

RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DES ENDOPROTHÈSES CORONAIRES PHARMACO-ACTIVES

2^{ème} partie : analyse dans la population diabétique

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

RÉSUMÉ : Le patient diabétique est à haut risque de coronaropathie. Il bénéficie de procédures de revascularisation, même s'il est exposé à une incidence plus élevée de complications, que ce soit après pontage ou angioplastie coronaire. Le recours à des endoprothèses pharmaco-actives — stents enrobés de paclitaxel (PES) ou de sirolimus (SES) — réduit très significativement le taux de resténose en comparaison aux stents métalliques (stents nus); néanmoins, cette complication reste environ deux fois plus fréquente chez les patients diabétiques que chez les sujets non diabétiques. Le risque de thrombose (très) tardive est plus élevé avec les stents enrobés qu'avec les stents nus, dans la population diabétique comme dans la population générale. Néanmoins, chez les patients diabétiques, l'incidence des événements cardio-vasculaires majeurs est significativement diminuée avec les endoprothèses actives par rapport aux stents métalliques. Cet effet clinique global résulte d'une réduction des procédures de revascularisation plutôt que d'une baisse des infarctus du myocarde ou des décès cardio-vasculaires. La comparaison des SES et des PES donne des résultats discordants. Un traitement anti-agrégant efficace au long cours est indispensable chez tous les patients diabétiques ayant bénéficié d'endoprothèses pharmaco-actives.

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

INTRODUCTION

Le diabète est un facteur de risque majeur de coronaropathie et la population diabétique représente environ un quart des patients subissant une procédure de revascularisation coronaire (1). Pendant longtemps, la chirurgie coronaire a eu mauvaise réputation dans la population diabétique, pour finalement être réalisée de plus en plus fréquemment avec des résultats sensiblement améliorés (1, 2). L'angioplastie percutanée coronaire (APC) est évidemment beaucoup moins invasive et représente une alternative intéressante au pontage aorto-coronaire (PAC) (3). Nous avons déjà analysé le rapport efficacité/sécurité des deux approches plus spécifiquement dans la population diabétique dans trois articles successifs en 2004 (2, 4, 5). L'angioplastie simple est moins performante chez le patient diabétique que chez le sujet non diabétique pour diverses raisons discutées précédemment (2). Le diabète

BENEFIT-RISK RATION OF CORONARY DRUG-ELUTING STENTS :

2ND PART : EVALUATION IN THE DIABETIC POPULATION

SUMMARY : The diabetic patient is at high risk of coronary heart disease. He/she can benefit of revascularisation procedures, even if he/she is exposed to a higher incidence of complications after a coronary artery bypass graft or a percutaneous transluminal coronary angioplasty. The use of drug-eluting stents — paclitaxel (PES) or sirolimus (SES) — dramatically reduces the risk of restenosis as compared to bare-metal stents; nevertheless, the rate of restenosis remains almost double in diabetic patients compared to that observed in non-diabetic subjects. However, the risk of (very) late thrombosis is higher with drug-eluting stents than with bare-metal stents, in the diabetic population as in the non-diabetic population. Altogether, among diabetic patients, the incidence of major cardiovascular events is significantly reduced with drug-eluting stents. This global clinical benefit essentially results from a diminution of revascularisation procedures rather than from a reduction of myocardial infarcts or cardiovascular deaths. Comparison between SES and PES gives discordant results. Indeed, while the loss of intra-stent lumen is more important with PES than with SES, PES are associated with a lower rate of major cardiovascular events than SES. Efficacious antiplatelet therapy in the long run is mandatory in all diabetic patients treated with drug-eluting stents.

KEYWORDS : *Diabetes - Coronary Artery Disease - Angioplasty - Drug-eluting stent - Restenosis - Thrombosis - Paclitaxel - Sirolimus*

représente un facteur de risque important de resténose (6) et de complications cardio-vasculaires majeures (3) après une intervention coronaire percutanée, notamment en raison d'une atteinte plus diffuse et de vaisseaux artériels de plus petit calibre. Aussi, plusieurs études ont montré que le PAC donne de meilleurs résultats que l'APC simple chez les patients diabétiques (1, 2, 7). Les endoprothèses (stents) métalliques (nues ou non enrobées) ont ouvert de nouvelles perspectives, mais également avec des résultats mitigés dans la population diabétique (4). Bien que le taux de resténose varie selon les études, tous les essais inclus dans une méta-analyse (8), sauf un, ont trouvé que le diabète est un facteur de risque de resténose après placement d'un stent coronaire. Ce risque accru de resténose a conduit à de nouvelles approches avec le développement de stents actifs, c'est-à-dire de stents enrobés de substances (essentiellement le paclitaxel et le sirolimus) visant à limiter le processus de resténose en inhibant le processus de proliférations endothéliales (5). La population diabétique est la

(1) Etudiante, Université de Liège.

