients a été de 59 ± 11 ans, 75% étaient de sexe masculin, la prévalence du diabète était de 38% et celle de l'hypertension artérielle de 46%. Les syndromes coronariens aigus avec sus décalage de ST (STEMI) et les syndromes coronariens aigus sans sus

décalage de ST (NSTEMI) ont représenté respectivement 54% et 26% des indications. L'angioplastie a été primaire pour 10% des procédures et l'angioplastie de sauvetage a concerné 6,5% des cas. Quatre-vingt quinze pour cent des stents implantés ont été des BMS. Le tableau 1 compare les caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patients avec et sans TS. Nous avons relevé chez les victimes de TS un arrêt de l'aspirine® chez 4 patients, un arrêt prématuré du Clopidogrel chez 12 patients et un arrêt des 2 antiagrégants en même temps chez 3 patients.

Tableau 1 : Principales caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patients avec et sans thrombose de stent

Paramètre	TS - n=767	TS + n=33	P
Age (ans)	59 ± 10,9	59 ± 13,8	NS
Sexe masculin	575 (75%)	29 (87%)	NS
STEMI	405 (53%)	24 (73%)	NS
NSTEMI	205 (27%)	6 (18%)	NS
Diabète	297 (39%)	11 (33%)	NS
Hypertension artérielle	356 (46%)	10 (30%)	NS
Hypercholestérolémie	141 (18%)	3 (9%)	NS
Tabagisme	514 (67%)	27 (82%)	NS
Insuffisance rénale	24 (3%)	1 (3%)	NS
Antécédent d'IDM	97 (13%)	6 (18%)	NS
Antécédent de revascularisation	55 (7%)	3 (9%)	NS
Antécédents vasculaire périphérique	40 (5%)	0 (0%)	NS
Durée du traitement par Clopidogrel (mois)	6,58 ± 3,2	2,72 ± 3	<0,0001
Arrêt prématuré du Clopidogrel	14 (18%)	12 (36%)	0,001
Arrêt de l'Aspirine®	50 (6%)	4 (12%)	<0,0001
Utilisation du Tirofiban	57 (7%)	4 (12%)	NS

NSTEMI : syndrome coronarien aigu sans sus décalage de ST. STEMI : syndrome coronarien aigu avec sus décalage de ST, TS : Thrombose de stent.

2- Caractéristiques angiographiques :

Les patients ont bénéficié de la mise en place de 1082 stents (1027 BMS, 55DES) au niveau de 966 lésions. Dans 55% des cas, le stenting a intéressé l'interventriculaire antérieure.

Les lésions complexes (type B2/C) ont représenté plus de la moitié des lésions stentées (55%), les lésions ostiales et proximales 23% des cas, les bifurcations 8% des cas et les lésions calcifiées 3% des cas ; la longueur moyenne des lésions était de 16,9 ± 8 mm et le diamètre de référence moyen était de 2,9 ± 0,3 mm.

Les caractéristiques angiographiques et procédurales des patients avec et sans thrombose de stent sont comparées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques angiographiques et procédurales

Paramètre	TS -, N=767	TS +, N=33	p
Atteinte tritronculaire	106 (14%)	7 (21%)	NS
Nombre de lésions par patient	1,20	1,27	NS
Nombre de lésions stentées	N=924	N=42	
Lésion proximale	208 (22%)	11 (26%)	NS
Bifurcation	71 (8%)	2 (5%)	NS
Longueur de la lésion (mm)	16,8 ± 8,1	19,4 ± 9,4	NS
Diamètre de l'artère de référence (mm)	2,9 ± 0,3	2,7 ± 0,2	<0,0001
Pourcentage de sténose (%)	66,9 ± 6	68,8 ± 5,3	NS
Flux TIMI initial 0 ou 1	145 (16%)	19 (45%)	<0,0001
Thrombus	206 (22%)	26 (62%)	<0,0001
Calcifications	29 (3%)	3 (7%)	NS
Distalité grêle	25 (3%)	4 (9%)	0,011
Type de lésion B2 ou C	501 (53%)	32 (76)	0,001
Nombre de stents	N=1032	50	
Stents nus	979 (95%)	48 (96%)	NS
Longueur de stent moyenne (mm)	44 (5%)	22,3 ± 10,3	NS
Diamètre moyen des stents (mm)	3 ± 0,3	2,8 ± 0,2	0,003
Stenting direct	821 (89%)	33 (78%)	0,04
Dissection ou thrombus résiduels	6 (0,6%)	0 (0%)	NS

IVA : Interventriculaire antérieure, TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction, TS : Thrombose de stent ;

3- Incidence de la TS :

On a recensé 33 cas de TS soit une incidence cumulative de 4,1% dont 23 cas de TS certaine, 6 TS probable et 4 TS possible (Tableau 3). Selon le délai de survenue (Figure 1), la TS a été précoce dans 58% des cas et tardive dans 42% des cas. Aucun cas de TS très tardive n'a été observé dans notre étude.

