

L'étude BARI 2D. Angioplastie coronaire : encore le diabète !!!



→ J.P. MONASSIER
Fondation du Diaconat,
MULHOUSE

On se souvient des déclarations péremptoires à la Nouvelle-Orléans en 2007 après la présentation de l'étude COURAGE par W.E. Boden: "Les coronariens stables n'ont aucun bénéfice à être revascularisés, l'étude COURAGE fera date...". Cette étude, à l'origine de nombreuses polémiques, montrait que l'angioplastie d'emblée n'apportait aucun bénéfice par rapport à un traitement médical intensif chez les patients coronariens stables (diabétiques: 33 %; tritronculaires: 30 %; 348 angioplasties nécessaires ultérieures) (*NEJM*, 2007; 356: 1503-16). **Une nouvelle pierre vient d'être déposée dans le jardin des cardiologues interventionnels avec les données de l'étude BARI 2D qui ont montré que le pontage améliore les diabétiques stables par rap-**

port au traitement médical seul, et notamment antidiabétique intensif, contrairement à l'angioplastie qui n'apporte aucun bénéfice en termes de réduction des décès et des infarctus myocardiques.

Depuis la première étude BARI (*NEJM*, 1996; 335: 217-25; *Circulation*, 1997; 96: 1761-9; *JACC*, 2000; 35: 1122-9) qui comparait l'angioplastie par ballonnet à la chirurgie de pontage, le diabète freinait l'ascension que l'on croyait irrésistible de l'angioplastie, même si les résultats du registre BARI infirmaient ceux de l'étude randomisée (Detre KM, *Circulation*, 1999; 99: 633-40). W. O'Neill avait alors affirmé que "l'angioplastie par ballonnet devait être abandonnée chez les diabétiques pluritronculaires" (*JACC*, 1998; 31: 20-2). Les stents nus puis actifs ont fait espérer que cette déclara-

tion allait devenir du passé. Pourtant, dans les différentes études qui ont suivi, le doute a persisté.

BARI 2D relance donc le débat. Cette remarquable étude a été dessinée de façon particulière et sa lecture trop rapide pourrait conduire à des conclusions pratiques erronées. Il ne s'agit en aucun cas d'une comparaison directe pontage *versus* angioplastie chez les patients diabétiques. Le choix de la méthode de revascularisation était un prérequis avant la randomisation qui n'a concerné que la confrontation **entre revascularisation d'emblée versus traitement antidiabétique intensif puis revascularisation en cas de nécessité clinique**. Une première randomisation a réparti les patients revascularisables entre ceux qui seront revascularisés et ceux qui

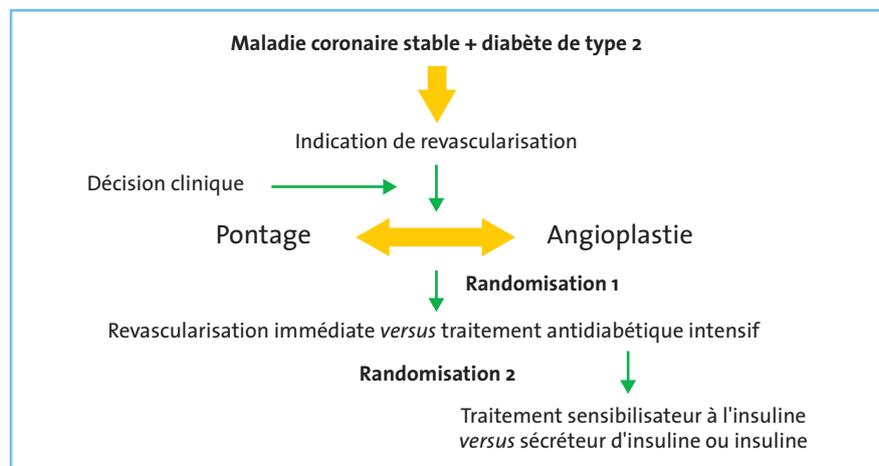


FIG. 1: Design de l'étude BARI 2D.

