



J.P. MONASSIER
Clinique du Diaconat, MULHOUSE.

Maladie coronaire. Cardiologie interventionnelle

Trois grands thèmes dominent toujours les travaux concernant la cardiologie interventionnelle et la maladie coronaire :

- l’infarctus du myocarde aigu avec ou sans sus-décalage de ST pour lequel deux questions sont d’actualité : comment optimiser la protection myocardique et quelle doit être la place des stents actifs dans ce contexte hyperthrombogène ?
- l’évolution des connaissances concernant le suivi à long terme des stents actifs et leur risque de thrombose tardive,
- la compétition “chirurgie-angioplastie” en cas d’anatomie complexe qui mérite une analyse sereine.

■ INFARCTUS MYOCARDIQUE AIGU

L’environnement pharmacologique de l’angioplastie en phase aiguë des syndromes coronariens (SCA), et notamment de ceux comportant un sus-décalage de ST, sera un des thèmes majeurs des prochaines années avec deux objectifs : améliorer le bénéfice myocardique en diminuant les lésions de reperfusion et diminuer le taux de thromboses de stents sans en payer le prix par un surcroît d’hémorragies.

1. – Peut-on sauver plus de myocarde ?

Outre les aspects logistiques d’organisation sanitaire qui doivent permettre de diminuer le délai “douleur-angioplastie” et les préparations médicamenteuses mises en œuvre dès la prise en charge du patient dans l’ambulance médicalisée, les études s’orientent vers la prévention et le traitement des lésions de reperfusion pour l’obtention d’un bénéfice myocardique optimal comme l’a montré un travail récent français utilisant **la ciclosporine** (Piot C. *NEJM*, 2008 ; 359 : 473-81). D’autres stratégies ont été testées (ou retestées) et présentées au cours de ce congrès avec plus ou moins de succès.

2. – Un nouvel échec pour l’adénosine

Après des résultats encourageants mais mitigés de l’adjonction d’adénosine intracoronaire et/ou intraveineuse à l’angioplastie primaire, une étude randomisée (contre placebo) de grande envergure (étude ADAPT) a été présentée par l’équipe très connue de Zwolle (Pays-Bas). Deux bolus de 0,12 mg d’adénosine ont été injectés, l’un après thrombo-aspiration et l’autre après stenting. Le premier critère de jugement était l’incidence d’un sus-décalage résiduel de 0,2 mV 30 à 60 minutes après la fin de la procédure. Les objectifs secondaires concernaient le “blush grade” et le flux TIMI en fin d’intervention ainsi que la régression de ST en pourcentage. L’évolution clinique à 30 jours a également été précisée. Aucune différence n’a été notée entre les deux groupes, quel qu’était le critère étudié ; en particulier, on n’observe aucun effet sur le sus-décalage de ST. Ainsi, ce dernier s’est avéré <0,2 mV respectivement dans 46,2 et 52,2 % des cas.

Cet échec ne doit pas faire interrompre les travaux dans ce domaine pour la raison suivante : les lésions de reperfusion endothéliales et cardiomyocytaires se produisent dès le rétablissement du flux et la thrombo-aspiration préalable est un contresens méthodologique. L’adénosine doit être présente au moment de l’arrivée des premières gouttes de sang dans le vaisseau coupable et l’étude devrait être refaite en utilisant une injection *in situ* à l’aide d’un ballon coaxial gonflé au niveau de la lésion en ne conservant la thrombo-aspiration que comme une technique complémentaire. **Thrombo-aspiration préalable et protection pharmacologique sont aujourd’hui conceptuellement incompatibles.**

3. – Le nicorandil : une molécule méconnue

Cette molécule n’a peut-être pas toute la place qu’elle mérite. Son mode d’action fait intervenir un maillon moléculaire de

la chaîne de mort ou de survie cellulaire en cas d'ischémie-reperfusion : les canaux potassiques ATP-dépendants (K-ATP). Ces derniers s'ouvrent en cas de pénurie d'ATP. Ils sont présents au niveau de la membrane externe du cardiomyocyte mais aussi au niveau de la membrane mitochondriale interne où siège probablement leur rôle cardioprotecteur principal. Ces canaux existeraient également au niveau endothélial. Plusieurs travaux ont déjà, par le passé, attiré l'attention sur l'amélioration du résultat de la reperfusion sous nicorandil. Lee rapporte une amélioration de tous les paramètres mesurant le flux post-angioplastie primaire après injection intracoronaire de nicorandil (2 mg avant ouverture du vaisseau et 2 mg avant implantation du stent) (*tableau I*).