Tableau 3 : Répartition proportionnelle et densité d'incidence de la thrombose de stent selon le niveau de preuve.

Degré de preuve	Effectif	Répartition proportionnelle en pourcentage	Densité d'incidence (pour 100 personnes-mois)
Certaine	23	70%	0,18
Probable	6	18%	0,05
Possible	4	12%	0,03
Total	33	100%	0,25

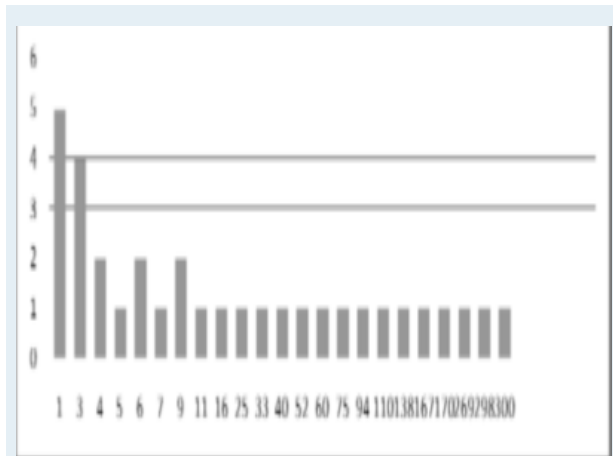


Figure n°1 : Répartition des TS selon le délai de survenu en jours par rapport à l'angioplastie

4- Présentation clinique et angiographique de la TS :

L'âge moyen des patients victimes de TS était de 59 ± 13 ans [36 à 86 ans]. L'indication de l'angioplastie initiale a été dans 90% des cas un SCA, traité par des BMS chez 31 parmi les 33 patients. La TS est survenue avec un délai médian de 58 jours. Le tableau de présentation de la TS a été une mort subite chez 9 (27%) patients, celle-ci est survenue dans 5 cas le premier mois avec un délai moyen de $6,8 \pm 6,2$ jours et dans 4 cas entre 1 et 12 mois avec un délai moyen de 67 ± 26 jours. Chez les 24 autres patients, la TS s'est présentée sous forme de SCA dont 21 STEMI et 3 NSTEMI. Des signes d'insuffisance cardiaque ont été retrouvés chez 12 patients parmi 24 soit 50% des cas. Le recours aux drogues inotropes positives a été nécessaire chez 3 patients. Une tachycardie ou fibrillation ventriculaire ont été documentés chez 2 patients réduits avec succès et un patient a eu un bloc auriculo-ventriculaire complet sur nécrose inférieure. Chez ces 3 patients, il existait une altération sévère de la fonction ventriculaire gauche (FEVG <25%).

La TS a été en outre associée à une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ; la baisse a été en moyenne $8,7 \pm 3,6\%$, en effet, la FEVG moyenne était de $46 \pm 12\%$ avant TS et de $37 \pm 11\%$ après la TS.

La coronarographie a été réalisée chez 23 patients soit 69% des cas avec un délai moyen de 6 heures, la TS a été occlusive dans la quasi-totalité des cas, un seul cas de TS non occlusive (flux TIMI 2) réalisant un tableau de NSTEMI a été noté. A noter que 4 patients étaient porteurs de plus d'un stent et qu'un d'entre eux a eu une thrombose concomitante de 2 stents.

