La revascularisation coronaire interventionnelle

L'histoire de l'angioplastie, qui débute au XX^e siècle, franchit une étape décisive à l'orée des années 1990 lorsque l'arsenal des cardiologues interventionnels s'enrichit d'une nouvelle technique avec l'implantation des premiers stents [1-3].
En effet, avec un taux de resténose compris entre 30 et 50 % conduisant à des revascularisations itératives chez 20 à 40 % des patients, le bénéfice de l'angioplastie au ballonnet se trouvait limité à long terme [4-6] et les dissections des artères, fréquentes, étaient responsables d'un taux de chirurgie en urgence voisin de 10 % et d'un taux d'infarctus également élevé. De même, les techniques telles que l'athérectomie ou la désobstruction au laser s'étaient révélées peu efficaces dans la réduction du phénomène de resténose [7, 8].

→ **M.C. MORICE**
Institut Cardiovasculaire Paris Sud, MASSY..

Les endoprothèses coronaires, en permettant de prévenir le retour élastique et le remodelage vasculaire, ouvrirent de plus larges perspectives au traitement percutané de la maladie coronarienne. Malgré un traitement pharmacologique initial comportant des anticoagulants, les taux de thrombose de stent étaient élevés (8 %). Un progrès majeur fut réalisé avec la découverte de l'efficacité de l'association ticlopidine-aspirine [9] faisant considérablement chuter ce taux (environ 1 %), puis la ticlopidine fut remplacé avantageusement par le clopidogrel qui ne nécessitait pas de surveillance hématologique.

Les résultats des deux études de référence BENESTENT [10] et STRESS [11], en démontrant la supériorité de l'angioplastie avec stenting par rapport au ballon seul dans le traitement des lésions simples siégeant dans une artère native grâce à une diminution de la resténose angiographique à 6 mois, contribuèrent largement au développement et à la généralisation du recours au stenting. Les nombreux raffinements apportés aux techniques d'implantation et l'évolution technologique des stents conduisirent à un essor considérable du taux d'utilisation de cette stratégie thérapeutique et à un élargissement de ses indications.

Cependant, malgré l'amélioration incontestable des résultats de l'angioplastie coronaire obtenue grâce aux stents nus, un taux irréductible de resténose, aux alentours de 20 à 30 %, au site d'implantation du stent continuait à obérer le pronostic à long terme de la technique [12-14] la rendant inutilisable, en particulier chez les patients à lésions multiples, avec un risque de récidive multiplié.

Les stents actifs : l'enthousiasme et la polémique

C'est dans ce contexte que fût envisagé l'association prothèse et agents pharmaceutiques inhibiteurs de prolifération néo-intimale afin de franchir l'obstacle de la récurrence sténotique

désignée comme le "talon d'Achille" de l'angioplastie [15, 16], la substance antiproliférative étant fixée au stent par un polymère qui permettait l'élution progressive de la drogue sur quelques semaines.

RAVEL fut la première étude randomisée évaluant l'efficacité et l'innocuité d'un stent actif à diffusion de sirolimus, agent cytostatique potentiellement inhibiteur du phénomène d'hyperplasie intimale entraînant la resténose intrastent [17]. Présentés lors du congrès de la Société Européenne de Cardiologie en 2001, les résultats du suivi à 6 mois, affichant des taux de resténose, de perte tardive, de revascularisation itérative et de thrombose de 0 %, furent accueillis avec émerveillement et enthousiasme et les nouveaux stents dits "actifs" rapidement qualifiés de révolutionnaires.

Dans le sillage immédiat de cette première étude, les nombreux autres travaux réalisés et publiés sur les stents au sirolimus (CYPHER) [18] ou au paclitaxel (TAXUS) [19] montrèrent, de façon constante, la supériorité des stents actifs sur les stents nus, quelles que soient les lésions ou les populations étudiées. En pratique, cette nouvelle avancée technologique a entraîné une diminution du nombre de procédures de nouvelle revascularisation et a permis d'élargir les indications du stenting aux lésions pluritronculaires dans des anatomies plus complexes. Il avait été montré chez l'animal que les médicaments antiprolifératifs libérés par les stents (sirolimus et placlitaxel) retardaient également l'endothélialisation des stents et conduisaient à une prolongation de la durée de la double antiagrégation plaquettaire (2 mois dans RAVEL, 3 mois dans SIRIUS et 6 mois dans toutes les études TAXUS).