(2) Professeur de Clinique, Chef de Service Associé, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

(3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

seule qui bénéficie du remboursement de ce type d'endoprothèse dans notre pays (9). Cependant, en 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 métalliques nus (BMS), ainsi que nous avons eu l'occasion de le discuter dans un article récent concernant la population générale (10).

Dans le présent article, nous analysons les données de la littérature concernant le rapport bénéfice/risque des stents enrobés chez les patients diabétiques. Nous commencerons par comparer les effets des stents enrobés *versus* stents nus sur la prévention de la resténose, le risque de thrombose de stent et l'incidence des complications cliniques y afférentes. Ensuite, pour chacune de ces complications, nous analyserons, toujours dans la population diabétique, les données de la littérature comparant les deux principaux types de stents enrobés, ceux contenant du paclitaxel (PES : «Paclitaxel-Eluting Stent») et ceux contenant du sirolimus (SES : «Sirolimus-Eluting Stent»).

PRÉVENTION DE LA RESTÉNOSE

Bien que les stents nus diminuent le taux de resténose chez les personnes diabétiques et non diabétiques par rapport à l'APC simple, les patients diabétiques doivent faire face à un taux de resténose plus élevé dans les études à long terme publiées : 31,1% *versus* 20,6% chez les témoins non diabétiques ($p < 0,001$) (11). Il a d'ailleurs été démontré que le PAC reste supérieur à l'APC avec stent nu chez les patients diabétiques coronariens (4). Les stents enrobés ont donc été introduits pour remédier à cette incidence de resténose plus importante dans les groupes à risque comme les patients diabétiques.

STENTS ACTIFS *VERSUS* STENTS NUS

Nous avons réalisé, en 2004, une méta-analyse de six études comparant les stents métalliques aux stents enrobés (12), reprise dans une revue récente (13). Trois des études utilisaient les stents au sirolimus et trois autres utilisaient les stents au paclitaxel. Le taux de resténose était significativement plus bas, à la fois chez les patients non diabétiques et chez les patients diabétiques, avec l'utilisation des stents enrobés par rapport aux stents métalliques (Odds Ratio ou OR 0,16 dans les deux cas; $p < 0,00001$). L'odds ratio de la resténose intra-stent chez les patients diabétiques par rapport aux témoins non diabétiques s'élevait en moyenne à 1,90 (95% IC 1,49-

2,43; $p < 0,00001$) chez les patients ayant reçu un stent nu et 1,96 (95% IC 1,28-3,01, $p = 0,002$) chez les patients traités avec un stent enrobé. Ces résultats démontraient ainsi que le diabète reste un facteur de risque de resténose malgré l'utilisation des stents enrobés, confirmant les données d'une analyse précédente (14).

Une méta-analyse récente, parue en 2007, a confirmé l'intérêt des stents actifs par rapport aux stents métalliques chez le patient diabétique pour diminuer la resténose (6) (Tableau I). Huit études contrôlées, qui ont assigné de façon randomisée un stent métallique ou un stent enrobé à 1.520 patients diabétiques, ont été incluses dans l'analyse. La perte tardive de lumière intra-stent rapportée dans 7 études était de 0,93 mm (IC 0,510 à 1,348) avec les stents métalliques et 0,18 mm (IC - 0,088 à + 0,446) avec les stents actifs. De même, le taux de resténose intra-stent montrait des valeurs nettement plus élevées dans le groupe avec stent métallique (42% des patients) que dans le groupe avec stent actif (5,9% patients). Globalement, ceci correspond à une réduction relative de 86% du risque de resténose avec l'utilisation des stents actifs (Risque Relatif ou RR 0,14; 95% IC 0,10 à 0,22; $p < 0,001$). Cette méta-analyse confirme ainsi le bénéfice des stents actifs spécifiquement chez le patient diabétique.

Les stents enrobés montrent donc leur supériorité concernant la prévention de la resténose par rapport aux stents nus dans la population diabétique, mais n'effacent pas le risque accru de resténose classiquement observé dans cette population.

STENTS PACLITAXEL *VERSUS* STENTS SIROLIMUS

Stettler et al. (15) ont analysé dix études randomisées qui comparent un stent nu *versus* un stent actif, 6 avec SES et 4 avec PES (comparaison indirecte). Ces dix études rassemblent 4.513 patients dont 1.146 patients diabétiques. Chez les patients non diabétiques, les SES étaient statistiquement supérieurs aux PES concernant la

TABLEAU I. COMPARAISON DES TAUX DE RESTÉNOSE ET DE REVASCULARISATION DE LA LÉSION CIBLE APRÈS PLACEMENT DE STENTS PHARMACO-ACTIFS ET DE STENTS MÉTALLIQUES NUS (6)

	Stents actifs	Stents métalliques	P <
Taux de resténose intra-stent	5,9%	42%	0,001
Perte de lumière moyenne	0,18mm	0,93mm	0,001
Revascularisation de la lésion cible	7,5%	22,9%	0,001

resténose intra-stent et intra-segment, la revascularisation de la lésion cible et les accidents cardiaques majeurs. Par contre, chez les patients diabétiques, les deux types de stents ne différaient pas significativement pour ces différents points, sous réserve d'une puissance statistique plus faible en raison d'un échantillonnage moins important.