5-Prise en charge thérapeutique urgente de la TS : Traitement interventionnel :

Vingt trois parmi les 24 patients hospitalisés ont eu une angioplastie primaire suite à une exploration coronarographique en urgence réalisée par voie fémorale. Le cathétérisme sélectif de l'artère coupable et le passage du guide à travers la thrombose ont été possibles dans tous les cas. L'angioplastie a été réalisée comme suit (Figure 2):

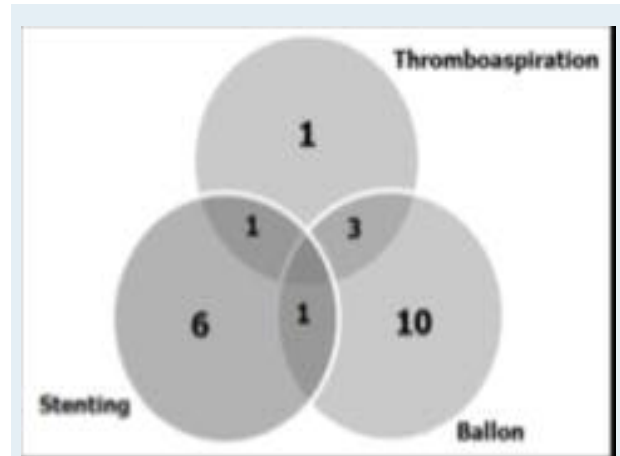


Figure n°2 : Traitement de la TS ; procédures utilisées.

Cinq patients ont bénéficié d'une thromboaspiration, le franchissement de la lésion réalisé avec un cathéter de type Fetch® a été possible dans tous les cas. Le rétablissement d'un flux TIMI 3 par cette procédure seule a été possible dans un seul cas, le recours à une procédure complémentaire (voir ci-après) a été nécessaire pour les autres permettant en définitive d'obtenir un flux TIMI 3 chez ces 5 patients. Aucune complication liée à l'utilisation des cathéters de thromboaspiration n'a été observée.

Une dilatation au ballon a été réalisée chez 14 patients précédée d'une thromboaspiration dans 3 cas et suivie d'un stenting dans 1 autre cas à cause d'une sténose résiduelle. Le rétablissement d'un flux TIMI 3 a été obtenu chez 10 patients

Huit patients ont eu un stenting intra-stent dont 1 après pré-dilatation au ballon. Il s'agissait exclusivement de stents type BMS. Le rétablissement d'un flux TIMI 3 a été possible chez tous ces patients.

Traitement pharmacologique et tests d'agrégation plaquettaire :

Toutes les procédures d'angioplastie ont été encadrées d'une perfusion de Tirofiban qui a été maintenue pendant 24 à 48 heures et tous les patients hospitalisés ont eu une nouvelle dose de charge de Clopidogrel de

600mg. L'anticoagulation en phase aigue a reposé exclusivement sur l'héparine non fractionnée (contrôlée par un temps de Céphaline activée entre 1,5 et 2,5). Le recours à la Dobutamine a été nécessaire chez 3 patients.

Les 24 patients hospitalisés ont eu un test de résistance à l'Aspirine® et au Clopidogrel réalisé le 3ème jour d'hospitalisation (après arrêt de la perfusion d'antiGp IIb-IIIa) à l'aide du système VerifyNow®. Aucun cas de résistance aux antiagrégants n'a été enregistré.

6-Pronostic ultérieur de la TS :

La mortalité (Figure 3) : En considérant les 23 cas de TS certaine, la mortalité à 1, 6 et 12 mois a été de 4,3%, 8,6% et 13% comparée à une mortalité à 1 an dans le groupe sans TS de 1,4% ($p < 0,0001$). La cause de décès dans tous les cas, était une insuffisance cardiaque réfractaire.

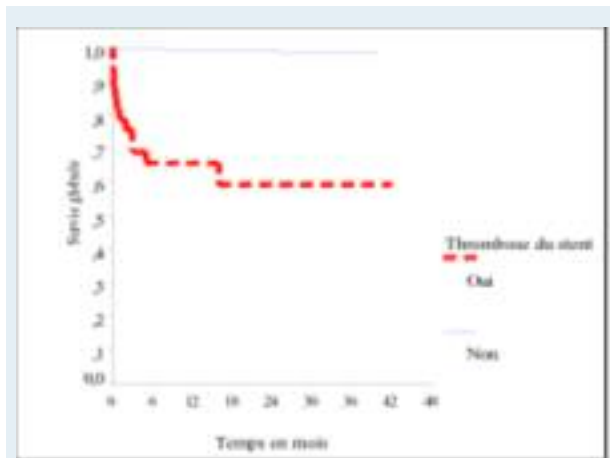


Figure n°3 : Survie des patients avec et sans Thrombose de stent

En analyse multivariée incluant les paramètres cliniques, biologiques, la FEVG et le statut coronarien, (sus-décrits dans les paragraphes 1 et 2) la TS est apparue comme le facteur prédictif indépendant le plus puissant de décès après angioplastie coronaire ($RR= 113,8$; IC à 95% [27,3-473,5], $p < 0,0001$), les autres facteurs prédictifs de décès étaient : le sexe féminin ($RR= 9,1$; IC à 95% [2,5-32,9], $p < 0,001$), une FEVG $< 45\%$ ($RR=8$; IC à 95% [1,8-18,4], $p < 0,013$) et l'insuffisance cardiaque ($RR=5,8$; IC à 95% [1,8-18,4], $p < 0,003$).