Cependant, il ne fallait pas crier victoire trop vite et des nuages vinrent progressivement obscurcir le ciel azuré des stents actifs. Tout d'abord, surfant sur la vague d'enthousiasme suscitée par les résultats des premières études menées sur les stents actifs, d'autres études évaluant, peut-être un peu à la hâte, des stents porteurs de dosages plus élevés des agents utilisés jusque-là ou de nouvelles molécules aboutirent à des résultats médiocres, voire inacceptables en termes de thrombose de stent et de resténose [20]. Ces résultats marginaux ne remirent certes pas en cause le bénéfice durable de l'angioplastie avec stents actifs tel qu'il était démontré par les résultats à moyen et long termes des grandes études comme SIRIUS ou TAXUS.

En 2006, au congrès de l'*American College of Cardiology*, les résultats de l'étude BASKET LATE [21] commencèrent à introduire un doute sur la sécurité des stents en affichant, à l'arrêt des antiplaquettaires après 6 mois, un taux de mortalité et d'IDM non fatal de 4,9 % chez les patients traités par stent actif contre 1,3 % chez les porteurs d'un stent nu. La polémique déclenchée par la suspicion de thrombose tardive de stent enfla jusqu'à ce fameux 3 septembre 2006 qui devait rester dans les mémoires comme le "dimanche noir" de la cardiologie interventionnelle après que des compilations de données très défavorables aux stents actifs furent présentées à Barcelone à l'occasion du Congrès Européen de Cardiologie. Il fut, en effet, rapporté une augmentation des événements cardiaques graves à long terme chez les porteurs de stents actifs et même un doute sur une incidence accrue du nombre de cancers dans cette population.

Relayés très largement par la presse médicale et généraliste internationale, ces communications hâtives, basées sur des compilations de données et non pas de vraies méta-analyses, déclenchèrent un **vent de panique chez les professionnels de santé, mais aussi au sein du grand public** comme en témoigne ce titre du *New York Times* "Enlevez-moi ces petites bombes à retardement qu'on m'a mises dans le cœur".

Le premier choc passé, les médecins et industriels mis en cause entreprirent une analyse des données présentées et purent rapidement constater la présence de failles méthodologiques qui affectaient la fiabilité des résultats, notamment en ce qui concerne l'inhomogénéité de la définition de thrombose de stent et les adjudications d'événements graves en cas de réintervention.

Cette controverse eut néanmoins un retentissement considérable et entraîna un recul de l'utilisation des stents actifs dans la plupart des pays industrialisés, en particulier aux Etats-Unis où la pénétration des stents actifs avait eté rapide et massive jusqu'à atteindre 90 % des stents implantés pour chuter en quelques semaines à 50 %.

Le côté positif de cette polémique fut qu'elle aboutit à l'élaboration d'une définition concertée et uniforme de la thrombose de stent (*Academic Research Consortium definition*), ainsi qu'à la conduite de grandes méta-analyses indépendantes menées sur la base de données individuelles [22-24]. Ces études montrèrent que le taux très légèrement supérieur de thrombose de stent tardive et très tardive observé chez les patients traités avec la première génération de stents actifs par rapport aux porteurs de stents nus, ne se traduisait en aucune façon par une augmentation du risque de décès ou d'infarctus jusqu'à 5 ans de suivi, et ne remettait donc pas en cause les bénéfices avérés de cette stratégie thérapeutique pour les nombreux patients chez qui elle avait été mise en œuvre.

