

RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DES ENDOPROTHÈSES CORONAIRES PHARMACO-ACTIVES

1^{ère} partie : analyse dans la population générale

A. NYSSEN (1), V. LEGRAND (2), A.J. SCHEEN (3)

RÉSUMÉ : Les endoprothèses coronaires, appelées couramment stents, sont très largement utilisées en cardiologie interventionnelle. Les stents enrobés de substances pharmacologiques (sirolimus, paclitaxel), capables de diminuer le risque de prolifération endothéliale, ont été proposés pour remplacer les stents métalliques nus dans l'espoir de réduire le risque de resténose. L'analyse de la littérature confirme une réduction, importante et significative, du risque de resténose avec les deux types de stents enrobés par comparaison aux stents nus dans la population générale. Cet effet conduit à une diminution de la nécessité de pratiquer de nouvelles procédures de revascularisation. Par contre, ces mêmes stents enrobés exposent le patient à un risque plus élevé de thrombose très tardive, sans doute en raison d'un défaut d'endothélialisation, ce qui impose une anti-agrégation plaquettaire efficace au long cours. Le bilan sur les événements cliniques coronariens majeurs ne montre pas de différence significative en termes de mortalité entre les stents enrobés et les stents nus. Par contre, l'incidence d'infarctus pourrait être, légèrement mais significativement, réduite avec les stents au sirolimus. Dans un prochain article, la même analyse sera effectuée spécifiquement dans la population diabétique, connue pour être particulièrement à haut risque, mais aussi sensée pouvoir bénéficier le plus de ces endoprothèses coronaires pharmaco-actives.

MOTS-CLÉS : Angioplastie - Coronaropathie - Paclitaxel - Resténose - Sirolimus - Stent - Thrombose

INTRODUCTION

L'angioplastie percutanée coronaire constitue une alternative intéressante au pontage aorto-coronaire en raison de son caractère beaucoup moins invasif. Elle a bénéficié de progrès techniques au cours des 10 dernières années avec le recours de plus en plus fréquent à des endoprothèses (stents), d'abord métalliques (stents nus ou non enrobés), puis enrobées dites pharmaco-actives. Les stents enrobés sont des stents métalliques recouverts d'un polymère permettant de fixer une substance active et de contrôler son élution au cours des semaines qui suivent l'implantation (1). Il existe différents types de polymères et différents types de drogues. Les stents les plus utilisés sont les stents enrobés au sirolimus et au paclitaxel, capables de limiter le processus de resténose en inhibant la prolifération endothéliale. Ces deux substances se distinguent

BENEFIT-RISK RATIO OF CORONARY DRUG-ELUTING STENTS

1ST PART : EVALUATION IN THE GLOBAL POPULATION

SUMMARY : Coronary drug-eluting stents (DES) are increasingly used in interventional cardiology. Stents coated with pharmacological substances such as sirolimus or paclitaxel, capable of reducing endothelial proliferation, have been proposed to replace bare-metal stents (BMS) in order to reduce the risk of restenosis. The survey of the literature confirms a major and significant reduction in the risk of restenosis with both sirolimus and paclitaxel DES as compared to BMS in the global population. This effect leads to a diminished requirement for new revascularisation procedures. However, such DES may increase the risk of very late stent thrombosis, presumably due to a defect of endothelialisation, which requires long-term effective antiplatelet therapy. The impact on major clinical coronary events shows no significant difference in mortality between DES and BMS. However, the incidence of myocardial infarct may be, slightly but significantly, reduced with sirolimus DES. In a next paper, the same analysis will be specifically performed in the diabetic population, which is well known to be at high risk of coronary heart disease, but is also expected to particularly benefit from DES.

KEYWORDS : Angioplasty - Coronary Artery Disease - Paclitaxel - Restenosis - Sirolimus - Stent - Thrombosis

par leur mécanisme d'action et par leur cinétique (Tableau I) (2). D'autres endoprothèses actives sont utilisées, mais de façon beaucoup plus limitée, ou sont en cours d'évaluation (3).