Les réhospitalisations : Après 1 an de suivi, les fréquences relatives des réhospitalisations pour survenue d'évènement cardio-vasculaire ont été de 26% dans le groupe avec TS contre 13,5% chez les patients sans TS ($p=0,08$). Les poussées d'insuffisance ventriculaire gauche ont représenté la cause la plus fréquente de réhospitalisations (66%).

Les récurrences de TS : Dans l'année qui a suivi

l'évènement index, aucun cas de récurrence de TS n'a été enregistré.

Pronostic en fonction de la technique d'angioplastie utilisée pour le traitement de la TS :

La thromboaspiration : Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe traité par thromboaspiration et le groupe n'ayant pas bénéficié de cette technique en termes de décès (0/5 vs 4/18 ; $p=0,32$) et de réhospitalisations (1/5 vs 7/18 ; $p=0,72$). L'angioplastie au ballon : Dans les groupes avec ($n=14$) et sans angioplastie au ballon ($n=9$) nous avons observé 2 et 0 décès et 2 et 3 réhospitalisations pour évènement cardiovasculaire respectivement ($p=NS$).

Le stenting : Dans le groupe de patients dont la TS a été traitée par un stenting intra-stent ($n=8$), nous avons enregistré 0 décès et 3 réhospitalisations pour complication cardio-vasculaire contre 2 décès et 2 réhospitalisations dans le groupe qui n'a pas reçu un nouveau stent ($p=NS$).

DISCUSSION

1-Présentation clinique de la TS :

Si la grande majorité des TS se présentent sous forme d'un SCA non fatal, la mort subite en constitue néanmoins un mode de révélation fréquent (le tiers des patients dans notre étude) (2,3,4). Les SCA sont dominés par les STEMI (88% des cas) dont le tableau est volontiers bruyant et associé fréquemment des signes de choc cardiogénique qui étaient présents chez 20% des patients avec STEMI du registre ESTROFA (4) et chez 12,5% de nos patients ou bien des signes d'insuffisance ventriculaire gauche qui ont été retrouvés chez la moitié de nos patients.

2-Traitement curatif de la TS :

La thrombolyse : des résultats contradictoires ;

La nature plaquettaire prépondérante des thrombi responsables de TS objectivée dans des études autopsiques de TS (5) pourrait expliquer la faible efficacité constatée de la fibrinolyse aussi bien intraveineuse qu'intracoronaire (6,7). Toutefois, selon Nishihira et al (8), aucune différence significative n'a été objectivée en matière de composition histologique et immuno-histochimique entre les thrombi au niveau des DES et sur artère native. Si la thrombolyse n'est pas considérée comme le traitement de choix de la TS, des cas de succès de celle-ci ont été rapportés (9,10) probablement en rapport avec la rapidité d'administration ou la nature du produit fibrinolytique utilisé (11,12), à cet effet l'Urokinase serait moins efficace que la Ténecteplase ayant une faible spécificité d'action sur la fibrine. Dans notre étude, aucun patient n'a été thrombolysé.

Angioplastie conventionnelle et ses modalités.

Contrairement à la thrombolyse, l'efficacité de

l'angioplastie dans le traitement de la TS semble bien documentée. Dans la série de Wenaweser et al. (7), 95 cas de TS ont été traités par angioplastie au ballon suivie d'un stenting avec 91% de succès angiographiques.

Il persiste toutefois une controverse quant aux modalités de l'angioplastie ; d'une part, certaines études ont montré un taux d'échec élevé avec l'angioplastie au ballon seule ce même en cas de fibrinolyse intracoronaire complémentaire (13), d'autre part, il a été démontré dans le registre ESTROFA (4) que l'implantation d'un nouveau stent représentait un facteur indépendant prédictif de mortalité après TS (RR=4,04, IC95% [1,36-12], p=0,012).

