C. VAISLIC
CMC Parly 2, LE CHESNAY
Hôpital Saint-Joseph, PARIS.

Pontage aortocoronaire vs angioplastie chez les pluritronculaires : l'avis du chirurgien

Au cours des dix dernières années, le traitement de la maladie coronaire a bénéficié de progrès significatifs dans tous les domaines : nouveaux médicaments, stents actifs, pontage tout artériel. La place respective de ces traitements fait l'objet d'une controverse dans la presse médicale internationale [1-3] qui s'étend aux médias grand public, contestant les résultats monolithiques des stents actifs sur fond de conflit d'intérêts et de biais méthodologiques. Nous nous proposons dans cet article de faire le point sur ce débat animé.

LES DONNEES DU PROBLEME

Chaque étude réalisée dans les années 80 a prouvé la supériorité du traitement chirurgical sur le traitement médical chez le patient multitronculaire à faible fraction d'éjection. En 1994, une méta-analyse publiée dans le *Lancet* [4] incluait 7 études prospectives randomisées comparant l'efficacité du pontage aortocoronaire au traitement médical dans la maladie coronaire (2650 patients suivis pendant 10 ans). Ses résultats étaient nettement en faveur de la chirurgie : le pontage aortocoronaire améliore la survie et la symptomatologie du coronarien tritronculaire ou porteur d'une lésion du tronc commun à fonction ventriculaire gauche altérée. Aucun effet sur la survie n'était retrouvé chez les patients mono- ou bitronculaires à fonction ventriculaire normale. Les études futures devaient donc porter sur cette population qui seule bénéficiait de la chirurgie.

Après cette méta-analyse, 15 études prospectives randomisées [5-7] comparant le pontage coronaire à l'angioplastie ont été réalisées (RITA, ERACI, LAUSANNE, GABI, EAST, CABRI, MASS, BARI, TOULOUSE, SIMA, ERACI II, AWESOME, MASS II, ARTS, SOS). Tous ces travaux n'ont inclus que 35 % de tritronculaires, 40 % de lésions de l'IVA proximale et ont exclu tous les patients à fraction d'éjection inférieure à 50 %. Les critères de comparaison définis ci-dessus n'étaient donc pas respectés, c'est-à-dire que le groupe de patients devant bénéficier le plus de la chirurgie a été exclu de ces études.

De plus, ces travaux présentaient deux particularités étonnantes : 20 % des malades ont eu des pontages exclusivement veineux et les centres argentins de l'étude ERACI n'ont réalisé qu'un seul pontage par semaine, ce qui explique la mortalité opératoire anormale observée : 5,8 % !!!

Malgré ces biais méthodologiques majeurs, la chirurgie a donné de meilleurs résultats dans la méta-analyse d'Hoffman [8] reprenant 13 de ces 15 études, et dans les registres, la mortalité opératoire est passée de 5 % à 0,5 %, malgré un accroissement significatif du risque opératoire chez des patients opérés plus âgés ayant plus de comorbidités [9].

Les résultats concordants en faveur de la chirurgie se sont multipliés ; par exemple, le groupe SOS regroupant 53 centres européens et canadiens a étudié 988 patients qui pouvaient être traités indifféremment par l'une des deux techniques [10]. A 2 ans, le taux de revascularisation itérative était supérieur de 15 % dans le groupe dilaté, c'est-à-dire 3 fois supérieur. Malgré ces données chiffrées indéniables, les auteurs ont conclu à la supériorité de l'angioplastie, entraînant un tollé dans la communauté scientifique internationale… et le retrait du sponsor.

Une autre polémique vient de la publication des résultats à 5 ans de l'étude ARTS [11]. La mortalité et le taux de revascularisation itérative à 1 et 5 ans y sont équivalents chez les patients stentés ou pontés. Alors que 95 % des patients préinclus n'étaient pas étudiés, les auteurs n'ont respecté aucune précaution oratoire en généralisant leurs conclusions à tous les types de patients. De plus, un des investigateurs principaux, le Dr Brian Faith, était également vice-président des

laboratoires Cordis, sponsor de l'étude. C'est à la découverte de ce conflit d'intérêt initialement non rendu public malgré les règles strictes des publications internationales qu'a été attribuée la sélection biaisée de la population étudiée.