Les stents enrobés ont été de plus en plus largement utilisés dans les interventions de revascularisation, en particulier dans la population diabétique (4, 5), et même, de façon croissante, dans des indications non validées, dans des essais cliniques («off-label») (6, 7). Cependant, après plusieurs années d'utilisation, leur sécurité n'est pas encore clairement établie et a même été remise en question récemment (8-10). En effet, fin 2006, une controverse est née à propos d'un risque potentiel de mort subite liée à des thromboses brutales survenant plus fréquemment avec les stents actifs qu'avec les stents nus, notamment dans les suites d'un arrêt des antiagrégants plaquettaires (9, 11). Depuis lors, de nombreux articles ont tenté de mettre en balance les effets bénéfiques et les risques inhérents à l'utilisation des stents enrobés (10, 12, 13).

Au vu de l'importance des données récentes publiées dans la littérature, nous avons décidé d'envisager d'abord la problématique dans la population générale, en nous intéressant successivement à la prévention de la resténose, au

(1) Etudiante en Médecine, Université de Liège
(2) Professeur de Clinique, Chef de Service Associé, Service de Cardiologie (3) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

TABLEAU I. COMPARAISON DES DEUX TYPES D'ENDOPROTHÈSES CORONAIRES ACTIVES ENROBÉES AU SIROLIMUS ET AU PACLITAXEL

Type de stent	Molécule	Origine	Mécanisme d'action	Phase du cycle cellulaire	Cinétique
Cypher Stent	Sirolimus (ou rapamycine)	Streptomyces hygroscopicus	Effet cytostatique et arrêt du cycle cellulaire	G1	Le sirolimus est complètement libéré du polymère sur une période de 90 jours
Taxus Stent	Paclitaxel	If (taxus) du Pacifique	Se lie aux sous-unités de tubuline, les rend non fonctionnelles, ce qui empêche la dépolymérisation des microtubules	G2/M	90% du paclitaxel reste séquestré dans le polymère; 10% est libéré sur une période de 2 semaines

risque de thrombose et à l'incidence des complications coronariennes sévères, y compris la mortalité. Les éventuelles différences entre les deux types de stents enrobés (sirolimus *versus* paclitaxel) y seront brièvement évoquées. Nous envisagerons, dans un second article (14), la même problématique plus spécifiquement dans la population diabétique, puisque cette dernière est à haut risque et a, de ce fait, été particulièrement bien étudiée.

TABLEAU II. TAUX DE RESTÉNOSE EN FONCTION DU TYPE DE STENT

Etudes	Stents métalliques	Stents enrobés		p
		Sirolimus	Paclitaxel	
SIRIUS (15)	21,0 %	8,6 %	-	< 0,001
E - SIRIUS (16)	42,3 %	5,9 %	-	< 0,0001
RAVEL (17)	26,6 %	0 %	-	< 0,001
TAXUS IV (18)	26,6 %	-	7,9 %	< 0,001
TAXUS VI (19)	32,9 %	-	9,1 %	< 0,0001

ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

PROTECTION CONTRE LA RESTÉNOSE

Les stents enrobés diminuent significativement les taux de resténose et la nécessité de revascularisation de la lésion cible en comparaison avec les stents métalliques (Tableau II).

L'efficacité des stents au *sirolimus* a été comparée à celle des stents métalliques dans l'étude SIRIUS sur une durée de 8 mois (15). Les résultats ont montré un taux de resténose de 8,6% avec les stents au sirolimus et un taux de 21,0% avec les stents nus ($p < 0,001$) dans l'ensemble de la population. L'étude européenne E-SIRIUS, ayant inclus spécifiquement des patients avec des lésions athéromateuses longues sur de petits vaisseaux, a, quant à elle, montré des résultats encore plus impressionnants puisque le taux de resténose était de seulement 5,9% avec les stents enrobés *versus* 42,3% avec les stents nus ($p < 0,0001$) (16). L'étude RAVEL a comparé également les stents au sirolimus avec les stents métalliques; après 6 mois, le taux de resténose y était de 0% pour les stents au sirolimus et 26,6% pour les stents nus ($p < 0,001$) (17).