Les données du registre néerlandais (14) ont corroboré ce résultat et le stenting en intrastent a été un facteur indépendant prédictif à la fois de décès et de récurrence de TS (RR=1,73 ; IC à 95% [1,14-2,61], p=0,001). Dans ce registre, les BMS et DES ont été utilisés de façon équivalente sans qu'on puisse trouver de différence entre les taux de décès et de récurrence de TS selon le type de stent utilisé. Par ailleurs, l'angioplastie aurait une moindre efficacité en cas de TS en comparaison avec les STEMI sur artères natives. En effet, d'après Ergelen et al. (15), le taux de succès angiographique était moindre en comparaison avec le groupe des IDM de novo (76,3% vs 84,8%, P = 0,01). Chechi et al. (16) sont également parvenus aux mêmes conclusions avec la démonstration d'un taux de reperfusion moindre après angioplastie et d'embolisation distale plus élevé dans le groupe TS en comparaison avec le groupe STEMI sans TS (80,4% vs. 96,9%, p = 0,0001 et 6,5% vs. 0%, p = 0,01, respectivement) et il a été démontré que la TS était le seul facteur indépendant prédictif de l'échec de reperfusion après angioplastie (Odds ratio (OR)=6,8, IC95% [1,8-25,2], P= 0,004). Dans notre étude, l'angioplastie primaire était le traitement exclusif de la TS ; la restauration d'un flux TIMI 3 a été obtenue dans 10/13 cas après dilatation au ballon seule et 8/8 cas après stenting (précédé d'une pré-dilatation au ballon dans 1 cas). La place des ballons induits et des stents biologiques n'a pas été évaluée dans cette indication.

Intérêt de la thromboaspiration dans le traitement de la TS :

La thromboaspiration a permis d'améliorer la reperfusion myocardique dans les angioplasties primaires au cours des STEMI (17,18) et de diminuer l'incidence à 1 an des décès et infarctus non fatals (19).

Dans le traitement de la TS, la thromboaspiration a semblé efficace dans une série de 24 cas rapportée par Lemesle et al. (20) où elle a permis de restituer un flux TIMI 3 chez 16 patients avec un succès final d'angioplastie obtenu chez 23/24 patients. Dans cette série la mortalité à 1 an était de 12,5% équivalente à celle retrouvée chez nos patients. Dans une série rétrospective comparative de 113 TS définies angiographiquement dont 51 ont été traitées par

thromboaspiration, Mahmoud et al. (21) ont démontré un bénéfice supplémentaire de la thromboaspiration par rapport à l'angioplastie conventionnelle en terme de résultats angiographiques et ce aussi bien pour la revascularisation épicaudique (flux TIMI 3 post-procédure) (OR= 3,16, IC95% : 1,22 - 8,17, p = 0,018) que la perfusion myocardique (« Blush grade » final 2 ou 3) (OR= 3,2, IC95% 1,2 - 8,55, p = 0,02). Du point de vue clinique, cette étude n'a pas permis de démontrer une réduction significative de la mortalité à 30 jours : 9.8% versus 16% (p = 0.351) et à 1 an : 12% versus 21% (p = 0.220). De même DeVita et al. (22) n'ont pas montré de diminution significative liée à la thromboaspiration des événements cardiovasculaires majeurs en intrahospitalier (1/18 versus 5/15, p=0,08). Néanmoins, Lemesle et al. (23) dans une étude rétrospective de 91 TS traitées par angioplasties dont 36 couplées à une thromboaspiration ont démontré une différence significative du taux de survenue du critère combiné décès-infarctus du myocarde-récurrence de TS à 30 jours : 22,2% vs. 47,2% (p = 0,026) et en analyse multivariée, la thromboaspiration a été liée de façon indépendante à la réduction de ce critère (RR = 0,45, p = 0,039). Dans notre étude, la thromboaspiration réalisée chez 5 patients a nécessité le recours à un geste de dilatation au ballon ou un stenting complémentaire dans 4 cas pour la restitution d'un flux TIMI 3 et nous n'avons pas démontré de différence significative concernant les décès et/ou réhospitalisations pour événements cardio-vasculaires ultérieurs (1/5 versus 6/18).

Place des anti GpIIb-IIIa :

Dans l'étude de Wenaweser et al (7), si la réduction du taux de décès et de réinfarctissement à 6 mois a été tributaire du succès angiographique (TIMI 3, sténose résiduelle <20%) de l'angioplastie après TS, seule l'utilisation d'anti Gp IIb-IIIa, en l'occurrence l'Abciximab, a permis de diminuer les récurrences de TS (OR=4,3 ; IC95% 1,1-17,5). Dans notre étude, Le Tirofiban a été l'anti Gp IIb-IIIa exclusivement utilisé chez tous les patients qui ont eu une angioplastie en urgence et nous n'avons pas observé de récurrence de TS. A noter l'absence d'étude comparative entre les différentes molécules anti GpIIb-IIIa dans cette indication.