LES REACTIONS, LES EXEMPLES DES LESIONS DU TRONC COMMUN DE LA CORONAIRE GAUCHE

Un grand nombre d'éditoriaux et d'articles ont alors été publiés [1-3], et l'analyse de registres, c'est-à-dire d'une population non sélectionnée, a été entreprise. Les sténoses du tronc commun de la coronaire gauche ont fait l'objet de 29 études dont 3 randomisées [12]. Les conclusions favorables à la chirurgie de cette méta-analyse de l'ère pré-stent ont été confirmées par 7 études prospectives randomisées publiées entre 1999 et 2003 qui retrouvaient 25 % d'événements indésirables un an après implantation de stent. Ces données ont abouti à la publication en 2004 [13] de recommandations conjointes de l'ACC/AHA concluant à l'indication formelle de la chirurgie dans les sténoses du tronc commun. Ces recommandations restent opposables à l'ère des stents actifs. **Le pontage coronaire reste donc le traitement de référence des sténoses du tronc commun en raison d'une survie supérieure à 18 mois** [14]**.**

LES STENTS ACTIFS

La réponse des angioplasticiens a été l'évolution technologique des stents actifs, mis au point pour réduire le taux de resténose et régler les difficultés liées à l'angioplastie. Les espoirs portaient aussi bien sur les points principaux : amélioration de la survie et réduction du taux de nécrose myocardique procédural et à long terme que sur les points secondaires : meilleure protection cérébrale qu'avec la chirurgie (censée créer des troubles cognitifs). L'intérêt de cette technologie devait être démontré dans la population générale non sélectionnée pour qu'elle soit opposable à la chirurgie.

La première étape de la démonstration était l'étude de l'efficacité comparée des stents actifs et nus dans la population générale. Or les 11 études randomisées réalisées ont hypersélectionné des patients dont le profil était loin de celui du patient tout-venant. Elles ont inclus 5 287 patients jeunes, non diabétiques, monotronculaires, à bonne fraction d'éjection, sans antécédent de chirurgie cardiaque ou d'infarctus du myocarde. Les résultats de ces travaux favorables aux stents actifs ne sont évidemment pas applicables à tous [15].

Seule l'étude RESEARCH [16] a inclus des patients non sélectionnés. Elle ne montre pas de différences d'événements majeurs entre stents actifs et stents nus à 6 mois et 1 an. En fait, après des résultats initialement encourageants et largement médiatisés, la plupart des travaux montrent de mauvais résultats à long terme : taux de resténose tardive, thrombose de stent, infarctus du myocarde se dégradant avec le temps. Dans l'étude SIRIUS [15, 17], le taux de resténose tardive est important chez les diabétiques à lésions longues ou ayant des vaisseaux de petite taille, ce qui a été attribué à des problèmes techniques d'implantation du stent. Les nombreuses modifications de protocole de pose proposées pour régler ce problème ont entraîné un sur-risque de complications majeures en compliquant les procédures [18]. ***A ce jour, dans la population non sélectionnée, le taux de resténose à 1 an après implantation d'un stent actif se situe entre 10 et 28 %*** [19, 20].

L'étude la plus importante comparant stents actifs et chirurgie résulte de l'analyse des registres de la population de l'Etat de New York entre 2000 et 2004 [21] comparant la survie à 3 ans de 37 212 patients opérés à celle de 22 102 patients dilatés. ***A long terme, le stent actif ne réduit ni la nécessité de revascularisation itérative, ni le taux de resténose.*** La mortalité à 3 ans est de 8 % après pontage coronaire et de 10 % après implantation d'un stent actif, soit 30 % inférieure après chirurgie. Cette différence passe à 50 % chez les patients tritronculaires (10 vs 15 %). Ces résultats ont été confirmés chez les patients les plus à risque d'événement, à fraction d'éjection altérée ou chez les diabétiques. La mortalité à 5 ans y est 2 à 3 fois supérieure après angioplastie [22].