On reste toutefois déçu de constater que le pic de troponine est plus élevé dans le groupe nicorandil (différence non significative). En outre, si le flux TIMI est amélioré, la perfusion myocardique étudiée par le Blush ne l'est pas. Enfin, il s'agit une nouvelle fois d'une étude dont la puissance est insuffisante. **Cela tend à suggérer que les lésions de reperfusion ne doivent pas être considérées uniquement sous l'angle du flux myocardique qui n'en est qu'un aspect.**

4. – Les anti-GpIIb/IIIa : un effet classe ?

On a considéré que l'abciximab, du fait de son action non sélective intervenant non seulement sur les plaquettes mais aussi sur les leucocytes et la réaction inflammatoire, était supérieur aux agents synthétiques de faible poids moléculaire. Le travail de Tamhane (Ann Arbor) tend à prouver le contraire. Il présente une méta-analyse des études randomisées utilisant l'abciximab, le tirofiban ou l'eptifibatide.

	Nicorandil N = 37	Contrôle N = 36	P
Flux TIMI			
0	1 (2,7 %)	2 (5,2 %)	ns
1	1 (2,7 %)	4 (10,4 %)	ns
2	0	3 (8,3 %)	ns
3	35 (94,6 %)	27 (75,0 %)	0,019
Grade "Blush"			
1	0	5 (13,9 %)	0,019
2	11 (29,7 %)	10 (27,8 %)	ns
3	26 (70,3 %)	21 (58,3 %)	ns
No-reflow	1 (2,7 %)	2 (5,2 %)	ns
Slow-reflow	1 (2,7 %)	4 (10,4 %)	ns
Pic de troponine	110,3	83,1	ns

Tableau I : Résultats sur les différents paramètres de flux. *Blush: degré d'opacification myocardique et rapidité de vidange du produit de contraste.

	RR (IC)	p
Décès	0,576 (0,353 à 0,940)	0,027
Infarctus non fatals	0,424 (0,080 à 2,253)	NS
Revascularisations	0,831 (0,348 à 1,984)	NS
Événements cliniques graves	0,559 (0,295 à 1,058)	0,074

Tableau II : Effets de l'injection intracoronaire d'un anti-GpIIb/IIIa.

Aucune différence n'apparaît sur les critères que sont les décès, les réinfarctus, les hémorragies, la résolution de ST et le flux TIMI post-angioplastie.

Ce travail pourrait donc démontrer un effet "classe" sans bénéfice d'une molécule particulière. Là encore, l'injection intracoronaire avant la réouverture du vaisseau, déjà testée, mériterait plus d'attention. C'est ce qu'a fait Bakehar (Chicago) qui montre que l'injection d'un anti-GpIIb/IIIa par voie intracoronaire réduit la mortalité toutes causes à 1 mois (*tableau II*). Cette dernière étude ne précise toutefois pas le type de molécule utilisée, mais confirme que la voie d'administration intracoronaire qui permet au principe actif d'être en place avant la reperfusion joue un rôle, ce qu'on pourra retrouver avec d'autres molécules efficaces dans les SCA ST+ dilatés.

5. – Une nouvelle application de l'érythropoïétine (EPO) ?

Des études expérimentales ont suggéré le bénéfice potentiel de l'adjonction d'EPO et de la reperfusion en phase aiguë d'infarctus en prévenant les lésions de reperfusion (Rui T. *Cardiovasc Res*, 2005 ; 65 : 719-27) ou en favorisant la régénération tissulaire (Copland I.B. *Cardiovasc Res*, 2008 ; 79 : 405-15). L'équipe de Munich dirigée par Albrecht Schömig a réalisé un essai randomisé (REVIVAL-3) concernant des patients traités par angioplastie directe pour un SCA ST+ avec fraction d'éjection initiale inférieure à 50 %. 68 patients ont été traités par une dose élevée d'EPO administrée au gonflage du ballon, puis à 24 et 48 heures, 70 patients recevant du placebo. Près de 75 % des patients inclus présentaient un flux initial TIMI 0 ou 1.

Les résultats sont négatifs en données de fonction ventriculaire gauche à 6 mois (mesures en IRM) et cela quels que soient les sous-groupes, notamment les patients traités avant et après la 3^e heure. Toutefois, une tendance en faveur de l'utilisation de cette hormone apparaît pour les événements cliniques à 6 mois, mais en étudiant des cri-

tères de jugement sans lien avec la taille de l'infarctus (récidives, accidents vasculaires cérébraux)... **Une autre déception et un nouveau fossé entre les travaux fondamentaux et la clinique.**

6. – Peut-on prédire le risque de no-reflow ?