En ce qui concerne les stents enrobés au *paclitaxel*, les études TAXUS IV (18) et VI (19) ont démontré la supériorité des stents actifs par

rapport aux stents métalliques concernant le taux de resténose. L'étude TAXUS IV a montré un taux de resténose plus bas avec les stents enrobés qu'avec les stents nus (7,9% *versus* 26,6%, $p < 0,001$) (18). Ceci se traduit par une réduction de la répétition de la procédure de revascularisation du vaisseau traité de 17,1% avec les stents nus à 7,1% ($p < 0,0001$) avec les stents actifs. L'étude TAXUS VI confirme l'efficacité du paclitaxel pour réduire les taux de resténose: 32,9% avec le stent nu *versus* 9,1% avec le stent enrobé ($p < 0,0001$) (19). La nécessité de revascularisation de la lésion cible passe ainsi de 19,4% à 9,1% ($p < 0,003$) avec l'emploi des stents au paclitaxel.

Ces différentes études nous montrent ainsi la supériorité des stents enrobés, qu'ils contiennent du sirolimus ou du paclitaxel, par rapport aux stents nus pour prévenir la resténose dans la population générale.

RISQUE DE THROMBOSE

En ce qui concerne le risque de thrombose, une méta-analyse publiée en 2006 a repris les résultats de quatorze études randomisées qui comparaient les stents actifs *versus* les stents métalliques (20). Parmi ces quatorze études, 9 étaient des études sirolimus, largement repré-

sentées par les études SIRIUS et RAVEL, et 5 étaient des études paclitaxel, représentées par les études TAXUS. Huit des études reprises dans cette méta-analyse comportaient un suivi de plus d'un an. Les résultats sont analysés en termes d'incidence de thrombose totale, de thrombose précoce et de thrombose tardive (Tableau III). Il n'y a aucune différence entre les deux groupes pour ce qui concerne l'incidence globale de thrombose, mais le délai par rapport à la pose du stent semble jouer un rôle déterminant. En effet, si l'incidence des thromboses précoces (< 30 jours) est similaire entre stents métalliques et stents actifs, le risque de thrombose est quatre à cinq fois plus important avec les stents enrobés après plus de 6 à 12 mois de suivi. Cette évolution se retrouve avec les deux types de stents sirolimus ou paclitaxel, avec une tendance à des taux de thrombose un peu plus élevés avec les stents au paclitaxel qu'avec les stents au sirolimus.

Une autre analyse, publiée en 2007 dans le *Lancet* (2), rassemble les données de deux études de cohorte réalisées dans la population générale en Hollande et en Suisse, comprenant 8.146 patients ayant reçu soit un stent au sirolimus, soit un stent au paclitaxel. Les thromboses de stent sont survenues avec une incidence de 1,3 pour 100 personnes-années et une incidence cumulative de 2,9 % en 3 ans. L'incidence de thrombose (au-delà du 30^{ème} jour) n'a pas diminué au cours du temps, mais a continué à un taux constant de 0,6% par an pendant les trois premières années. Cette complication était plus fréquente dans le groupe paclitaxel que dans le groupe sirolimus (2). Il est intéressant de noter que le diabète constituait un facteur de risque indépendant pour toutes les thromboses de stent, comme nous le discuterons dans le prochain article consacré aux patients diabétiques (14).