AMERICAN HEART ASSOCIATION 2009

Revascularisation coronaire

	Angioplastie		Chirurgie	
Total	1605		763	
	Prévue	Tt Médical	Prévue	Tt Médical
N	798	807	378	385
	Effectuée		Effectuée	
N (%)	765 (95,9)		347 (92,8)	

TABLEAU I : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude BARI 2D.

	N	Décès			Infarctus	Critère combiné	
		Toutes causes	Cardiaques	M. sub.		Décès ou infarctus	Décès card. ou infarctus
Tous Patients	2 368						
Revasc.	1176	11,7	5,9	4,0	11,5	21,1	15,9
Tt int.	1192	12,2	5,7	4,2	14,3	22,7	16,7
p		0,97	0,38	0,72	0,27	0,61	0,78
Angiopl.	1 605						
Prévue	798	10,8	5,0	3,8	12,3	21,1	16,0
Tt int.	907	10,2	4,2	3,4	12,6	19,6	14,2
p		0,48		0,25	0,42	0,19	0,045
Pontage	763						
Prévu	378	13,6	8,0	4,3	10,0	21,1	15,8
Tt int	385	16,4	9,0	6,0	17,6	29,2	21,9
p		0,33	0,79	0,35	0,003	0,01	0,03
Tr 1	1 185	12,1	6,0	4,2	13,6	22,7	17,1
Tr 2	1 183	11,8	5,7	4,0	12,2	21,2	15,6
p		0,89	0,76	0,97	0,21	0,29	0,21

TABLEAU II : Résultats à 5 ans de l'étude BARI 2D.

seront traités médicalement. La seconde randomisation a déterminé le type de traitement antidiabétique : utilisation de molécules améliorant la sensibilité à l'insuline et traitements favorisant la sécrétion d'insuline ou l'insuline elle-même (**fig. 1**).

Les résultats à 5 ans de cette étude ont été publiés (*NEJM*, 2009 ; 360 : 2 503-15

et *Circulation*, 2009 ; 120 : Nov en ligne) et rediscutés à Orlando. Ils méritent une attention particulière. 2 368 patients ont été inclus dont 1 605 indications initiales d'angioplastie et 763 de pontage. La randomisation entre traitement médical premier et revascularisation immédiate est présentée dans le **tableau I** et les résultats bruts à 5 ans dans le **tableau II**.

Les conclusions que l'on peut dégager sont les suivantes :

>>> Les patients diabétiques coronariens stables candidats à une angioplastie ne tirent aucun bénéfice de la revascularisation par rapport à un traitement médical intensif et présentent même significativement plus de décès et d'infarctus (critère combiné) que les patients sous traitement médical seul. Les candidats à un pontage ont une mortalité identique qu'ils soient revascularisés ou non mais présentent moins de décès ou d'infarctus myocardiques surtout lorsqu'on écarte les infarctus périopératoires marqués par les habituelles élévations des marqueurs de cytolyse (7,6 vs 17,1 % ; $p < 0,001$).

>>> Le traitement qui accroît la sensibilité à l'insuline est équivalent à celui qui utilise l'insuline.

>>> Ce résultat est obtenu au prix de 40 % de revascularisations ultérieures exigées par l'évolution clinique (majoration des symptômes ou survenue d'un syndrome coronarien aigu).

>>> Le traitement médical a été particulièrement bien suivi. En effet, hormis les antidiabétiques, les autres molécules reconnues ont été largement utilisées et sont résumées dans le **tableau III**.

>>> Les patients les plus gravement atteints, accessibles à un pontage, sont améliorés en utilisant un critère combiné.

>>> La mortalité cardiaque des coronariens diabétiques stables traités de façon médicalement intensive est relativement faible à 5 ans (< 6 %) et ne représente que moins de la moitié des causes de décès.