Les lésions de reperfusion concernent l'arbre vasculaire coronarien et le cardiomyocyte. Dans le premier cas, la conséquence est une reperfusion tissulaire inefficace. Yang (Corée du Sud) rapporte une taux global de 31 % de slow (TIMI 2) ou de no-reflow (TIMI 0 ou 1) après angioplastie directe. Les facteurs prédictifs de l'incidence de cette reperfusion incomplète retrouvés en analyse multivariée sont le délai douleur-désobstruction supérieur à 6 heures (respectivement 21,1 vs 8,3 % ; RR = 5,4 ; p = 0,048) (**tableau III**), un taux pathologique de troponine à l'admission (57,9 vs 22,6 % ; RR = 5,2 ; p < 0,001) et la longueur de la lésion coupable > 20 mm (71,1 vs 33,3 % ; RR = 4,1 ; p < 0,001). Ces éléments méritent d'être connus car disponibles dès l'arrivée du patient et potentiellement modifiables.

Leur signification physiopathologique peut être envisagée : volume du thrombus d'autant plus important que le délai est plus grand (il est intéressant de remarquer que la prévalence du no-reflow est nulle avant 2 heures) donc augmentation du risque d'embolies distales. La troponine élevée d'emblée pourrait être un reflet du délai. Quant à la longueur de la lésion, elle renvoie également au risque embolique athérombotique.

Ce dernier a été analysé par Fokkema M.L. (Groningen) à partir de 883 patients traités par angioplastie primaire. Des embolies distales sont visualisées dans 6,3 % des cas. Dans l'étude TAPAS qui testait l'intérêt de la thrombo-aspiration, la perfusion myocardique est de mauvaise qualité ("Blush Grade") dans tous les cas s'associant à une régression incomplète de ST et à une incidence plus élevée d'événements cliniques (**tableaux IV et V**).

	No-reflow
0 à 2 heures	0
2 à 4 heures	12 %
4 à 6 heures	15 %
> 6 heures	50 %

Tableau III : Importance du no-reflow en fonction du délai douleur-désobstruction.

N	Blush 0,1	Blush 2	Blush 3
Embolies	51	46	4
Absence d'embolies	17	39	44

Tableau IV : Résultats sur le Blush Grade.

N	ST < 30 %	ST 30 à 70 %	ST > 70 %
Embolies	24	54	22
Absence d'embolies	13	33	54

Tableau V : Résultats sur la régression du ST.

7. – La thérapie cellulaire : le rêve se poursuit

L'absence de résultats aussi spectaculaires que souhaités initialement a fait retomber l'enthousiasme de cette méthode de "réparation" des dégâts myocardiques. Une équipe chinoise (Cao) rapporte les résultats à 4 ans d'une étude randomisée comparant à J7 l'injection intracoronaire de cellules souches médullaires à un placebo. Au terme du suivi, la fraction d'éjection échographique est significativement (p < 0,05) plus élevée dans le groupe "cellules" (50,5 ± 0,8 %) comparée au groupe placebo (47,6 ± 0,9 %). Là encore, la différence n'impressionne pas, mais il sera intéressant de lire en détail la publication si elle est acceptée par une grande revue. La survenue de ce bénéfice en fonction du temps montre qu'il s'installe précocement entre 3 et 6 mois et reste stable ensuite à partir du 6^e mois et cela dans les deux groupes.

8. – Stents actifs et infarctus

La resténose est plus fréquente après angioplastie au cours des SCA. Il est donc séduisant de vouloir implanter un stent actif. Néanmoins, la thrombose de stent est également plus fréquente dans ce contexte et il est important de savoir si les stents actifs ne sont pas plus souvent à l'origine de thromboses aiguës et subaiguës après mise en place en phase aiguë d'infarctus myocardique. Ils restent officiellement contre-indiqués ("off-label") bien que certaines études antérieures aient été rassurantes (De Luca G. *Int J Cardiol*, 2009 ; 133 : 213-22/Kastrati A. *EHJ*, 2007 ; 28 : 2706-13) et d'autres moins (Steg PG. *EHJ*, 2009 ; 30 : 321-9). Ce point a été réexaminé à partir de l'étude HORIZON-AMI (qui comportait une double randomisation, bivalirudine versus anti-GpIIb/IIIa + héparine non fractionnée puis stent actif – TAXUS – versus stent nu). Les auteurs (Dangas G.D. *et al.*) ont analysé minu-

teusement l'incidence des thromboses aiguës (24 heures), subaiguës (1 à 30 jours) et tardives (30 jours à 1 an) chez les 3 602 patients inclus. Ils rappellent que la bivalirudine s'accompagne d'une mortalité inférieure à 1 an (3,4 vs 4,8 % ; $p = 0,036$), gain obtenu dès le 30^e jour (respectivement 3,4 vs 4,8 % à 1 an ; $p = 0,036$ et 2,1 vs 3,1 % dès le premier mois ; $p = 0,04$).