3-Pronostic de la TS :

Pronostic à court terme :

Dans une méta-analyse de 6 études réalisée en 2001 (24) cumulant 53 cas de TS clinique dont 45 confirmés angiographiquement, l'incidence de décès et infarctus non fatals à 30 jours a été de 69,8% (64,4% dans le sous groupe à confirmation angiographique). Ceci souligne l'importance de la morbi-mortalité précoce de la TS.

Outre la mort subite inaugurale, la mortalité hospitalière des TS est élevée. En effet, Ergelen et al. (15) et Chechi et al. (16) ont trouvé une mortalité hospitalière des TS

traitées par angioplastie primaire significativement plus importante que celle des STEMI de novo (10,2% vs 5,3% ($p=0,02$) et 17,4% vs 7,1% ($p=0,03$) respectivement). Cette différence n'a pas atteint toutefois le seuil de significativité statistique dans l'étude de Belle et al. (25) qui a concerné les thromboses de stents actifs (11,8% vs 6,7%, $p=0,06$). La mortalité hospitalière n'a été que de 4,3% dans notre étude, ce qui laisse supposer une mortalité pré-hospitalière importante.

Du point de vu morbidité, le risque hospitalier est dominé par la récurrence d'infarctus pouvant être par récurrence de TS. Ce risque a été nettement plus élevé dans un groupe de STEMI par TS ($n=86$) que dans un groupe de STEMI de novo apparié au premier groupe sur les principales caractéristiques cliniques, ($n=98$) dans l'étude de Chechi et al. (16) (8,1% vs 1%, $p=0,02$). La différence n'a pas été significative selon Ergelen et al. (15) et Belle et al. (25) qui ont par contre étudié de façon rétrospective des séries consécutives d'angioplastie primaire pour STEMI (de novo ou par TS).

Pronostic à moyen-long terme :

Même si les résultats des différentes études sont encore disparates à ce sujet, il paraît globalement que la morbi-mortalité à moyen-long terme de la TS est élevée.

La mortalité à 6 mois de la TS a été évaluée entre 11 et 20,9 % (7,15,16). Elle a été plus basse dans notre étude: 8,6%. Dans une série de 96 thromboses consécutives de stents conventionnels parmi 6058 procédures, Wenaweser et al. (7) ont rapporté une mortalité à 6 mois de 11%. La comparaison des taux de mortalité cumulative à 6 mois chez les patients traités par angioplastie primaire pour STEMI de novo ou bien pour TS a montré qu'elle était plus élevée dans les groupes TS selon Ergelen et al. (15) (17,4% vs 10,5% de mortalité cardiovasculaire, $p=0,02$) et selon Chechi et al. (16) (20,9% vs 10,2% de mortalité globale, $p=0,04$).

Concernant la morbidité à 6 mois, le risque est encore ici dominé par l'infarctus du myocarde et les récurrences de TS qui ont été de 16% et 12 % respectivement dans l'étude multicentrique Suisse (7). L'incidence de réinfarctus a été plus élevée qu'en cas de STEMI de novo (15,6% vs 9,5%, $p=0,03$) (15). Néanmoins, si l'incidence cumulative à 6 mois d'évènement cardiovasculaires majeurs (incluant le décès, le réinfarctus, l'accident vasculaire cérébral et la revascularisation du vaisseau cible) a été plus élevée dans le groupe TS que le groupe STEMI de novo dans l'étude de Chechi et al. (16) (31,4% vs 17,3%, $p=0,02$), la majorité des évènements sont survenus à la phase précoce et la différence n'a pas été significative quand la comparaison était restreinte aux évènements post-hospitaliers (11,3% vs 9,9%, $p=0,7$).

A plus long terme, l'incidence cumulative de la mortalité globale et de récurrence de TS à 1 an ont été de 16% et 4,6% dans le registre ESTROFA (4). Dans le registre multicentrique néerlandais (14) ces incidences à 1, 2 et

3 ans de suivi étaient respectivement de 10,7%, 12% et 15,4% pour la mortalité globale et de 18,2%, 19,6% et 20,1% respectivement pour la récurrence de TS. La mortalité à 1 an dans notre étude a été dans l'intervalle des ces incidences rapportées (13%) par contre, nous n'avons pas enregistré de récurrence de TS ce qui pourrait être du à des mesures de prévention secondaire efficaces, mais vu le nombre de patients décrits un simple effet du hasard n'est pas éliminé.