Un article, paru dans le *New England Journal of Medicine* (21), a analysé les résultats de 4 études comparant les stents au sirolimus avec les stents nus (RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS) et 5 études TAXUS comparant les stents au paclitaxel avec les stents nus. Le principal résultat était que le taux global de thrombose (précoce et tardive) de stent n'est pas significativement différent avec les stents enrobés par rapport aux stents nus. Les taux de thrombose à 4 ans étaient, en effet, de 1,2% pour les stents au sirolimus *versus* 0,6% pour les stents métalliques ($p=0,20$) et de 1,3% pour les stents au paclitaxel *versus* 0,9% pour les stents métalliques ($p=0,30$). Néanmoins, les deux types de stents étaient associés à une augmentation, faible mais significative, de l'incidence des thromboses tar-

TABLEAU III. RISQUE DE THROMBOSE EN FONCTION DU DÉLAI SUIVANT LA POSE DU STENT (20)

	Stents enrobés	Stents nus	RR (IC 95%)	P
Thromboses totales	9,3/1000	9,0/1000	1,03 (0,63 à 1,68)	0,91
Thromboses précoces	4,4/1000	5,0/1000	0,89 (0,46 à 1,75)	0,74
Thromboses tardives >30jours	5,0/1000	2,8/1000	1,56 (0,77 à 3,16)	0,22
>6mois	4,4/1000	0,6/1000	3,67 (1,30 à 10,38)	0,014
>1an	5,0/1000	0/1000	5,02 (1,29 à 19,52)	0,02

RR= Risque Relatif, IC= Intervalle de confiance

dives entre 1 et 4 ans après implantation, avec 0,6% de thrombose pour les stents au sirolimus *versus* 0% pour les stents métalliques ($p=0,025$) et 0,7% pour les stents au paclitaxel *versus* 0,2% pour les stents nus (21).

Il faut noter que l'incidence de la thrombose de stent dépend de la définition choisie dans l'étude. Certaines définitions se sont avérées être problématiques. Par exemple, la «définition de thrombose de stent tardive angiographique» ne tient pas compte des présentations cliniques potentielles de la thrombose de stent en excluant les décès et, même, les infarctus du myocarde documentés par l'électrocardiogramme en l'absence d'angiographie. Une définition a été proposée pour répondre à ce problème : la définition de «l'Academic Research Consortium» (ARC) (9), reprise par le «European Society of Cardiology Forum on Drug Eluting Stents» (22). Elle définit la thrombose de stent selon son moment de survenue («aiguë (0-24 heures), subaiguë (24 heures à 30 jours), «tardive» (31 à 365 jours) et «très tardive» (>365 jours)) et selon le niveau de documentation («formelle», «probable» ou «possible») (12). Ainsi Mauri et al. (23) ont obtenu un taux de thrombose de stent sans différence significative entre stents nus et stents enrobés après 4 ans de suivi, en utilisant la définition de «l'Academic Research Consortium». Les définitions utilisées auparavant dans les études cliniques seraient restrictives et auraient été utilisées de manière non uniforme.

Sous réserve de ce problème de définition, les stents enrobés, que ce soit avec le sirolimus ou avec le paclitaxel, paraissent associés à un ris-

que plus élevé de thromboses tardives, et surtout très tardives, par rapport aux stents nus.

INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES MAJEURS

L'analyse du New England Journal of Medicine mentionnée plus haut (21) démontre que les taux de décès et d'infarctus du myocarde sur une période de 4 ans ne diffèrent pas significativement entre les patients ayant bénéficié de stents enrobés (sirolimus ou paclitaxel) et ceux traités avec stents métalliques, et ceci malgré l'incidence un peu plus élevée de thrombose tardive. En effet, les taux de décès étaient de 6,7% dans le groupe sirolimus *versus* 5,3% avec les stents nus (NS) et de 6,1% dans le groupe paclitaxel *versus* 6,6% avec les stents nus (NS). En ce qui concerne les infarctus du myocarde, l'incidence était comparable avec 6,4% *versus* 6,2% pour les stents au sirolimus *versus* stents métalliques et de 7,0% *versus* 6,3% pour les stents au paclitaxel *versus* stents nus.