Dans une méta-analyse, déjà mentionnée plus haut (6), les résultats chez les patients diabétiques ont été évalués en fonction du type de stent actif utilisé. La perte de lumière moyenne avec les SES était de 0,12 mm (95% IC -0,201 à +0,431) tandis que la perte de lumière moyenne avec les PES était de 0,34 mm (95% IC -0,161 à +0,845). Les auteurs ne mentionnent pas si cette différence est statistiquement significative.

Une seule étude randomisée prospective a comparé, chez 250 sujets diabétiques, les SES par rapport aux PES, mais sur une durée moyenne relativement courte de 196 jours (16) (Tableau II). Le taux de resténose était de 16,5% chez les patients avec PES *versus* 6,9% pour les SES ($p=0,03$). La différence moyenne dans la perte de lumière entre les deux groupes était de 0,24 mm en plus dans le groupe PES par rapport au groupe SES ($p=0,002$). Cette différence restait significative après ajustement pour les caractéristiques de base et se retrouvait chez les patients diabétiques traités ou non par insuline.

Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude récente de comparaison directe entre les SES et les PES dans la population diabétique (17). Ce travail est particulièrement intéressant puisque les deux types de stent ont été implantés chez le même patient atteint de lésions coronaires multiples, ce qui permet d'effacer la variabilité inter-individuelle. Après un suivi de 8 mois, la perte de lumière intra-stent était de 0,50 mm avec PES et de 0,26 mm avec SES ($p=0,01$).

Suite à ces observations, nous pouvons conclure que, dans la population diabétique, la perte de lumière intra-stent est plus importante, de façon consistante, avec PES qu'avec SES.

RISQUE DE THROMBOSE DE STENT TARDIVE

Des données récentes, discutées dans un article précédent (10), suggèrent que la sécurité des stents enrobés n'est pas encore bien établie et que les taux de thrombose (très) tardive de stent seraient plus élevés dans la vie réelle avec les stents enrobés que les taux précédemment rapportés dans les études pivots randomisées. Plusieurs études récentes rapportent que le diabète

TABLEAU II. COMPARAISON DES TAUX DE RESTÉNOSE ET DE COMPLICATIONS AVEC LES STENTS AU PACLITAXEL ET LES STENTS AU SIROLIMUS (16)

	Stents au paclitaxel	Stents au sirolimus	RR (IC 95%)	P =
Resténose	16,5%	6,9%	2,40 (1,04 à 5,55)	0,03
Perte de lumière				
- Patients sous insuline	0,72± 0,66mm	0,41± 0,42mm		0,02
- Patients non sous insuline	0,65± 0,60mm	0,44± 0,46mm		0,03
Revascularisation de la lésion cible	12%	6,4%	1,89 (0,82 à 4,27)	0,13
Décès	4,8%	3,2%		0,72
Infarctus du myocarde	2,4%	4,0%		0,72

constitue un facteur de risque de thrombose de stent (18, 19).

L'étude EVASTENT (Evaluation coût/efficacité du stent actif au sirolimus chez les patients diabétiques et non diabétiques) est un registre indépendant de cohortes appariées qui évalue la sécurité et l'efficacité des SES chez les patients diabétiques et non diabétiques, avec une analyse en fonction du nombre de vaisseaux traités (19). Le taux de thrombose de stent était significativement plus élevé chez les patients diabétiques que chez les non diabétiques (3,2 *versus* 1,7 %) et chez les patients avec atteinte de plusieurs vaisseaux que chez ceux avec un seul vaisseau malade (3,7 *versus* 1,5 %). Chez les patients diabétiques, l'incidence de thrombose est quasi double en présence d'une atteinte de multiples vaisseaux par comparaison aux sujets avec atteinte d'une seule artère coronaire (4,3 *versus* 2,3 %) (3,0 *versus* 0,8 % chez les non diabétiques).