Facteurs influençant le pronostic des TS :

Il a été suggéré que la TS précoce avait un pronostic plus sévère que la TS tardive, ceci n'a pas été confirmé par les différentes études. Dans le registre espagnol (4) la mortalité hospitalière a été de 13% pour la TS précoce et 9,8% pour la TS tardive. L'incidence de la rethrombose a été de 2,7% et 0,66% respectivement. La mortalité cumulative à un an dans le registre japonais RESTART (26), incluant 611 cas de TS (à élution de Sirolimus) certaines, a été plus basse dans le groupe TS très tardive : 10,5% en comparaison avec les groupes TS précoce : 22,4% ($p=0,003$) et TS tardive : 23,5% ($p=0,009$). D'après VanWerkum et al (14), il n'y avait pas de différence significative dans la survenue à 3 ans de décès cardiovasculaires et/ou rethromboses certaines entre les TS précoce et tardives.

La nature du stent à élution médicamenteuse ou conventionnel ne semble pas être déterminante et il n'y avait pas de différence de pronostic selon que la TS a concerné un BMS ou un DES dans le registre néerlandais (14).

Les études s'accordent (4,7,14) sur le rôle prédictif de mortalité après TS des facteurs suivants : Flux TIMI après traitement par angioplastie de la TS <3, FEVG <45% et l'âge des patients.

Quant au risque de récurrence de TS, il a été prédit par l'absence d'utilisation d'Abciximab lors de traitement de l'évènement index (4,7). Porto et al. (27) ont étudié les facteurs angiographiques dans une série de 91 TS traitées par angioplastie primaire, avec un suivi moyen de 244 jours l'incidence de récurrence de TS a été de 8,8% et la charge thrombotique résiduelle \geq grade 3 a été identifiée comme étant son principal facteur angiographique prédictif de ce risque. Enfin, la résistance aux antiagrégants plaquettaires a été aussi retrouvée comme facteur puissant de TS et de récurrence de TS (28).

Limites de l'étude :

Vu le nombre de TS (33 cas) sur une série de 800 angioplasties, cette étude a surtout un intérêt descriptif (modalités de prise en charge de la TS et pronostic des patients dans notre pratique courante) plutôt qu'analytique, car elle ne peut prétendre une puissance suffisante pour l'identification des facteurs de risque de morbi-mortalité après un premier épisode de TS.

CONCLUSION

La TS est liée à une lourde morbi-mortalité à court et à long terme. L'angioplastie primaire est indiquée en cas de TS, l'utilisation de la thromboaspiration et des anti GpIIb-IIIa semble justifiée. Le meilleur traitement reste la prévention sur laquelle d'avantage d'efforts devraient être axés.

Abréviations :

Anti Gp IIb-IIIa : anti glycoprotéines IIb-IIIa
 ARC : Academic research consortium
 BMS : bare metal stent ou stent conventionnel
 DES : drug eluting stent ou stent actif
 FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

IDM : infarctus du myocarde
 NSTEMI : syndrome coronarien aigu avec sans décalage de ST
 OR : Odds ratio
 PES : stent à élution de paclitaxel
 RR : risque relatif
 SCA : syndrome coronarien aigu
 SES : stent à élution de sirolimus
 STEMI : syndrome coronarien aigu avec sus décalage de ST
 TA: thromboaspiration
 TIMI : thrombolysis in myocardial infarction
 TS : thrombose de stent