Alors que les braises de ce qui a été qualifié de "tempête de feu" se sont peu à peu refroidies sous l'effet du déferlement de données rassurantes, de nombreux cardiologues interventionnels considèrent que cet épisode a été bénéfique en les incitant à rationaliser leur pratique, à définir un traitement antiplaquettaire double optimal pour leurs patients et à rechercher avec l'industrie les améliorations technologiques qui réduiront encore le faible risque de thrombose associé à l'utilisation des stents actifs, l'une des hypothèses retenues pour les thromboses tardives étant le rôle possible du polymère qui reste sur le stent même une fois la drogue libérée.

Le deuxième choc : l'étude COURAGE

Quelques mois après le coup de tonnerre de Barcelone, une autre controverse naissait avec la présentation des résultats de l'étude COURAGE à l'*American College of Cardiology* de 2007 et leur publication dans le *NEJM* [25]. Les conclusions de cette étude étaient qu'une stratégie initiale de revascularisation par angioplastie associée à un traitement médical optimal dans une population de patients coronariens en angor stable ne réduisait par le risque de décès ou d'IDM par rapport au traitement médical seul. Le débat s'est donc centré sur le bénéfice réel de l'angioplastie chez les coronariens stables compte tenu du coût de la procédure par rapport au traitement médical.

Des réserves ont été exprimées sur l'hypothèse de base de l'étude, jugée irréaliste, concernant la réduction de 22 % du critère primaire composite associé à l'angioplastie. D'autres critiques ont été émises quant au fait qu'une majorité des patients de l'étude COURAGE n'ont eu que des revascularisations partielles ou incomplètes, ainsi que sur la faible utilisation des stents actifs (2,7 %) et le pourcentage très élevé (35 %) de cross-over des patients du groupe traitement médical *versus* groupe angioplastie.

Des analyses de sous-groupe ont montré par la suite une amélioration significative de l'angor chez les patients ayant bénéficié d'une revascularisation en plus du traitement médical. Il a été trouvé en outre une diminution du taux de décès et d'IDM chez les femmes randomisées dans le groupe angioplastie + traitement médical. Enfin, il a été démontré que les patients qui avaient une ischémie significative aux tests non invasifs bénéficiaient de la stratégie de revascularisation.

Une extension aux lésions complexes

Depuis l'avènement des stents nus qui ont sécurisé les procédures de revascularisation percutanée et face aux substantielles améliorations du traitement des patients coronariens rendues possibles par les stents actifs, les indications de l'angioplastie se sont progressivement élargies aux lésions et aux anatomies plus complexes. Aussi propose-t-on aujourd'hui le traitement percutané aux patients porteurs de **lésions pluritronculaires** ou siégeant dans le **tronc commun** qui ont été longtemps du ressort exclusif de la chirurgie de pontage.

Avant l'arrivée des stents actifs, les résultats comparés de la chirurgie et de l'angioplastie avec implantation de stent nu au sein de populations de patients pluritronculaires avaient été évalués dans le cadre de nombreux essais randomisés [26, 27]. Les résultats de ces études montraient des taux similaires de décès, AVC et IDM entre les deux techniques. L'incidence accrue d'événements à 5 ans chez les patients traités par angioplastie s'expliquait uniquement par taux de réintervention plus élevé.

Les résultats des essais randomisés comparant les stents nus et les stents actifs ont fait clairement ressortir une diminution du taux d'intervention itérative chez les porteurs de stents actifs. Cependant, les bénéfices associés à l'implantation de prothèses à élution chez les patients atteints de multiples lésions coronaires et/ou de lésions du tronc commun n'avaient jamais été évalués par des analyses randomisées *versus* groupe témoin.

Menée en Europe et aux Etats-Unis, l'étude SYNTAX [28] avait pour but de déterminer celle des deux techniques de revascularisation, chirurgie de pontage ou stenting, qui montrerait le plus d'efficacité chez les patients porteurs de lésions tritronculaires ou du tronc commun et d'identifier le type de patients ne relevant que d'une seule de ces deux options de traitement. 1 800 patients ont été randomisés à l'un ou l'autre groupe de traitement et les 1 275 patients pour lesquels une seule stratégie thérapeutique était envisageable ont été inclus dans des registres intégrés à l'étude.