107 thromboses de stents (3,3 %) certaines ou probables correspondant aux critères définis par l'ARC (*Academic Research Council*) ont été enregistrées à 1 an. Aucune différence entre les deux types de stents ne se dégage (thromboses à 1 an : 3,3 vs 3,4 %). Étonnamment, il y a significativement plus de thromboses à 24 heures sous bivalirudine (1,5 vs 0,3 % ; $p = 0,0002$), puis c'est l'inverse entre le 1^{er} jour et 1 an (2,2 vs 3,6 ; $p = 0,06$). De façon toute aussi surprenante, la dose de charge de clopidogrel (600 mg vs 300 mg) n'influe pas sur le risque de thrombose aiguë dans le groupe "héparine + anti-GpIIb/IIIa" (2,8 % dans les groupes) alors qu'elle modifie celui de survenue de cet événement dans le groupe bivalirudine (1,6 % vs 3,4 % à 1 an, respectivement pour 300 et 600 mg).

Les facteurs prédictifs de thromboses de stents sont les suivants :

- **thromboses aiguës** : flux initial TIMI 0 et 1, lésion ulcérée, nombre de stents, utilisation d'héparine avant randomisation et bivalirudine,
- **thromboses subaiguës** : diabète insulino-dépendant, antécédents d'insuffisance cardiaque, flux initial TIMI 0,1, flux final TIMI 0,1, longueur de stent rapportée à la lésion, dose de charge de clopidogrel,
- **thromboses tardives** : tabagisme actif, diabète insulino-dépendant, antécédents d'infarctus, surdilatation finale au ballon.

Cette étude est une mine d'informations dont la traduction pratique n'est pas aisée, mais qui confirme l'innocuité des stents actifs en termes de risque de thrombose. Elle pose par ailleurs autant de questions quant à l'interprétation de certains résultats qu'elle n'en résout. Ces résultats permettent aux auteurs de proposer une modification des recommandations de l'ACC/AHA et de considérer les SCA comme une indication des stents actifs.

HORIZON-AMI fait entre autres réapparaître le rôle du diabète dans le risque de thromboses subaiguës et tardives. Angiolillo (Madrid) a étudié le devenir des patients diabétiques présentant une hyperréactivité plaquettaire (testée par plusieurs agonistes, en particulier l'ADP et l'adrénaline) alors

qu'ils sont sous un double traitement antiplaquettaire. Si cette hyperréactivité apparaît pour les deux agonistes, ces patients subissent un taux global d'événements et de mortalité à 2 ans significativement plus élevé (RR = 3,5 ; $p = 0,001$).

Ce problème de la thrombose de stents dans l'environnement de l'infarctus myocardique est à l'origine de travaux innovants et utilisant de nouveaux concepts. L'étude randomisée GENIUS (Cervinka, Pologne) utilise un stent recouvert d'anticorps capables de fixer les cellules souches endothéliales circulantes comparé au stent nu. Malheureusement, les résultats sont totalement négatifs, voire en défaveur de cette prothèse, malgré une réussite technologique indiscutable.

9. – Toujours les diabétiques !

Le pronostic des patients diabétiques est plus sévère au cours des SCA tant à la phase hospitalière qu'à distance. La très belle étude HORIZON-AMI déjà citée est l'occasion d'isoler cette sous-population de plus en plus nombreuse et qui constitue 16,5 % de l'ensemble des patients inclus (Witzenbichler B., New York). A 1 an, les patients diabétiques présentaient plus d'hémorragies (9,8 vs 7,1 % ; $p = 0,027$), plus d'événements cliniques graves (15,4 vs 11,2 % ; $p = 0,003$) et un taux de décès significativement plus élevé (6,3 vs 3,7 % ; $p = 0,003$). Toutefois, les patients diabétiques tirent un bénéfice identique aux non diabétiques dans le groupe bivalirudine.