>>> La mort subite est la cause majeure des décès cardiaques quel que soit le choix thérapeutique initial.

Molécule	% Inclusion	% fin d'étude groupe revascularisation
BB	72,9	83,9
IEC ou ARA2	77,1	91,2
Aspirine	88,0	93,5
Statine	74,9	94,6

TABLEAU III : Traitements utilisés dans l'étude BARI 2D.

Cependant, certaines nuances doivent être apportées à ce travail majeur :

>>> Les patients ayant une atteinte du tronc gauche ont été exclus de l'étude et revascularisés.

>>> De même, **les diabétiques les plus graves** (HbA1c > 13 %) n'ont pas fait partie de l'étude ainsi que les insuffisants rénaux. Le taux initial d'HbA1c était à peine supérieur à 7 % pour l'ensemble de la population alors que l'objectif final était précisément cette valeur. Ils devaient être bien traités dès avant l'entrée dans l'étude et ne correspondent que partiellement à la population rencontrée en Europe de l'Ouest (qui n'a pas été invitée à participer à BARI 2D).

>>> Alors que 94 % des patients opérés ont eu une implantation d'une artère mammaire, **près de 10 % des patients dilatés n'ont pas été stentés et seule une minorité a eu un stent actif** (35 % au début de l'étude puis 61 % à partir d'avril 2003 correspondant à la deuxième moitié de l'étude ; chiffre total non précisé) alors que le diabète en est aujourd'hui une indication majeure, même si l'effet bénéfique de ces prothèses pharmaco-actives s'exprime surtout en termes de prévention de la resténose.

>>> **Quelles sont les raisons qui ont conduit à exclure près de la moitié des patients ?** Une indication anatomiquement indiscutable de revascularisation ? Cette donnée est manquante sauf la phrase "les patients n'ont pas été rando-

misés s'ils nécessitaient une revascularisation urgente". Il y a donc des diabétiques stables qui nécessitent une revascularisation urgente : lesquels (hormis les troncs serrés qui faisaient l'objet d'un autre critère d'exclusion) ?

>>> **95,6 % des patients ont été revascularisés au cours des 6 mois après la date d'inclusion.** Combien d'événements se sont produits pendant cette période "préopératoire" ? Que sont devenus 8,2 % de patients (n = 31) orientés initialement vers le pontage et randomisés ainsi que les 4,1 % (n = 33) destinés à être dilatés et qui n'ont pas été revascularisés ? Etaient-ils randomisés préférentiellement dans le groupe "revascularisation" ou dans le groupe "médical" ? Aucun de ces points n'est renseigné.

>>> **Le type de chirurgie :** on peut regretter que 35 % des patients aient été pontés à cœur battant dans des pays qui favorisent cette technique pour des raisons économiques alors qu'on sait qu'elle ne permet pas une revascularisation aussi complète que sous CEC et que la perméabilité des pontages est alors sujette à caution.

>>> **Qualité de vie :** l'objectif de l'étude concernait légitimement des critères durs (décès, infarctus myocardiques), qu'en est-il de la qualité de vie et des répercussions sur cette dernière de la disparition de l'angor ? Au cours des débats qui ont eu lieu à Orland, ce sujet a été abordé. Il a

donné lieu à des avis divergents en raison des incertitudes concernant la valeur des échelles utilisées.

>>> Le lecteur peut se sentir frustré de ne pas connaître **le mécanisme et la nature des infarctus** (ST+ ou ST- avec élévation de troponine) : thromboses de stents ? Néolésions ? Si la première hypothèse prédomine, l'amélioration du traitement antiplaquettaire devrait modifier les résultats (cf. infra). Pour l'angioplastie, par exemple, l'incidence des infarctus passerait de 8 % chez les dilatés contre 14,3 % sous traitement médical et la différence s'élargirait également en faveur du groupe ponté.