Une analyse de non-infériorité du traitement percutané a été menée sur la base du critère de jugement primaire constitué par la survenue d'événements cardiaques et cérébrovasculaires majeurs incluant les revascularisations itératives au cours d'une période de 12 mois suivant la randomisation.

Le taux d'événements à 12 mois significativement supérieur chez les patients traités par angioplastie (17,8 % contre 12,4 % chez les patients pontés) n'a pas permis de démontrer la non-infériorité de cette technique. Il est important, néanmoins, de souligner que le pourcentage plus élevé d'évé-

nements rapportés chez les patients stentés s'explique par la plus grande fréquence de réinterventions dans ce groupe, mais qu'en revanche les taux de mortalité et d'IDM sont équivalents dans les deux groupes et que l'incidence d'AVC est plus élevé dans le groupe des patients traités chirurgicalement.

Notons au passage **la valeur prédictive du score** mis au point à l'occasion de l'étude SYNTAX pour évaluer la sévérité des lésions et permettre une corrélation entre le risque d'événements majeurs et le degré de complexité des lésions, et qui en fait un outil efficace pour la stratification des patients en pratique clinique courante.

Une autre étude majeure a été publiée en même temps que SYNTAX, il s'agit de l'étude FAME [29]. Que montre-t-elle ? Les auteurs ont comparé, chez des patients multitronculaires, une stratégie de stenting systématique de toutes les lésions jugées hémodynamiques, à une stratégie de stenting des seules lésions prouvant par la mesure de la réserve coronaire (FFR) qu'elles ont un retentissement hémodynamique. Le résultat est indiscutablement en faveur de la stratégie de stenting guidé par la FFR : moins de stents implantés, moins d'événements à 1 an. Cette utilisation de la mesure de la FFR pour guider la revascularisation devrait prendre une place grandissante dans la stratégie de revascularisation, la limitation étant économique : c'est une mesure rapide et efficace mais coûteuse et non remboursée… Pourtant, elle entraîne une diminution du nombre de stents implantés.

De nouvelles générations de stents actifs, plus performants en termes d'efficacité, mais surtout en termes de sécurité, avec quasi-disparition du phénomène de thrombose de stents, sont arrivées sur le marché, soit avec un polymère fixe mais plus "neutre" (XIENCE V), soit avec des polymères biorésorbables, donc ne laissant en place qu'un stent nu après quelques mois (BIOMATRIX, NOBORI). Les études à moyen terme commencent à être publiées, confirmant la supériorité clinique de ces nouvelles générations de stents [30-32]. Est apparue également une nouvelle génération d'agents antiplaquettaires plus efficaces, surtout à efficacité plus homogène [33, 34] qui devraient encore permettre une extension de l'usage de la cardiologie interventionnelle.

Une perspective d'avenir commence également à voir le jour : **l'existence de stents entièrement biorésorbables,** disparaissant complètement de l'artère une fois leur action achevée. Des études ont prouvé la réalité du concept [35], qui représente un espoir immense, en particulier pour les patients jeunes qui auront besoin d'interventions multiples, interventionnelles et chirurgicales tout au long de leur vie, qui devrait être longue.