Une autre méta-analyse a inclus les résultats de quatorze études randomisées comparant les stents enrobés, tous au sirolimus, avec les stents métalliques (24). L'analyse a ainsi étudié les données de 4.958 patients (dont 1.411 sujets diabétiques) durant un intervalle de suivi moyen de 12,1 à 58,9 mois. Les résultats obtenus ont montré que le risque global de décès (hasard ratio ou HR : 1,03) et le risque combiné de décès ou d'infarctus du myocarde (HR : 0,97) n'étaient pas significativement différents pour les patients recevant un stent actif au sirolimus *versus* un stent métallique. Ils ont, par contre, démontré une différence significative dans le risque combiné de décès, infarctus du myocarde ou réintervention (HR : 0,43; 95% IC, 0,34 à 0,54), avec donc une nette réduction de la néces-

sité de réintervention après utilisation des stents enrobés au sirolimus.

Après 5 ans de suivi dans l'étude RAVEL, il apparaît également que les stents au sirolimus sont associés à un taux de nécessité de revascularisation moindre que les stents métalliques (25). Les taux de MACE (Major Adverse Cardiac Events = paramètre composite reprenant les décès, les infarctus du myocarde avec onde Q et la revascularisation de la lésion ou du vaisseau) étaient, quant à eux, de 25,8% pour les stents au sirolimus et significativement plus fréquents (35,2%, $p=0,03$) pour les stents métalliques.

En ce qui concerne le paclitaxel, l'étude TAXUS IV, déjà mentionnée plus haut, montre une incidence de décès cardiaque (1,4 *versus* 1,3%) et d'infarctus du myocarde (3,5 *versus* 4,7%) comparable entre le groupe des stents enrobés au paclitaxel et le groupe de stents nus (18).

Une importante méta-analyse récente du Lancet, reprenant les résultats de 38 études contrôlées randomisées, indique que la mortalité est similaire entre les trois groupes comparés, c'est-à-dire stents au sirolimus, stents au paclitaxel et stents métalliques (26). Par contre, les stents au sirolimus sont associés avec un risque un peu plus faible d'infarctus du myocarde (4,1% avec les stents sirolimus *versus* 5,1 % avec les stents paclitaxel *versus* 5,2 % avec les stents nus; $p<0,05$). En outre, la réduction de la nécessité de recourir à une revascularisation est plus importante avec les stents au sirolimus comparés aux stents au paclitaxel et aux stents métalliques. Les auteurs concluent ainsi que le stent au sirolimus semble meilleur cliniquement que les deux autres types de stents (Tableau IV). La controverse au sujet de différences éventuelles entre

TABLEAU IV. INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES MAJEURS (26)

	SES vs BMS			PES vs BMS			SES vs PES		
	HR	IC	p	HR	IC	p	HR	IC	p
Décès de toute cause	1,00	0,82-1,25	0,89	1,30	0,84-1,22	0,75	0,96	0,83-1,24	0,80
Infarctus du myocarde	0,81	0,66-0,92	0,030	1,00	0,81-1,25	0,99	0,83	0,71-1,00	0,045
Décès d'origine cardiaque	1,02	0,80-1,31	0,92	1,05	0,80-1,36	0,84	0,99	0,74-1,26	0,93
Décès ou infarctus	0,92	0,77-1,08	0,32	1,00	0,84-1,23	0,97	0,92	0,79-1,08	0,27
Revascularisation de la lésion cible	0,30	0,24-0,37	<0,0001	0,42	0,33-0,53	<0,0001	0,70	0,56-0,84	0,0021
Thrombose formelle (globalement entre 0 et 4 ans)	1,00	0,68-1,63	1	1,38	0,96-2,24	0,14	0,71	0,48-1,13	0,21

SES = Sirolimus-Eluting Stent ; BMS = Bare Metal Stent ; PES = Paclitaxel-Eluting Stent ; HR= Hasard Ratio ; IC = intervalle de confiance à 95%

les stents au sirolimus et ceux au paclitaxel n'est cependant pas close puisque un essai clinique, comparatif et randomisé, publié début 2008, n'a pas montré de différences significatives entre les deux types de stents actifs en ce qui concerne les événements cardio-vasculaires majeurs, en ce compris les infarctus du myocarde et la mortalité cardio-vasculaire (27).