>>> **Dans cette étude, il n'est pas fait mention de l'utilisation des anti-GpIIb/IIIa.** Si l'étude ISAR-SWEET (*Circulation*, 2004 ; 110 : 3627-35) n'a pas montré de bénéfice vital de l'abciximab après une dose de charge de clopidogrel, cet essai randomisé a montré une diminution significative du taux de resténose chez les diabétiques (28,9 % vs 37,8 % ; p = 0,01), donc du nombre de réinterventions. Quelle aurait été l'influence d'une optimisation du traitement antiplaquettaire dans BARI 2D, point sur lequel les auteurs sont pour le moins discrets ? Les diabétiques sont plus résistants que les non diabétiques aux thiényopyridines. Il en est de même du traitement relativement court par clopidogrel (6 mois). On sait que l'arrêt précoce de cette molécule peut favoriser la survenue de thromboses de stents (*J Thromb Thrombolysis*, 2009 ; 299 : 410-7). Quel sera l'impact des nouveaux antiplaquettaires oraux ? Autant d'éléments qui pourraient influencer à l'avenir le risque d'infarctus myocardiques chez les patients dilatés.

>>> Comme cela a été remarqué plus haut, **les diabétiques inclus n'étaient pas biologiquement très déséquilibrés :** HbA1c moyenne : 7,7 ± 1,6 %. A la fin de l'étude, ce chiffre est amélioré à 7,3 ± 1,3 dans le groupe traite-

AMERICAN HEART ASSOCIATION 2009

Revascularisation coronaire

ment médical. Il sera intéressant de connaître l'évolution entre les succès de la stratégie visant à atteindre 7 % (55,5 %) et les autres. La bonne nouvelle est l'efficacité supérieure des molécules agissant sur la sensibilité à l'insuline et l'absence d'effets secondaires attribués aux thiazolidinédiones utilisées dans 62,1 % des cas du groupe "insulin sensitization". Est-ce la fin de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 d'autant plus que 73,8 % ont eu au moins un épisode hypoglycémique dans le groupe "insulin provision", y compris près de 10 % d'hypoglycémies sévères.

Synthèse

Comme tous les grands essais méthodologiquement bien menés, BARI 2D apporte des informations essentielles au progrès médical. Mais, comme toutes les études qui exigent un suivi prolongé, elle est dépassée sur certains points dès sa publication. Le but de cette synthèse est de faire la part des acquis qu'elle permet et de ses limites qui doivent éviter l'écueil d'une interprétation hâtive.

Au-delà des nuances évoquées précédemment et de certaines données incomplètes qui ne manqueront pas de faire l'objet de publications ancillaires ultérieures, force est de reconnaître qu'à condition d'obtenir les mêmes résultats biologiques et manométriques que dans cette étude – ce qui exige des stratégies de prévention secondaire particulièrement actives, permettant le contrôle de tous les facteurs de risque chez près de 35 % des patients (avec des résultats supérieurs sur certains points à ceux d'EUROASPIRE II, enquête européenne réalisée pendant une période correspondant à BARI 2D (**tableau IV**) – **l'angioplastie n'est pas une urgence chez les diabétiques stables mais ne fait pas moins bien et le pontage chez les patients plus gravement atteints anatomique-**

%	EUROASPIRE II*	BARI 2D final*
Tabac	79	78,2
Pression artérielle	49	47,6
Lipides	42	59,5
Aspirine	86	88,0
BB	63	72,9
IEC	38	77,1
Statines	55	74,9

TABLEAU IV : * Pourcentage de patients ayant atteint l'objectif ou prenant les traitements cités dans les études EUROASPIRE et BARI 2D.

ment apporte un bénéfice significatif en utilisant les critères combinés.

Faut-il être surpris ?

L'angioplastie n'a jamais prétendu améliorer la survie des patients stables mais la qualité de vie avec la diminution de l'angor. L'analyse des patients ayant une ischémie étendue supprimée par la revascularisation pourrait néanmoins, comme dans l'étude COURAGE, apporter des informations complémentaires (**tableau V**).