Des résultats voisins sont présentés dans les SCA non ST+ à risque modéré ou élevé et soumis à une stratégie invasive précoce au terme de l'étude ACUITY. 13 819 patients sont randomisés en trois stratégies antithrombotiques (héparine + anti-GpIIb/IIIa ; bivalirudine + anti-GpIIb/IIIa ; bivalirudine seule). Les résultats présentés ci-dessous (*tableau VI*) confirment un taux de décès plus élevé chez les diabétiques à 1 an. **Cependant, on constate également l'absence de sur-**

	Diabétiques	Non diabétiques	p
Décès + infarctus	14,9 %	11,3 %	0,006
Décès	4,8 %	2,1 %	0,0001
Décès cardiaques	3,0 %	1,0 %	0,0001
Infarctus	11,7 %	10,0 %	NS
Thromboses de stents	2,6 %	1,9 %	NS

Tableau VI : Résultats comparant les diabétiques et les non diabétiques.

croît de thromboses de stents chez ces diabétiques (alors qu'on pense habituellement qu'il y a plus de résistance aux antiplaquettaires dans cette population).

10. – Faut-il changer de voie d'abord pour l'angioplastie d'urgence ?

La voie d'abord radiale a ses fervents supporters et ses détracteurs (irradiation, taux d'occlusions radiales). On ne peut nier un moindre risque hémorragique grave dans une situation clinique où les antiplaquettaires oraux et intraveineux sont utilisés largement et où le geste interventionnel est parfois pratiqué au décours d'un traitement thrombolytique préhospitalier. Bernat I. (République Tchèque) a utilisé la voie radiale gauche chez 129 patients présentant un SCA ST+ et la voie fémorale chez 126 autres patients dans un travail non randomisé. Les données recueillies sont réunies dans le **tableau VII**.

Ainsi, le seul avantage de la voie radiale dans le contexte de l'infarctus est l'absence d'hémorragies graves. Ce travail n'établit pas la comparaison avec la voie fémorale associée à un système de fermeture artérielle. Les occlusions artérielles radiales sont ici asymptomatiques et il n'est pas précisé si un test d'Allen a été pratiqué avant la ponction. Cette précaution étant prise, la voie radiale peut être utile dans certaines circonstances comme l'obésité, la présence d'une artériopathie des membres inférieurs et à condition de la faire réaliser par des mains entraînées. Le choix de la voie gauche peut se discuter car elle ne permet pas, pour l'opérateur, un confort identique à la voie droite...

Ainsi les travaux concernant l'infarctus traité par angioplastie directe :

- sont en faveur de l'utilisation des stents actifs,
- restent décevants quant à la protection pharmacologique associée à la revascularisation,

	Accès radial	Accès fémoral	p
Durée de la procédure (mn)	45 ± 21	43 ± 19	NS
Temps de scopie (mn)	10,3 ± 7,4	9,2 ± 6,3	NS
Consommation de contraste (mL)	144 ± 52	162 ± 53	0,05
Hémorragies locales	0	5	0,05
Occlusion artérielle	2	0	
Décès	2,3 %	4,0 %	NS

Tableau VII: Résultats en fonction de la voie d'abord de l'angioplastie d'urgence.

- confirment le pronostic péjoratif des diabétiques, ces derniers bénéficiant néanmoins des avancées des traitements antithrombotiques récents,
- font espérer la poursuite des progrès de la cardiomyoplastie cellulaire, notamment en sélectionnant mieux les cellules médullaires "utiles".

■ NOUVELLES DU FRONT DES STENTS ACTIFS

1. – Quel est le meilleur stent actif ?

Le débat se poursuit depuis plusieurs années avec l'arrivée de nouveaux "limus". Patrick Serruys a présenté les résultats à moyen terme du stent XIENCE (éverolimus) comparé à "l'ancien" "non limus" à savoir le stent TAXUS au paclitaxel au terme de l'étude SPIRIT II. A 3 ans, la supériorité du premier est statistiquement indiscutable, avec une réduction de 88 % de la mortalité cardiaque et une diminution de 55 % de l'ensemble des événements cliniques dont les infarctus (-50 %) et des revascularisations (-56 %) (**tableau VIII**).

La diminution des revascularisations à distance de la lésion cible s'explique mal! Parmi les critères d'évaluation des stents actifs, la thrombose reste au premier plan. Ainsi, De La Torre-Fernandez a rapporté les résultats du registre espagnol ESTROFA-2 comparant éverolimus et zotarolimus. Aucune différence n'apparaît (1,5 vs 1,9 % à 18 mois). Il est intéressant de constater que les auteurs reconnaissent la place importante d'une meilleure gestion du traitement antiplaquettaire à laquelle de nombreuses équipes françaises ont participé. Ainsi, à 1 an, l'incidence des thromboses est de 1 % dans ce registre alors qu'au terme d'un délai identique elle était dans ESTROFA-1 de 1,5 % avec les stents actifs de première génération.