Une autre controverse concerne l'influence possible de l'indication des stents enrobés. En effet, plusieurs études (6) ont suggéré que la mise en place de prothèses pharmacoactives en dehors des indications officiellement reconnues («off-label», recrutant des patients à haut risque pour des raisons angiographiques et/ou cliniques non habituellement inclus dans les essais contrôlés) s'accompagne d'un risque accru de thrombose de stents et d'infarctus du myocarde, ce qui a motivé une mise en garde de la Food and Drug Administration aux Etats-Unis (28). Une étude observationnelle publiée tout récemment dans le *New England Journal of Medicine* a analysé spécifiquement ce problème. Il apparaît que l'utilisation «off-label» est très fréquente (environ la moitié des patients pour les deux types de stents) (7). Après un suivi d'un an, et après ajustement pour les différents facteurs confondants, l'utilisation de stents enrobés ne s'accompagne pas d'une augmentation de la mortalité (HR : 0,94) ou des infarctus du myocarde (HR: 0,71) par comparaison à la pose de stents nus. Ces résultats ne plaident donc pas pour un risque accru lors d'indications «off-label», mais le débat n'est pas clos et d'autres études prospectives devraient confirmer ces observations plutôt rassurantes.

DISCUSSION

Le bénéfice des stents enrobés par rapport aux stents nus pour ce qui concerne le risque de resténose dans la population générale semble prouvé aussi bien pour les stents au paclitaxel que pour les stents au sirolimus. Cet effet bénéfique des stents enrobés sur la resténose serait lié à leur action, soit cytotoxique, soit cytostatique, inhibant la réponse néo-intimale (1). Il a été démontré que les bénéfices des stents enrobés sont plus importants dans les groupes à haut risque tels que les patients avec des lésions longues (<20mm), des lésions de bifurcations, une atteinte de petits vaisseaux (<3mm), des problèmes connus de resténose de stent ou d'occlusion totale chronique (8). Cette problématique est particulièrement rencontrée chez les patients diabétiques, ce qui explique l'intérêt pour les stents enrobés dans cette population (4). Nous aurons

l'occasion de faire une mise au point actualisée du rapport bénéfice/risque chez le patient diabétique dans un prochain article (14).

Les études récentes semblent converger pour montrer un taux de thrombose de stent tardive, et surtout très tardive, plus important avec les stents enrobés qu'avec les stents nus. Force est cependant de reconnaître que le risque absolu de thrombose est très faible et que les études prospectives avaient été planifiées, sur le plan statistique, pour étudier le risque de resténose et non le risque de thrombose. La rareté relative de cette complication, potentiellement létale, et la difficulté d'en faire un diagnostic précis explique, en partie, le débat actuel (12). On peut s'interroger sur le mécanisme qui serait à l'origine de ce phénomène de thrombose très tardive. Les stents actifs inhibent la réponse néo-intimale et, donc, la resténose. Mais, ils inhibent aussi la réendothélialisation du stent qui sera exposé à la circulation sanguine plus longtemps. Ceci pourrait expliquer le risque de thrombose de stent accru avec les stents enrobés (1). Avec les stents métalliques, la formation néo-intimale atteint un pic après 6 mois. Par contre, avec les stents enrobés, la formation néo-intimale continue durant des mois, voire des années. La période de risque de thrombose de stent est donc plus longue vu le taux plus bas de réendothélialisation (10). Le rôle de l'activation plaquettaire dans la thrombose de stent est bien connu et a conduit à la recommandation d'une bithérapie anti-agrégante associant aspirine et une thiényopyridine (ticlopidine, clopidogrel) pour en réduire le risque (12). Cependant, il n'y a actuellement aucun *consensus* sur la durée optimale à conseiller. Par prudence, il est recommandé, pour les porteurs de stents enrobés, de poursuivre cette bithérapie anti-agrégante durant une période de 1 an, particulièrement dans les indications «off-label». L'analyse des thromboses très tardives révèle, dans un tiers des cas, la notion d'une interruption complète des anti-agrégants plaquettaires dans les jours qui ont précédé l'événement. La recommandation est donc de ne jamais interrompre complètement le traitement anti-plaquettaire chez les patients porteurs d'un stent enrobé et d'avertir le patient quant aux risques potentiels liés à l'arrêt, même transitoire, de l'aspirine (12, 13).