STENTS NUS *VERSUS* STENTS ACTIFS

Dans une analyse post-hoc des études RAVEL et SIRIUS, avec un suivi prolongé de 4 années chez 428 patients diabétiques, le taux de thrombose très tardive (au-delà de la première année) a été plus élevé avec les stents SES qu'avec les stents nus (6,1% *versus* 1,4%, Hazard Ratio ou HR ajusté : 4,7, IC 95% : 1,31-17) (20). Par contre, dans une analyse post-hoc des études TAXUS, également lors d'un suivi prolongé de 4 ans chez 827 patients diabétiques, le taux

de thrombose a été comparable avec les stents PES et avec les stents nus (1,4 *versus* 1,2 %, NS) (21).

Ces différences, observées dans des essais contrôlés, ont été confirmées à l'analyse des résultats provenant de registres civils municipaux américains. En effet, Daemen et al. (22) ont présenté les résultats cliniques de deux ans de suivi des 708 sujets diabétiques traités avec un stent métallique (BMS) ou avec un SES ou encore avec un PES. La thrombose de stent était de 4,4% pour les SES, 2,4% pour les PES et 0,8% pour les stents métalliques (SES *versus* BMS : $p=0,015$; PES *versus* BMS : $p=0,18$; SES *versus* PES : $p=0,29$). Les taux de thromboses chez les patients ayant reçu un des stents enrobés étaient donc élevés comparés aux patients ayant reçu un stent métallique. Malheureusement, ce travail présente les données globales lors d'un suivi de deux années sans détailler la chronologie des événements thrombotiques. Or, comme discuté dans l'article précédent (10), la chronologie jouerait un rôle crucial puisque l'augmentation de l'incidence des thromboses semble dépendre exclusivement d'une plus grande fréquence de thromboses tardives (un mois à un an après l'intervention) et, surtout, très tardives (plus d'un an après).

De même, un registre italien a suivi 1.648 patients diabétiques pendant 2 années après la mise en place d'un stent (23). Quand on analyse l'évolution sur les deux ans de suivi, on constate que la fréquence de thrombose précoce (à 30 jours) était de 0,5% pour les endoprothèses pharmaco-actives (SES ou PES) et de 0,3% pour les stents métalliques ($p=0,62$). La différence à un an, entre ces deux types de stents, reste non significative (1,1% *versus* 0,7%; $p=0,482$); à deux ans, la différence s'accroît puisque le taux de thrombose confirmée par angiographie a été de 1,5 % avec les stents enrobés et de 0,7% avec les stents nus (néanmoins, la différence reste toujours non significative : $p=0,18$).

Le taux de thrombose tardive de stent semble donc plus élevé avec les stents enrobés par rapport aux stents nus.

STENTS AU PACLITAXEL VERSUS STENTS AU SIROLIMUS

Dans une étude de cohorte prospective sur 293 patients diabétiques traités avec un stent enrobé, le taux de thrombose précoce, un mois après l'implantation du stent, était respectivement de 2,8% avec SES et de 2,0% avec PES ($p=0,7$) (24). L'incidence de thrombose de stent à un an n'est, hélas, pas mentionnée dans l'étude.

Une étude récente rassemblant 1.320 patients diabétiques qui ont reçu un stent actif, soit SES, soit PES, démontre, sur un suivi de 6 mois, une efficacité et une sécurité similaires entre les deux types de stents en ce qui concerne la thrombose de stent (25), que celle-ci soit observée dans la phase aiguë (24 heures) (0,1% pour SES *versus* 0,5% pour PES; $p=0,22$), dans la phase subaiguë (1 jour - 1 mois) (1,4% *versus* 0,9% ; $p=0,71$), ou dans la phase tardive (1-6 mois) (0,3% *versus* 0%; $p=0,36$).

Il ne semble donc pas y avoir de différence significative pour les taux de thrombose de stent entre les deux types de stents enrobés.

INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES MAJEURS

Ainsi que nous venons de le rapporter, les stents enrobés semblent apporter un bénéfice sur le taux de resténose, mais pourraient favoriser la thrombose tardive. Il est donc intéressant d'évaluer les répercussions en termes d'événements cliniques. Pour rappel, un critère fréquemment utilisé, MACE («Major Adverse Cardiac Events»), est un paramètre composite reprenant, dans sa définition la plus habituelle, les décès, les infarctus du myocarde avec onde Q et la revascularisation de la lésion ou du vaisseau (25).

STENT ENROBÉ VERSUS STENT NU

Dans la méta-analyse de Boyden et al. déjà citée (6), les 8 études ont rapporté les données sur la revascularisation de la lésion, avec des résultats plus favorables avec les stents actifs (7,5% des patients) qu'avec les stents métalliques (22,9%). On note donc une diminution de 66% de la nécessité de revascularisation avec les stents actifs comparés aux stents métalliques (RR 0,34; 95% IC 0,26 à 0,45; $p<0,001$) (Tableau I). Dans une sous-analyse post-hoc, mentionnée plus haut, des 827 patients diabétiques incorporés dans les études TAXUS la nécessité de recourir à une procédure de revascularisation de la lésion a été nettement diminuée avec les PES par rapport aux stents métalliques (12,4% *versus* 24,7%, HR 0,42 IC 0,30-0,60; $p<0,0001$) (21). Par contre, l'incidence des infarctus du myocarde lors d'un suivi prolongé de 4 années a été de 6,9% avec les stents au paclitaxel et de 8,9 % avec les stents nus, différence non significative ($p=0,17$).