	XIENCE V	TAXUS	Variations
Décès cardiaques	0,5 %	4,3 %	-88 %
Infarctus	3,6 %	7,2 %	-50 %
Revascularisation Resténose intrastent	4,6 %	10,1 %	-55 %
Autre revascularisation	1,5 %	5,5 %	-73 %
Toutes revascularisations	5,4 %	12,3 %	-56 %

Tableau VIII: Comparaison des stents XIENCE et TAXUS.

Cet optimisme est, une fois de plus, tempéré par un remarquable travail anatomopathologique de l'équipe de R. Virmani (Gaithersburg, Etats-Unis) présenté par M. Vorpahl. Les auteurs rapportent les résultats de 270 autopsies de patients décédés et porteurs soit d'au moins un stent actif ou nu. Ils considèrent que 14,6 % des décès sont liés au stent nu contre 32,1 % reliés à un stent actif...

2. – Les stents pharmaco-actifs et le diabète

L'essai DIABETES est une étude randomisée comparant le stent au sirolimus et le stent nu chez les diabétiques. Au-delà de 2 ans et jusqu'à 4 ans, très peu d'événements y compris les thromboses sont constatés dans les deux groupes (Jimenez-Quevedo P., Barcelone). Sachant que le stent actif avait permis une diminution de la resténose, cette information vient ajouter l'absence de risque de thrombose tardive dans une population à haut risque potentiel.

3. – Résistance et hypersensibilité aux antiplaquettaires

Pour Eshtehardi (Berne), 9 % des patients sont mauvais répondeurs à la fois à l'aspirine et au clopidogrel. L'incidence des thromboses de stents à 30 jours est de 10,5 % contre 0,8 % chez les autres patients, y compris ceux qui sont résistants à l'une des molécule. Parallèlement, les décès sont significativement plus nombreux (5,3 vs 0 %). Ce type de résultat rend encore plus nécessaire la détection de ce groupe de patients à très haut risque. La meilleure méthode de mesure de la réponse au clopidogrel a été évaluée par Capranzo (Jacksonville). L'auteur observe une bonne corrélation entre la mesure de la phosphorylation de la protéine VASP et le test Verify Now P2Y12.

Parmi les non répondeurs aux antiplaquettaires, on retrouve les diabétiques (Mangiacapra F., Rome) et, dans ce cas, un taux plus élevé d'infarctus périopératoires (15 vs 2 %; $p = 0,017$). Un autre écueil des antiplaquettaires est la survenue différée (6 ± 2 jours) d'une réaction allergique cutanée qui peut amener à une interruption dommageable du traitement. Kimberly (Philadelphie) a utilisé avec succès (21 patients sur 24) un traitement immédiat par corticothérapie et antihistaminiques, sans suspendre la prise de clopidogrel.

■ COMPETITION ANGIOPLASTIE-CHIRURGIE

Les suites de l'étude SYNTAX ont été rapportées par Cohen D.J. (Kansas-City). Cette étude avait montré que la

seule différence qui séparait encore pontage et angioplastie dans les anatomies à "haut risque" était un plus grand nombre de nouvelles revascularisations et un moins grand nombre de patients asymptomatiques (71,6 % vs 76,2 %; $p = 0,05$). Les paramètres de qualité de vie sont identiques dans les deux groupes. En outre, l'analyse médico-économique en tenant compte du mode de financement des Etats-Unis est en faveur de l'angioplastie malgré les revascularisations (35 991 vs 39 581 dollars; $\Delta = 3 590$ dollars; $p < 0,001$). En prenant en compte le score de gravité (score SYNTAX), on observe un bénéfice maximum (rapport coût-efficacité) pour une valeur de ce score < 22 , un bénéfice moins spectaculaire pour un score de 23 à 32 et un résultat neutre pour un score > 32 . La conclusion des auteurs est que le pontage n'est économiquement attractif que pour les scores élevés.

Marie-Claude Morice (Massy) a montré, à partir de SYNTAX, qu'en dépit de comorbidités plus nombreuses et d'un âge plus élevé, le pronostic à 1 an des femmes incluses dans SYNTAX est identique à celui des hommes.