Bibliographie

1. SIGWART U, PUEL J, MIRKOVITCH V *et al.* Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med,* 1987 ; 316 : 701-706.
2. SHATZ RA, BAIM DS, LEON M. *et al.* Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent : initial results of a multicenter study. *Circulation*, 1991 ; 83 : 148-164.
3. ROUBIN GS, CANNON AD, AGRAWAL SK *et al.* Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 1992 ; 85 : 916-927.
4. HOLMES DR, VLIETSTRA RE, SMITH HC *et al.* Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) : a report from the PTCA registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol*, 1984 ; 53 : 77C-81C.
5. GRUENTZIG AR, KING SB III, SCHLUMPF M *et al.* Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty : the early Zurich experience. *N Engl J Med*, 1987 ; 316 : 1127-1132.
6. HIRSHFELD JW JR, SCHWARTZ JS, JUGO R *et al.* Restenosis after coronary angioplasty : a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. *J Am Coll Cardiol*, 1991 ; 18 : 647-656.
7. BITTL JA, SANBORN TA, TCHENG JE *et al.* Clinical success, complications and restenosis rates with excimer laser coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 1992 ; 70 : 1533-1539.
8. TOPOL EJ, LEYA F, PINKERTON CA *et al.* A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1993 ; 329 : 221-227.
9. KARRILLON G, MORICE MC, BENVENISTE E *et al.* Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy : 30-day outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation*, 1996 ; 94 : 1519-1527.
10. SERRUYS PW, DE JAEGERE P, KIEMENEJ F *et al.* A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med,* 1994 ; 331 : 489-495.
11. FISHMAN DL, LEON MB, BAIM SD *et al.* A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1994 ; 331 : 496-501.
12. DUSSAILLANT GR, MINTZ GS, PICHARD AD *et al.* Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis : a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*, 1995 ; 26 : 720-724.
13. HOFFMAN R, MINTZ GS, DUSSAILLANT GR *et al.* Patterns and mechanisms of in-stent restenosis : a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 1996 ; 94 : 1247-1254.
14. SERRUYS PW, UNGER F, SOUSA E *et al.* Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*, 2001 ; 344 : 1117-1124.
15. GALLO R, PADUREAN A, JAYARAMAM T *et al.* Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation*, 1999 ; 99 : 2164-2170.
16. SOUSA JE, COSTA MA, ABIZAID A *et al.* Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries : a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2001 ; 103 : 192-195.
17. MORICE MC, SERRUYS PW, SOUSA JE *et al.* A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 1773-1780.
18. MOSES JW, LEON MB, POPMA JJ *et al.* SIRIUS investigators : sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 2003 ; 349 : 1315-1323.
19. GRUBE E, SILBER S, HAUPTMANN KE *et al.* TAXUS 1 : six and twelve-month result from a randomized double blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*, 2003 ; 107 : 38-42.

20. SERRUYS PW, ORMISTON JA, SIANOS G *et al.* ACTION investigators. Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization : a randomized feasibility and safety study : the ACTION trial. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 44 : 1363-1367.
21. PSISTERER M, BRUNNER-LA ROCCA HB, BUSER PT *et al.* Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents : an observational study of drug-eluting stents versus bare metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 48 : 2584-2591.
22. SPAULDING C, DAEMEN J, BOERSMA E *et al.* A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 989-997.
23. STONE GW, MOSES JW, ELLIS SG *et al.* Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 998-1008.
24. KASTRATI A, MEHILLI J, PACHE J *et al.* Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 1030-1039.
25. BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 1503-1516.
26. BOOTH J, CLAYTON T, PEPPER J *et al.* Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease : six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SOS). *Circulation*, 2008 ; 118 : 381-388.
27. DAEMEN J, BOERSMA E, FLATHER M *et al.* Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease : a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II and SoS trials. *Circulation*, 2008 ; 118 : 1146-1154.
28. SERRUYS PW, MORICE MC, KAPPETEIN AP *et al.* SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009 : 360 : 961-972.
29. TONINO PA, DE BRUYNE B, PIJLS NH *et al.* FAME study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2009 ; 360 : 213-224.
30. STONE GW, RIZVI A, NEWMAN W *et al.* SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010 ; 362 : 1728-1730.
31. CHEVALIER B, SILBER S, PARK SJ *et al.* Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries : the NOBORI 1 trial-Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009 ; 2 : 188-195.
32. WINDECKER S, SERRUYS PW, WANDEL S *et al.* Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularization (LEADERS) : a randomized non-inferiority trial. *Lancet*, 2008 ; 372 : 1126-1128.
33. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007 ; 357 : 2001-2015.
34. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009 ; 361 : 1045-1057.
35. ORMISTON JA, SERRUYS PW, REGAR E *et al.* A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB) : a prospective open-label trial. *Lancet*, 2008 ; 371 : 873-874.

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