Si nous reprenons l'analyse des registres civils municipaux déjà discutés pour la thrombose de stent (22) (Tableau III), l'incidence cumulative de mortalité sur deux ans était non significati-

TABLEAU III. INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES MAJEURS LORS D'UN SUIVI DE DEUX ANNÉES EN FONCTION DU TYPE DE STENT :
SES = SIROLIMUS-ELUTING STENT; PES = PACLITAXEL-ELUTING STENT;
BMS = BARE METAL STENT (22); NS : NON SIGNIFICATIF

	SES	PES	BMS	P = SES vs PES	P = SES vs BMS	P = PES vs BMS
Incidence cumulative de mortalité	13,3%	11,5%	9,8%	NS	NS	NS
Décès durant la 2ème année	5,8%	1,2%	3,2%	0,007	NS	NS
Infarctus du myocarde	5,1%	3,4%	7,7%	NS	NS	0,048
Incidence cumulative des décès et infarctus du myocarde	18,2%	14,7%	15,4%	NS	NS	NS
Revascularisation de la lésion cible	13,2%	5,3%	15,6%	0,0037	NS	0,0004
Revascularisation du vaisseau cible	15,3%	9,7%	19,5%	0,06	NS	0,0034
MACE	28,9%	21,2%	29,7%	0,057	NS	0,04

vement différente entre les trois groupes : 9,8% pour les stents métalliques, 13,3% pour les SES et 11,5% pour les PES. Cependant, un nombre significativement plus élevé de patients sont décédés dans la seconde année dans le groupe SES : 5,8% pour seulement 1,2% pour le groupe PES ($p=0,007$) et 3,2% pour les stents métalliques. Les infarctus du myocarde étaient plus fréquents dans les groupes stents métalliques (7,7%) et sirolimus (5,1%) comparés au groupe paclitaxel (3,4%) (PES *versus* BMS : $p=0,048$). L'incidence cumulative des critères d'évaluation décès et infarctus du myocarde combinés était de 15,4% pour les BMS, 18,2% pour les SES et 14,7% pour les PES. Des revascularisations de la lésion cible ont été réalisées chez un plus faible pourcentage de patients avec PES (5,3%) comparés aux patients avec BMS (15,6%) et SES (13,2%) (PES *versus* BMS : $p=0,0004$). Globalement, les taux de MACE étaient de 29,7% pour les stents métalliques, 28,9% pour les SES et 21,2% pour les PES (PES *versus* BMS : $p=0,04$). L'incidence cumulative de mortalité était significativement plus élevée pour les patients diabétiques sous insuline que pour les diabétiques ne requérant pas de l'insuline (16,7% *versus* 9,6%; $p=0,013$), traduisant sans

doute une population à plus haut risque (patients plus âgés et durée plus longue du diabète).

Dans un autre registre italien «en vie réelle» déjà mentionné ci-dessus, comparant 1.089 patients diabétiques avec un stent nu et 559 patients avec un stent enrobé (SES ou PES) lors d'un suivi de 2 années, le taux de MACE était de 28,1% avec les stents métalliques simples et 22,5% avec les endoprothèses pharmaco-actives ($p=0,01$) (23). Cette diminution s'explique principalement par un taux de revascularisation du vaisseau cible significativement moins élevé dans le groupe avec stents enrobés (11,6% *versus* 15,0%, $p<0,05$). Dans ce registre, le bénéfice n'a été observé que dans la cohorte de patients non traités par insuline. La publication ne sépare pas les résultats selon le type de stent SES *versus* PES.

Dans les différentes études cliniques, le nombre de décès est insuffisant pour permettre de mettre en évidence une éventuelle différence en termes de mortalité entre les deux types de stents. Aussi, pour répondre à cette question, une analyse regroupant 4 essais (RAVEL et 3 études SIRIUS) a comparé le stent nu à un SES avec un total de 1.748 patients, dont 428 patients diabétiques, suivis pendant 4 années (20). Dans la population générale, le taux de survie n'était pas différent entre les stents nus et les SES (94,6 *versus* 93,3%, $p=0,28$). Cependant, dans le groupe des patients diabétiques, la survie a été significativement moins bonne avec les SES qu'avec les stents métalliques simples (87,8 *versus* 95,6%, $p=0,008$). Les causes de décès étaient variables, cardiaques et non cardiaques. Par contre, dans la sous-analyse post hoc des études TAXUS, le taux de décès à 4 ans a été légèrement, mais non significativement, abaissé dans le groupe de patients diabétiques traités par PES par rapport au groupe recevant un stent nu (8,4% *versus* 10,3%, $p=0,61$) (21).