Dans ce même domaine de l'angioplastie des patients considérés classiquement comme chirurgicaux, plusieurs communications ont concerné les atteintes du tronc gauche non protégé. Kang (Séoul) rapporte les résultats à 2 ans d'un registre bicentrique ayant inclus 466 patients et utilisant des stents actifs. La mortalité à 33 mois est élevée dans les deux groupes: 12,1 et 14,1 % respectivement. Le registre étudié par Chakravarty (Los Angeles) comparant 223 patients pontés et 120 patients dilatés ne montre aucune différence entre les deux groupes (après appariement et utilisation d'un score de propensité) au terme d'un suivi de 4 ans. Un autre groupe de la capitale coréenne du Sud (Poddar) montre en outre que les résultats à 1 et 6 mois sont identiques, que la maladie du tronc touche ou non la bifurcation.

Chez les patients pluritronculaires stables présentant donc au moins une sténose angiographiquement ≥ 50 % sur au moins deux vaisseaux, l'angioplastie peut être guidée par la preuve de l'ischémie en cours de procédure. **Cette preuve est obtenue par la mesure de la FFR (Fractional Flow Reserve) sous adénosine.** Tonino Pal (Eindhoven et Stanford) a montré, à partir de l'étude FAME, que l'angioplastie seule des lésions ischémiantes s'accompagne d'un pronostic supérieur à 1 an. Cette étude randomisée compare les patients dilatés sur les arguments angiographiques et ceux dilatés sur un double argument, angiographique + diminution de la FFR $< 0,80$. 1 005 patients ont été randomisés, 496 dans le groupe "angiographie" et 509 dans le groupe "FFR". Dans ce dernier

groupe, 63 % avaient une FFR pathologique, ce qui permet d'extrapoler en disant que plus d'un tiers des patients traités pour une sténose $\geq 50\%$ n'ont pas d'ischémie. Le suivi à 1 an des deux groupes objective un risque d'événements majeurs significativement inférieur dans le groupe FFR (12 vs 18 %).

■ TROP PEU DE STENTS ACTIFS CHEZ LES SUJETS AGES ?

Les patients âgés sont susceptibles de devoir se soumettre à une intervention chirurgicale imprévue initialement au cours de l'année qui suit une angioplastie. La difficile gestion du traitement antiplaquettaire dans ces circonstances rend prudent quant à l'implantation d'un stent actif et au risque de thrombose en cas de chirurgie. **Toutefois, certains travaux montrent que les stents pharmacoactifs apportent un bénéfice réel chez les personnes âgées.**

Le travail de P. Douglas (Etats-Unis), à partir d'une banque de données nationale, confirme l'intérêt de ces prothèses dans les tranches d'âge élevées. Sur 262 700 patients âgés de 65 ans ou plus et traités au cours d'une période de 3 ans entre 2004 et 2006 (dont 37,8 % d'angioplasties effectuées en urgence), 83 % ont reçu au moins un stent actif. Pendant la période de 30 mois de suivi, la mortalité toutes causes et ajustée en fonction des différences de populations a été plus élevée dans le groupe "stents nus", respectivement 16,5 % vs 13,5 %; $p < 0,001$. La divergence des courbes de mortalité débute dès les 6 premiers mois et continue à se majorer au-delà de cette période. Le risque d'infarctus myocardique est également plus faible dans le groupe "actif", surtout au cours des 12 premiers mois, les courbes devenant parallèles au-delà. On peut donc penser par extrapolation que le taux de thromboses de stents n'est pas plus élevé avec les stents actifs. Il faut remarquer cependant que le taux de nouvelles revascularisations est identique dans les deux groupes au terme des 30 mois, avec une réduction en faveur des stents actifs au cours des 12 premiers mois et un "rattrapage" au-delà. L'incidence des hémorragies et des accidents vasculaires cérébraux est identique quel que soit le stent. Le risque relatif ajusté de survenue d'un événement après stents actifs par rapport aux stents nus est représenté dans le **tableau IX**.