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt

REFERENCES

- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohern JD, van Es GA et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115:2344-51.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
- Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:1108-13.
- de la Torre-Hernandez JM, Alfonso F, Hernandez F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio Español sobre Trombosis de stents Farmacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008;51:986-90.
- Jeong MH, Owen WG, Staab ME, Srivatsa SS, Sangiorgi G, Stewart M et al. Porcine model of stent thrombosis: platelets are the primary component of acute stent closure. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;38:38-43.
- Casslerly IP, Hasdai D, Berger PB, Holmes DR Jr, Schwartz RS, Bell MR. Usefulness of abciximab for treatment of early coronary artery stent thrombosis. *Am J Cardiol* 1998;82:981-5.
- Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, Togni M, Tüller D, Locher S et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J* 2005;26:1180-7.
- Nishihira K, Yamashita A, Ishikawa T, Hatakeyama K, Shibata Y, Asada Y. Composition of thrombi in late drug-eluting stent thrombosis versus de novo acute myocardial infarction. *Thrombosis Research* 2010; 126:254-257.
- Yiginer O, Kardesoglu E, Cingozbay BK, Ozmen N, Aparci M, Uz O et al. Complete of very late stent thrombosis with systemic thrombolysis: two cases. *International Journal of Cardiology* 2010; 140, Supplement 1: S1-S93.
- Sciahbasi A, Patrizi R, Madonna M, Summaria F, Scioli R, Carlino G et al. Successful thrombolysis in patients with subacute and late stent thrombosis. *Can J Cardiol* 2009;25:e213-4.
- Mamtimin H, Rupprecht HJ, Nowak B, Voigtlander T, Darius H, Meyer J. Comparison of reoPro (abciximab) versus intracoronary thrombolysis for early coronary stent thrombosis. *Int J Cardiovasc Intervent* 2000;3:173-9.
- Bowater SE, Doshi SN, Buller NP. Subacute stent thrombosis successfully treated with thrombolysis and glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *Heart* 2005;91:488.
- Hasdai D, Garratt KN, Holmes DR Jr, Berger PB, Schwartz RS, Bell MR. Coronary angioplasty and intracoronary thrombolysis are of limited efficacy in resolving early intracoronary stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:361-7.
- Van Werkum JW, Heestermans AACM, De Korte FI, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJWM et al. Long-term clinical outcome after a first angiographically confirmed coronary stent thrombosis: an analysis of 431 cases. *Circulation* 2009;119:828-34.
- Ergelen M, Gorgulu S, Uyarel H, Norgaz T, Aksu H, Ayhan E et al. The outcome of primary percutaneous coronary intervention for stent thrombosis causing ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2010;159:672-6.
- Chechi T, Vecchio S, Vittori G, Giuliani G, Lilli A, Spaziani G et al. ST-segment elevation myocardial infarction due to early and late stent thrombosis a new group of high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2396-402.
- Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF et al. Thrombus aspiration during

- primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557-67.
18. Vlaar PJ, Diercks GF, Svilaas T, Vogelzang M, de Smet BJ, van den Heuvel AF et al. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:937-42.
 19. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-20.
 20. Lemesle G, Bouallal R, Sudre A, Delahaye C, Rosey G et Lablanche JM . Thrombus aspiration for the treatment of definite stent thrombosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:33-8.
 21. Mahmoud KD, Vlaar PJ, van den Heuvel AFM, Hillege HL, Zijlstra F, and de Smet BGJL. Usefulness of Thrombus Aspiration for the Treatment of Coronary Stent Thrombosis. *Am J Cardiol* 2011 Sep 8 [Epub ahead of print].
 22. De Vita M, Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Talarico GP, Porto I. Urgent PCI in patients with stent thrombosis: an observational single-center study comparing thrombus aspiration and standard PCI. *J Invasive Cardiol* 2008;20:161-165.
 23. Lemesle G, de Labriolle A, Bonello L, Pinto Slottow TL, Torguson R, Kaneshige k. Impact of thrombus aspiration use for the treatment of stent thrombosis on early patient outcomes. *J Invasive Cardiol* 2009;21:210 -214.
 24. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967-71.
 25. Belle L, Mahmoudi M, Delahaye C, Ben-Dor I, Maluenda G, Gaglia MA, et al. Do Patients with Drug-Eluting Stent Thrombosis Have a Similar Prognosis to Patients Presenting with ST-Elevation Myocardial Infarction of de novo Lesions. *J Interven Cardiol* 2011;24:320-325.
 26. Kimura T, Morimoto T, Kozuma K, Honda Y, Kume T, Aizawa T, et al. Comparisons of Baseline Demographics, Clinical Presentation, and Long-Term Outcome Among Patients With Early, Late, and Very Late Stent Thrombosis of Sirolimus-Eluting Stents : Observations From the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART). *Circulation*. 2010;122:52-61.
 27. Porto I, Burzotta F, Parma A, Pristipino C, Manzoli A, Belloni F, et al. Angiographic Predictors of Recurrent Stent Thrombosis (from the Outcome of PCI for Stent-Thrombosis Multicentre Study [OPTIMIST]). *Am J Cardiol* 2010;105:1710 -1715.
 28. Rajendranb S, Parikh D, Shugman I, French JK, Juergens CP. High on Treatment Platelet Reactivity and Stent Thrombosis. *Heart, Lung and Circulation* 2011;20:525-531.