Le taux de revascularisation semble significativement diminué avec les stents enrobés par rapport aux stents nus chez les patients diabétiques. Par contre, l'impact des endoprothèses pharmaco-actives sur les infarctus du myocarde et la mortalité paraît moins bien établi et pourrait varier en fonction du type de stent.

STENTS AU PACLITAXEL VERSUS STENTS AU SIROLIMUS

L'étude prospective randomisée de Dibra et al. (16) montre que, durant les 9 mois de suivi, 6 patients dans le groupe PES (4,8%) et 4 patients dans le groupe SES (3,2%) sont décédés ($p=0,52$). Le nombre d'infarctus du myocarde était, quant à lui, de 3 patients (2,4%) avec PES

et 5 patients (4%) avec SES ($p=0,72$). Les taux de revascularisation de la lésion cible étaient de 12% pour le groupe PES et 6,4% pour le groupe SES (RR 1,89; 95% IC, 0,82 à 4,27; $p=0,13$) (Tableau II).

L'analyse des registres civils municipaux de Daemen et al. (22), déjà citée ci-dessus, montre que les procédures de revascularisation étaient moins fréquentes avec les PES qu'avec les SES (5,3% *versus* 13,3%; $p=0,0037$), soit une différence allant en sens opposé par rapport à l'étude précédente pour une raison qui n'apparaît pas clairement. Par contre, aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant l'incidence cumulative de mortalité (13,3% pour les SES *versus* 11,5% pour les PES; $p=0,61$). L'incidence combinée des décès et infarctus du myocarde ne montrait pas non plus de différence significative entre les deux types de stents actifs (18,2% avec SES *versus* 14,7% avec PES; $p=0,33$). Néanmoins, les taux de MACE tendaient à être plus élevés avec les SES (28,9%) qu'avec les PES (21,2%) ($p=0,057$).

Kuchulakanti et al. (25) ont aussi comparé les deux types de stents enrobés chez le patient diabétique. Après 6 mois de suivi, les deux groupes présentaient une efficacité et une sécurité similaires concernant la thrombose de stent et ne montraient aucune différence pour ce qui concerne les taux de répétition de revascularisation et les accidents cardiaques majeurs (MACE) (10% *versus* 11%, $p=0,53$). Enfin, dans une autre étude prospective déjà citée (24), analysant les résultats de 293 patients diabétiques, on constate une incidence moindre, mais de façon non significative, de MACE à un an avec les PES (15,6%) en comparaison avec celle rapportée avec les SES (20,4%) ($p=0,12$).

Ces études comparant les événements cliniques avec les deux types de stents enrobés n'apportent donc pas de conclusion définitive.

DISCUSSION

La maladie coronaire est une complication fréquente du diabète. Les particularités de la maladie coronaire chez le patient diabétique sont les suivantes (2) : athérosclérose plus diffuse et plus étendue, atteinte des petits vaisseaux, lésions de multiples vaisseaux plus fréquentes, sténoses généralement plus longues, lésions coronaires structurellement différentes (artères fibrosées et calcifiées) (26). Par ailleurs, les patients diabétiques sont souvent plus âgés et grevés de comorbidités, surtout ceux traités par insuline puisque ce traitement est souvent instauré après une longue évolution de la maladie. Ces diffé-

rents éléments expliquent la difficulté de traiter les patients diabétiques atteints de maladie coronaire.

Le diabète constitue indiscutablement un facteur de risque de resténose après implantation de stent coronaire, avec une incidence environ doublée par comparaison à la population non diabétique (12-14). Les causes de dysfonction endothéliale chez le patient diabétique sont probablement multiples (27) : augmentation de l'activité de la protéine kinase C, glycation non enzymatique et stress oxydatif, altération du potentiel de réduction, augmentation de l'expression des facteurs de croissance et/ou du TNF-alpha (28). Les stents enrobés ont révolutionné la prise en charge des patients diabétiques atteints de maladie coronaire en diminuant remarquablement les taux de resténose, de plus de trois-quarts dans les différentes études disponibles. Néanmoins, même avec ces prothèses pharmaco-actives, le taux de resténose reste plus élevé (environ doublé) en comparaison à ce qui est observé avec ce type de stent dans une population non diabétique (12-14).