A la lumière de l'étude SYNTAX, comment analyser les résultats de BARI 2D ? L'étude SYNTAX a comparé angioplastie et chirurgie à l'ère des stents actifs. 25 % des patients étaient diabétiques à l'entrée dans l'étude et 46 % avaient un syndrome métabolique. La chirurgie s'est avérée supérieure à 2 ans chez les

Depuis l'étude COURAGE, voici donc une étape de plus franchie à l'encontre de l'angioplastie, voire même du pontage chez les coronariens stables. **La question posée à l'approche de 2010 n'est plus de comparer angioplastie et pontage, voire stents nus et stents actifs, mais bien de savoir si la revascularisation est utile en dehors des situations cliniques urgentes.** C'est la remise en question des 30 dernières années débutées par l'étude CASS. **Comment traduire dans la pratique quotidienne cette révolution scientifique qui fragilise les révolutions technologiques antérieures ?**

	Angioplastie + tt médical versus tt médical		p
% patients avec réduction de 5 % d'une ischémie sévère	78 %	52 %	0,007
	Décès + infarctus		%
Disparition de l'ischémie	0 %		
1 à 4 % isch. résid.	15,6 %		0,063*
5 à 9,9 % isch. résid.	22,3 %		0,023*
10 % isch. résid.	39,3 %		0,002*
* Par rapport au groupe sans ischémie résiduelle.			

TABLEAU V : Résultats de l'étude COURAGE.

patients les plus atteints anatomiquement (score SYNTAX > 22) (*Circulation Cardiovasc Intervnt*, 2009 ; 2 : 302-8).

A ce jour, l'étude n'a pas fait état des résultats comparés chez les diabétiques et les non diabétiques non plus que chez ceux ayant un syndrome métabolique (donc très probablement pour une majorité d'entre eux un syndrome de résistance à l'insuline). La résistance à l'insuline diminue la sensibilité au clopidogrel et entraîne un risque supérieur de thromboses de stents dont les conséquences sont plus sévères que la thrombose d'un pontage. Par ailleurs, la durée du traitement par clopidogrel pourrait jouer un rôle avec une hyperagrégabilité à l'arrêt de la molécule (cf. ci-dessus). Il est donc important dans ces études comparatives de bien individualiser les causes d'infarctus chez les patients dilatés et le rôle joué dans cet événement par la durée et l'intensité du

traitement par clopidogrel. L'arrivée prochaine de nouveaux antiplaquettaires pourrait réduire encore l'incidence de ce qui est aujourd'hui le talon d'Achille de l'angioplastie.

La Haute Autorité de Santé en France (HAS) s'est livrée à un travail bibliographique particulièrement complet sur l'apport des stents actifs. Il ressort des plus de 120 pages du texte final que, malgré les stents actifs, le pronostic des coronariens diabétiques revascularisés est plus favorable après chirurgie, et ce d'autant plus que les lésions sont plus sévères.

Les diabétiques doivent donc rester, dans l'état actuel des connaissances, un groupe de patients bénéficiaires de la chirurgie de pontage d'autant plus que les lésions sont pluritronculaires et/ou atteignent le tronc gauche. La raison tient probablement :

- au risque plus élevé de thromboses de stents,
- au caractère plus diffus de la dysfonction endothéliale qui favorise la survenue de nouvelles lésions. Cette dysfonction endothéliale doit être prise en considération. La sténose athéromateuse n'est que la partie visible de l'iceberg. Le traitement associé au geste de revascularisation est essentiel d'autant plus que les facteurs de risque sont nombreux, ce qui est le cas le plus fréquent chez le diabétique. Faire disparaître la ou les sténoses, voire les contourner, n'est que la première étape d'un traitement dont l'idéal est un réseau coronarien devenu exempt d'obstacle et le contrôle rigoureux des facteurs de risque. C'est la leçon principale de BARI 2D.

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