Si le risque de resténose est diminué, alors que le risque de thrombose tardive est plutôt accru, ce qui intéresse surtout le clinicien est de savoir quel est l'impact des stents enrobés sur les accidents coronariens majeurs, en particulier ceux conduisant au décès. Les grandes études analysées ne permettent pas d'objectiver

de différence significative entre les stents nus et les stents enrobés pour ce qui concerne les décès et les infarctus du myocarde avec onde Q. Une analyse récente du Lancet (26) est la seule à montrer une réduction significative du taux des infarctus dans le groupe traité par stents au sirolimus par comparaison aux stents nus et aux stents au paclitaxel. Cette différence entre stents au sirolimus et stents au paclitaxel est retrouvée dans une analyse systématique récente de la littérature pour ce qui concerne l'incidence des infarctus, mais pas le taux de mortalité (10). Il faut cependant insister sur le fait qu'aucun des essais contrôlés publiés ne dispose d'un nombre suffisant de patients pour analyser l'impact de ces prothèses sur la survenue d'un infarctus ou la mortalité cardio-vasculaire, et encore moins la mortalité globale. Cet écueil pourrait être évité par l'analyse de registres qui comportent des populations souvent considérables et, donc, un nombre d'événements cliniques plus important. L'analyse détaillée des observations fournies par ces registres, même si ces dernières ont contribué à lancer le discrédit sur les stents enrobés (29), donne en fait des résultats contradictoires, selon les populations recrutées ou la durée du suivi, et ne permettent pas de conclusion définitive à l'heure actuelle (12). Enfin, le grand bruit fait autour de la controverse des stents enrobés ne doit pas occulter le risque intrinsèque des stents nus (11). En effet, un risque non négligeable de thrombose tardive et d'infarctus du myocarde a été rapporté également lors d'un suivi prolongé (jusqu'à dix ans) de patients traités par stents métalliques simples (30).

L'effet des stents enrobés sur les manifestations indésirables cardiaques majeures (MACE: voir définition ci-dessus) n'est guère influencé par une modification des accidents cardio-vasculaires (infarctus, décès), mais plutôt par une réduction, parfois spectaculaire, du recours à de nouvelles procédures de revascularisation de la lésion ou du vaisseau (24). C'est également le cas dans les indications «off-label» comme l'ont confirmé les données récentes du «National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry» (7). Ces événements sont cependant plus difficiles à analyser puisqu'ils ne sont pas exclusivement influencés par l'histoire naturelle de la maladie («maladie -dépendants»), mais qu'ils peuvent être tributaires de la décision du cardiologue interventionnel en charge du patient («opérateur-dépendants»). Il n'empêche qu'ils doivent être mis dans la balance lorsqu'on analyse le rapport bénéfice-risque et coût-bénéfice des endoprothèses pharmaco-actives (13).

Enfin, il convient également de rappeler que le recul dont on dispose actuellement dans les études publiées n'excède pas 4 années (et beaucoup d'études se limitent à 1 année tant qu'à présent). Compte tenu du fait que la maladie coronarienne est une maladie chronique et que les procédures d'angioplastie sont assez fréquemment réalisées chez des sujets relativement jeunes, il paraît important de pouvoir disposer d'études à plus long cours avant de pouvoir vraiment conclure de façon définitive à propos du rapport bénéfice/risque réel des stents enrobés par comparaison aux stents nus dans la population générale, que ce soit dans les indications officiellement reconnues ou dans les indications «off-label» de plus en plus réalisées en pratique courante.