Ainsi que nous l'avons discuté en détail dans un article précédent (10), la polémique actuelle concernant les stents enrobés concerne principalement un risque de thrombose tardive, et, surtout, très tardive. Ce point est d'autant plus important à considérer ici qu'il est bien connu que le diabète sucré est un état pro-thrombotique (27, 29). On a, en effet, pu démontrer une augmentation de l'agrégation plaquettaire spontanée et induite, avec une production accrue de thromboxane A2, et l'expression d'un plus grand nombre de récepteurs GPIIb/IIIa, même après un mois de double traitement antiplaquettaire; ce phénomène est en accord avec une certaine résistance au traitement anti-plaquettaire chez le patient diabétique (29). Cet état pro-thrombotique s'associe à une plus forte activation de la coagulation, avec augmentation des facteurs procoagulants, et un défaut du système fibrinolytique, avec réduction de synthèse de prostacycline et augmentation du PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor type 1) (27). La thrombose de stent, conséquence possible de l'altération de la balance coagulation/fibrinolyse, résulte alors d'une série d'interactions complexes. Dès lors, les recommandations en faveur d'une antiagrégation plaquettaire systématique à ne pas interrompre chez les patients munis d'un stent enrobé, déjà décrites dans la population générale, s'appliquent *a fortiori* à la sous-population des patients diabétiques (13, 30).

D'un point de vue clinique, les données actuelles ne sont pas encore unanimes. En effet,

l'utilisation des stents enrobés est associée à un moindre taux de revascularisation (6, 23), d'infarctus du myocarde (22) et de MACE (22) par rapport aux stents métalliques. Par contre, et paradoxalement, la mortalité semble augmentée avec les stents actifs par rapport aux stents nus (20, 22). Dans l'analyse de Daemen et al. (22) comparant les stents enrobés aux stents nus (Tableau III), les résultats cliniques sont moins bons avec les stents au sirolimus par rapport au paclitaxel. En effet, les taux d'infarctus, de revascularisation et de MACE étaient plus élevés avec les SES qu'avec les PES. Le taux de mortalité dans la seconde année de suivi était plus élevé dans le groupe SES que dans le groupe PES (22) et cette surmortalité avec les stents SES a été confirmée dans l'analyse des études RAVEL et SIRIUS par comparaison aux stents nus (20). Cependant, dans l'article concernant la population générale (10), nous avons constaté de meilleurs résultats avec les SES qu'avec les PES, en particulier concernant les infarctus du myocarde. Les raisons de ces différences entre les deux populations non diabétiques et diabétiques selon le type de stent n'apparaissent pas clairement et pourraient résulter des différences concernant le type de lésions coronaires et l'état proagrégant/procoagulant exagéré en présence de diabète, déjà discuté plus haut.

L'étude EVASTENT a permis de démontrer que les patients diabétiques souffrant d'une atteinte de plusieurs vaisseaux traités par SES ont la moins bonne courbe de survie libre de MACE tandis que les personnes non diabétiques avec un seul vaisseau atteint ont la meilleure évolution (19). Le taux de mortalité à un an était de 4,9% chez les patients diabétiques et de 1,6% chez les sujets non diabétiques, ce qui représente un taux de décès plus de 3 fois plus important en présence d'un diabète. Les décès d'origine cardiaque sont survenus chez 2,1% de l'ensemble des patients et étaient plus fréquents chez les sujets diabétiques. Parmi ces décès liés à une cause cardiaque, environ la moitié (1,2%) étaient dus à une thrombose de stent, ce qui renforce encore l'importance d'un traitement antiagrégant efficace au long cours (13, 29, 30). Bien que l'utilisation des stents enrobés diminue fortement le risque de resténose chez les patients diabétiques, les endoprothèses pharmaco-actives ne permettent toutefois pas de supprimer le sur-risque de morbidité et de mortalité associé à cette pathologie.

CONCLUSION

L'utilisation des stents enrobés a ouvert de nouvelles perspectives dans la prise en charge des patients coronariens. Ces endoprothèses pharmaco-actives offrent des avantages surtout chez les patients diabétiques qui présentent des artères coronaires de plus petit calibre. Le risque accru de resténose après angioplastie est fortement réduit grâce à la mise en place d'un stent enrobé, même s'il reste accru par rapport au risque rapporté dans une population non diabétique. Cette approche a cependant fait l'objet, récemment, d'une vive controverse après la description de plusieurs cas de thrombose (très) tardive, parfois fatale, et une incidence de ce type d'événements plus élevée avec les stents enrobés qu'avec les stents nus, en particulier chez les patients mal protégés par un traitement anti-agrégant plaquettaire (observance imparfaite, interruption inopinée). Néanmoins, chez le patient diabétique, le stent enrobé semble garder un bon rapport bénéfice/risque. En effet, l'incidence globale des événements cardio-vasculaires majeurs est significativement réduite avec les stents enrobés. Cet effet positif résulte surtout d'une diminution de la nécessité de recourir à de nouvelles procédures de revascularisation alors que la diminution des infarctus du myocarde et des décès cardio-vasculaires est moins évidente à démontrer.