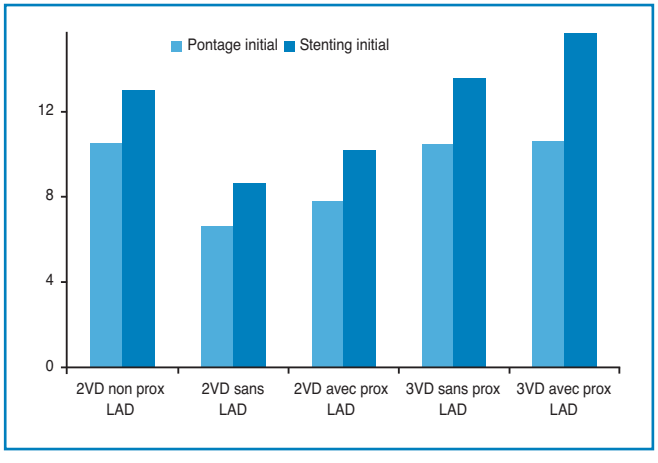

Fig. 1: *Mortalité à 3 ans après pontage initial (en bleu clair) ou stenting initial (en bleu foncé) 2VD = bitronculaire, 3VD = tritronvulaire, LAD = IVA, Prox = lésion proximale).*

ANGIOPLASTIE ET CONSENTEMENT ECLAIRE

Les affirmations accompagnant le lancement marketing des stents actifs ont été confrontées à de nombreuses contre-preuves et mises en garde après que chacune des assertions avancées eurent été vérifiées. Malgré ces démonstrations scientifiques, la communauté chirurgicale a assisté impuissante à l'augmentation du nombre de patients stentés d'emblée, sans concertation médico-chirurgicale ni information loyale et éclairée.

Les points suivants restent les plus litigieux :

- ***Risque immédiat de l'angioplastie***

Sur des critères enzymatiques et d'imagerie par résonance magnétique, le risque d'infarctus du myocarde pour chaque procédure d'angioplastie est de 10 % [22].

- ***Lésions complexes***

Aucune étude ne valide l'intérêt de traiter par stents actifs les lésions longues, les petits vaisseaux, la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, les occlusions chroniques, les lésions multitronculaires, de bifurcation, du tronc commun de la coronaire gauche [14], les resténoses intrastent, les pontages saphènes sténosés, les patients diabétiques ou ceux dont la fraction d'éjection est inférieure à 25 % [24]. Dans l'étude SIRIUS [15] par exemple, le taux de revascularisation itérative n'a pas été réduit avec les stents actifs chez les diabétiques de type I (7 % à 9 mois vs 8,8 % à 5 ans chez les patients pontés avec des mammaires internes).

- ***Troubles neurologiques***

Les bilans cognitifs et neurologiques sont identiques à 6 mois, 1 an et 5 ans après pontage ou angioplastie [25, 26].

- ***Résultats à long terme***

Comparés aux stents nus, les stents actifs ne réduisent ni le taux de décès ni celui d'infarctus à un an [17, 25].

- ***Risque de thrombose tardive à l'arrêt des antiagrégants plaquettaires***

Il s'agit d'une complication grave puisque la mortalité est de 50 % après thrombose de stent [27, 28]. Le risque de thrombose tardive à l'arrêt des antiagrégants plaquettaires persiste même après 1 an. En juillet 2003, la FDA a rapporté 47 thromboses aiguës après implantation de stents Cypher. Ces informations continuellement mises à jour montrent une augmentation significative avec le temps (29 octobre 2003, FDA : 290 cas [29]).

L'augmentation du nombre de patients dilatés avec des stents actifs accroît le risque de pontage aorto-coronaire réalisé en urgence pour complication aiguë : dissection extensive, perforation coronaire, thrombose ou échec de stenting. Cela impose une disponibilité permanente du bloc opératoire pour les équipes pratiquant ces procédures.

CONCLUSION

Le pontage coronaire permet une survie à 3 ans supérieure chez le patient multitronculaire ou porteur d'une lésion du tronc commun de la coronaire gauche. L'utilisation des stents nus, puis actifs, n'a pas changé ces résultats. Le choix thérapeutique chez ces patients doit donc résulter d'une concertation médico-chirurgicale et d'une information loyale et claire [27] du patient reposant sur des données objectives validées. ■

Bibliographie

1. Guyton R. Coronary artery bypass is superior to drug-eluting stents in multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*, 2006 ; 81 : 1949-57.