CONCLUSION

Les espoirs concernant la diminution de resténose apportée par les stents enrobés (sirolimus ou paclitaxel) ont été confortés par plusieurs études. Cependant, la controverse lancée en 2006, au congrès mondial de cardiologie de Barcelone, concernant le risque de thrombose s'est avérée fondée. En effet, les études récentes démontrent un taux de thrombose très tardive significativement plus important avec les stents enrobés. Au vu de la rareté de cette complication en valeur absolue, l'impact clinique global de ces thromboses ne semble pas majeur, mais reste à démontrer sur des études à plus long terme. Le rapport bénéfice/risque des stents enrobés chez les patients diabétiques, une population à haut risque où l'indication de ces prothèses pharmaco-actives paraît particulièrement intéressante, sera analysé dans un prochain article (14).

BIBLIOGRAPHIE

1. De Benedetti E, Urban P.— Les stents coronaires à élution sont-ils dangereux ? *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 656-658.
2. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al.— Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*, 2007, **369**, 667-678.
3. Daemen J, Serruys PW.— Drug eluting stent update 2007: part I. A survey of current and future generation drug-eluting stents: meaningful advances or more of the same? *Circulation*, 2007, **116**, 316-328.
4. Warzée F, Legrand V, Scheen AJ.— Angioplastie percutanée coronaire chez le patient diabétique. Partie 3 : Nouvelles perspectives apportées par les stents enrobés. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 711-716.
5. Legrand V.— Therapy insight : diabetes and drug-eluting stents. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, **4**, 143-150.

6. Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al.— Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA*, 2007, **297**, 2001-2009.
7. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, et al.— A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 342-352.
8. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC.— Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease : a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2006, **27**, 2784-2814.
9. Camenzind E, Steg PG, Wijns W.— Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents. *Circulation*, 2007, **115**, 1440-1455.
10. Melikian N, Wijns W.— Drug-eluting stents : a critique. *Heart*, 2008, **94**, 145-152.
11. Serruys PW, Daemen J.— Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation*, 2007, **115**, 1433-1439.
12. Legrand V.— Mise au point sur les endoprothèses pharmacocatives (drug eluting stents). In: *Athérosclérose Athéromatose. Quoi de neuf* (Eds : Kulbertus H., Van Mieghem W.), Transmed Medical Communications, Lubbeek, Belgium, 2008, 157-167.
13. Jeremias A, Kirtane A.— Balancing efficacy and safety of drug-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med*, 2008, **148**, 234-238.
14. Nyssen A, Legrand V, Scheen AJ.— Rapport bénéfice/risque des endoprothèses coronaires pharmacocatives 2^{ème} partie : analyse dans la population diabétique. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, sous presse.
15. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al.— Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1315-1323.
16. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, et al.— Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries : double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*, 2003, **362**, 1093-1099.
17. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al.— A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularisation. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 1773-1780.
18. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al.— One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*, 2004, **109**, 1942-1947.
19. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al.— Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*, 2005, **112**, 3306-3313.
20. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al.— Late thrombosis of drug eluting stents : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med*, 2006, **119**, 1056-1061.
21. 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.
22. Daemen J, Simoons ML, Wijns W. et al. — Meeting report. ESC forum on drug eluting stents. *Eur Heart J*, 2008, **in press**.
23. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, et al.— Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 1020-1029.
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. Morice MC, Serruys PW, Barragan P, et al.— Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five year results of the RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **50**, 1299-1304.
26. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al.— Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007, **370**, 937-948.
27. Galløe AM, Thuesen L, Kelbaek H, et al.— Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *JAMA*, 2008, **299**, 409-416.
28. Farb A, Boam AB.— Stent thrombosis redux--the FDA perspective. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 984-987.
29. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al.— Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 1009-1019.
30. Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, et al.— Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation*, 2007, **116**, 2391-2398.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.