La comparaison des deux types d'endoprothèses pharmaco-actives donne des résultats discordants. Seules de nouvelles études comparatives directes devraient permettre de mieux faire la différence entre les deux types de stents enrobés. Enfin, de nouvelles endoprothèses pharmaco-actives sont actuellement en cours de développement visant à encore améliorer les performances en termes d'efficacité et de sécurité de cette procédure de revascularisation élégante, car peu invasive et déjà remarquablement efficace.

BIBLIOGRAPHIE

1. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG.— Coronary heart disease in patients with diabetes. Part II: recent advances in coronary revascularisation. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49**, 643-656.
2. Warzée F, Legrand V, Scheen AJ.— Angioplastie percutanée coronaire chez le patient diabétique. Partie 1 : Echecs relatifs liés à la resténose après angioplastie simple. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 584-590.
3. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, et al.— Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation*, 2004, **109**, 1114-1120.
4. Warzée F, Legrand V, Scheen AJ.— Angioplastie percutanée coronaire chez le patient diabétique. Partie 2 :

- Espoirs apportés par les prothèses endovasculaires. *Rev Med Liège* 2004, **59**, 653-658.
5. 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.
 6. Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, et al.— Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2007, **99**, 1399-1402.
 7. Ben-Gal Y, Moshkovitz Y, Neshet N, et al.— Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *Ann Thorac Surg*, 2006, **82**, 1692-1697.
 8. Gilbert J, Raboud J, Zinman B.— Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 990-994.
 9. Neyt M, Van Brabant H, Devriese S, et al.— Drug Eluting Stents en Belgique. *Health Technology Assessment*. KCE Reports 66B.
 10. Nyssen A, Legrand V, Scheen AJ.— Rapport bénéfique/risque des endoprothèses coronaires pharmaco-actives. 1^{ère} partie : analyse dans la population générale. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 542-548.
 11. West NEJ, Ruygrok PN, Disco CMC, et al.— Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation*, 2004, **109**, 867-873.
 12. Scheen AJ, Warzée F, Legrand V.— Drug-eluting stents: meta-analysis in diabetic patients. *Eur Heart J*, 2004, **25**, 2167-2176.
 13. Legrand V.— Therapy insight : diabetes and drug-eluting stents. *Nature Clinl Pract*, 2007, **4**, 143-150.
 14. Scheen AJ, Warzée F.— Diabetes is still a risk factor for restenosis after drug-eluting stent in coronary arteries. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1840-1841.
 15. Stettler C, Allemann S, Egger M, et al.— Efficacy of drug eluting stents in patients with and without diabetes mellitus : indirect comparison of controlled trials. *Heart*, 2006, **92**, 650-657.
 16. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al.— Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 663-670.
 17. Tomai F, Reimers B, De Luca L, et al.— Head-to-head comparison of sirolimus- and paclitaxel-eluting stent in the same diabetic patient with multiple coronary artery lesions. *Diabetes care*, 2008, **31**, 15-19.
 18. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al.— Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005, **293**, 2126-2130.
 19. Machecourt J, Danchin N, Lablanche J-M, et al.— Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **50**, 501-508.
 20. 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.
 21. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, et al.— Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus. Pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**, 708-715.
 22. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, et al.— The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*, 2007, **28**, 26-32.
 23. Ortolani P, Balducci M, Marzaroli P, et al.— Two-year clinical outcomes with drug-eluting stents for diabetic patients with de novo coronary lesions. Results from a real-world multicenter registry. *Circulation*, 2008, **117**, 923-930.
 24. Ong ATL, Aoki J, Van Mieghem CAG, et al.— Comparison of short - (one month) and long- (twelve months) term outcomes of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from the RESEARCH and T-SEARCH registries). *Am J Cardiol*, 2005, **96**, 358-362.
 25. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al.— Sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in the treatment of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2006, **98**, 187-192.
 26. Stone KE, Chiquette E et Chilton RJ.— Diabetic endovascular disease: role of coronary artery revascularization. *Am J Cardiol*, 2007, **99**, 105B-112B.
 27. Defraigne JO.— Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète ? *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 472-478.
 28. Pagnotta P, Cabbavale M, Briguori C.— How to treat diabetic patients with multivessel disease in the DES era. *Minerva Cardioangiol*, 2006, **54**, 557-596.
 29. Legrand DA, Scheen AJ.— La résistance à l'aspirine chez le patient diabétique : découverte de laboratoire ou réalité clinique ? *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 610-615.
 30. Mayens K, Legrand V, Piérard LA, Lancellotti P.— Anti-agrégants : doit-on les arrêter avant un acte invasif ? *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 136-140.

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