2. Raja S. Drug-Eluting Stents and the future of coronary artery bypass surgery : facts and fiction. *Ann Thorac Surg*, 2006 ; 81 : 1 162-71.

3. Taggart DP. Surgery is the best intervention for severe coronary artery disease. *BMJ*, 2005 ; 330 : 785-6.

4. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P *et al*. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*, 1994 ; 344 : 563-70.

5. The BARI Investigators Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 35 : 1 122-9.

6. Rodriguez AE, Baldi J, Pereira CF, Navia J, Alemparte MR. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 46 : 582-8.

7. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF *et al*. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet*, 1995 ; 346 : 1 184-9.

8. Hoffman SN, TenBrook Jr JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 41 : 1 293-304.

9. Weintraub WS, Craver JM, Jones EL *et al*. Improving cost and outcome of coronary surgery. *Circulation*, 1998 ; 98 (Suppl. 2) : 23-8.

10. The SoS Investigators Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial) a randomized controlled trial. *Lancet*, 2002 ; 360 : 965-70.

11. Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA *et al*. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 46 : 575-81.

12. Caraciolo EA. Comparaison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease Long term CASS experience. *Circulation*, 1995 ; 91 ; 2 325-34.

13. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA. American College of Cardiology ; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary). *Circulation,* 2004 ; 110 : e340-437.

14. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT *et al*. Short-and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation*, 2005 ; 111 : 1 383-9.

15. Schampaert E, Moses JW, Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Cohen EA, Palisaitis DA, Breithardt G, Donohoe DJ, Wang H, Popma JJ, Kuntz RE, Leon MB. SIRIUS, E- and C-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents at two years : a pooled analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS with emphasis on late revascularizations and stent thromboses. *Am J Cardiol*, 2006 ; 98 : 36-41. Epub 2006 May 4.

16. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT *et al*. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world" the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation,* 2004 ; 109 : 190-5.

17. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomized clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*, 2004 ; 364 : 585-91.

18. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents.

19. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 2004 ; 364 : 1519-21.

20. King SB III. Restenosis : the mouse that roared. *Circulation*, 2003 ; 108 : 248-9.

21. Hannan EL, Racz MJ, McCallister BD *et al*. A comparison of three-year survival after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol,* 1999 ; 33 : 63-7.

22. Hannan EL, Racz MJ, Walford G *et al*. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 2 174-83.

23. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, Banning AP. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury : insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2005 ; 111 : 1 027-32.

24. Hannan EL, Racz MJ, McCallister BD *et al*. A comparison of three-year survival after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol,* 1999 ; 33 : 63-72.

25. Wahrborg P, Booth JE, Clayton T, Nugara F, Pepper J, Weintraub WS, Sigwart U, Stables RH. SoS Neuropsychology Substudy Investigators. Neuropsychological outcome after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting : results from the Stent or Surgery (SoS) Trial. *Circulation*, 2004 ; 110 : 3 411-7.

26. Hlatky MA, Bacon C, Boothroyd D, Mahanna E, Reves JG, Newman MF, Johnstone I, Winston C, Brooks MM, Rosen AD, Mark DB, Pitt B, Rogers W, Ryan T, Wiens R, Blumenthal JA. Cognitive function 5 years after randomization to coronary angioplasty or coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, 1997 ; 96 : II-11-4 ; discussion II-15.

27. Hill RA, Dundar Y, Bakhai A, Dickson R, Walley T. Drug-eluting stents : an early systematic review to inform policy. *Eur Heart J*, 2004 ; 25 : 902-19.

28. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 2004 ; 364 : 1 519-21.

29. FDA public health web notification : updated information for physicians on sub-acute thromboses (SAT) and hypersensitivity reactions with use of the Cordis Cypher sirolimus-eluting coronary stent. Issued November 25, 2003. Available at : *www.fda.gov/cdrh/safety/cypher2.html*. Accessed June 2, 2005.