Ces résultats sont retrouvés dans tous les sous-groupes analysés, en particulier les patients âgés de 75 ans et plus, les femmes, les diabétiques... On peut donc considérer que les stents actifs sont plus efficaces que les stents nus dans les tranches d'âge les plus élevées et ne s'accompagnent pas plus

Critères	RR (Intervalle de confiance)
Décès	0,75 (0,72-0,79)
Décès ou infarctus myocardique	0,75 (0,72-0,79)
Décès ou infarctus ou revascularisation	0,84 (0,81-0,87)
Décès ou infarctus ou accident vasculaire cérébral	0,77 (0,74-0,80)
Infarctus myocardique	0,77 (0,72-0,81)
Revascularisation	0,91 (0,87-0,96)
Accident vasculaire cérébral	0,97 (0,88-1,07)
Hémorragie	0,91 (0,84-1,00)
Infarctus sans sus-décalage de ST	0,79 (0,74-0,84)
Infarctus avec sus-décalage de ST	0,74 (0,67-0,82)

Tableau IX : Risque relatif de survenue d'un événement après stents actifs par rapport aux stents nus.

souvent de complications, de thromboses de stents et/ou d'hémorragies. Cette étude ne précise pas toutefois le nombre de patients ayant dû se soumettre à une intervention chirurgicale extracardiaque pendant la période de suivi ni la durée du double traitement antiplaquettaire utilisé après implantation de stents actifs.

■ L'AVANCEE IRRESISTIBLE DES STATINES

Les infarctus périprocéduraux traduits par une élévation de troponine et/ou de CPK sont fréquents au décours d'une angioplastie réglée et peuvent nuire au pronostic ultérieur. Des travaux antérieurs (Hermann J. *EHJ*, 2005; 25: 2493/Pasceri V. *Circulation*, 2004; 110: 674-8/Briguori C. *EHJ*, 2004; 25: 1822-8) ont montré qu'un prétraitement de 7 jours par une statine diminuait les infarctus périopératoires.

Briguori (Naples) a testé une dose unique préopératoire de 80 mg d'atorvastatine au cours des 24 heures précédentes. Il s'agit d'un essai randomisé incluant des patients stables avec comme critère de jugement la survenue d'un infarctus avec ou sans sus-décalage de ST. Le marqueur de cytolysse était une élévation des CPK et/ou de la troponine I supérieure ou égale à 3 fois la valeur normale et définissait l'infarctus non ST + post-angioplastie. 668 patients ont été inclus. Une élévation anormale des CPK a été observée chez 9,5 % des patients du groupe "statine" contre 15,8 % du groupe placebo (RR = 0,56; $p = 0,014$). Parallèlement, la troponine s'est éle-

vée chez 26,6 % au sein du premier groupe et chez 39,1 % du second (RR = 0,56 ; $p < 0,001$). La différence n'est significative qu'au sein du groupe des patients ayant une CRP élevée et, dans ce cas, la différence est encore plus nette (4,6 vs 16,5 % ; $p = 0,016$). **Une dose de charge d'atorvastatine semble donc bien prévenir le risque d'infarctus en diminuant la composante inflammatoire.**

Cet effet bénéfique peut se voir également chez des patients traités au long cours par statine. C'est ce qui a été testé dans l'étude ARMYDA-RECAPTURE (Di Sciascio, Rome). 793 patients présentant un angor stable ou un SCA non ST+ et précédemment sous statine ont été randomisés, avant coronarographie, entre atorvastatine 80 mg 12 heures avant puis 40 mg 2 heures avant *versus* placebo. Le critère de jugement principal était la combinaison des décès, infarctus du myocarde (élévation des marqueurs > 3 fois la valeur normale ou nouvelle onde Q), nouvelle revascularisation. 35 % des patients étaient diabétiques. A 30 jours, le critère de jugement a été constaté chez 3,4 % du groupe actif contre 9,1 % du groupe placebo ($p = 0,045$), la différence concernant essentiellement les infarctus myocardiques (respectivement 3,4 % et 8,6 %). Enfin, seuls les patients admis pour un SCA bénéficient de cette stratégie.

■ CONCLUSION

Les travaux présentés au cours des sessions de l'ACC :

- ont confirmé la sécurité des stents actifs au cours d'un suivi prolongé et apaisent la crainte d'une "épidémie" de thromboses tardives,
- suggèrent de les utiliser dans toutes les tranches d'âge,
- repoussent encore les limites de l'angioplastie des anatomies complexes en rappelant que ces dernières exigent des équipes entraînées,
- apportent des éléments nouveaux quant à l'environnement pharmacologique, notamment l'utilisation de doses de charge de statines s'ajoutant aux doses de charge de clopidogrel (en attendant le prasugrel).

Note :

Le Score de Propension ("Propensity Score") : Méthode statistique appliquée aux études non randomisées, donc aux registres. Elle permet d'établir des groupes de patients qui tenant compte de covariables ont la même probabilité de recevoir l'un ou l'autre traitement dont on veut évaluer le résultat. Elle consiste à modéliser la relation entre les caractéristiques du patient et l'assignation du traitement.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.