

Endoprothèses coronaires enrobées de sirolimus ou de paclitaxel : méta-analyse des études chez le patient diabétique

A. J. Scheen
F. Warzée
V. Legrand

Mots-clés :

- angioplastie
- diabète sucré
- insuffisance coronaire
- méta-analyse
- paclitaxel
- sirolimus
- stent

Sirolimus or paclitaxel eluting stents in coronary artery disease : meta-analysis of trials in diabetic patients

Coronary revascularization procedures are associated with less favourable outcomes in diabetic patients as compared to non-diabetic individuals. Especially, percutaneous coronary angioplasty is associated with a high level of restenosis and recurrent cardiac morbidity and mortality, even with bare-metal stents. Drug-eluting stents containing pharmacological agents that can reduce the risk of restenosis (rapamycin or sirolimus, paclitaxel) provide better angiographic results, with a markedly reduced risk of restenosis after 6-12 months of follow up and a significant reduction in major cardiac events. We report a meta-analysis of six clinical trials comprising around 700 diabetic subjects whose results were included in post-hoc subanalysis. The favourable results observed with drug-eluting stents deserve further confirmation in large clinical trials specifically devoted to diabetic patients.

Med Hyg 2004 ; 62 : 1600-6

Les manœuvres de revascularisation coronaire sont moins performantes chez les patients diabétiques. L'angioplastie percutanée est grevée d'un taux élevé de resténose et de récurrence de la morbi-mortalité cardiaque, y compris après mise en place d'une endoprothèse («stent»). Le stent enrobé d'une substance réduisant le phénomène de resténose (rapamycine ou sirolimus, paclitaxel) donne de meilleurs résultats angiographiques avec une réduction significative du risque de resténose à

6-12 mois, ce qui s'accompagne d'une diminution de l'incidence des événements cardiaques majeurs. Nous présentons une méta-analyse des résultats de six essais ayant inclus un total d'environ 700 personnes diabétiques qui ont fait l'objet d'une sous-analyse particulière a posteriori. Les résultats prometteurs observés avec les stents enrobés méritent d'être vérifiés dans de grandes études prospectives spécifiquement réalisées chez des patients diabétiques.

Introduction

Le diabète sucré, en particulier le diabète de type 2, représente un facteur de risque coronarien majeur, ce qui conduit à considérer, chez de nombreux patients, le recours à des procédures de revascularisation.¹ Les résultats de l'angioplastie percutanée coronaire (APC) simple s'avèrent assez décevants en raison d'un taux de resténose particulièrement important dans cette population caractérisée par des lésions dans des vaisseaux de plus petit calibre.^{2,3} Le recours à la mise en place d'une prothèse endovasculaire («stent») a permis d'améliorer significativement le succès de la procédure. Néanmoins, les résultats obtenus avec les stents métalliques nus restent moins favorables chez les patients diabétiques que ceux observés dans la population non diabétique.⁴ Ainsi, la protection clinique apportée par l'APC avec stent nu reste inférieure à celle prodiguée par un pontage aorto-coronaire dans la population diabétique.⁵ Les stents enrobés constituent une évolution dans la prise en charge des patients coronariens.^{6,7} Ces stents libèrent des substances anti-mitotiques susceptibles de réduire le risque de resténose occlusive. Les principales molécules sont le sirolimus (rapamycine), un immunomodulateur, et le paclitaxel (Taxol®), une drogue antimitotique stabilisatrice des microtubules. Ainsi, ces deux molécules inhibent la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, responsables de la resténose.

Grâce à une méta-analyse des études publiées, nous comparons les résultats angiographiques et cliniques de l'APC combinée à un stent enrobé chez les patients diabétiques et non diabétiques, par rapport aux résultats obtenus dans ces deux populations avec les stents nus. Nous

ne décrivons ici que les essais cliniques comportant un nombre suffisant de patients diabétiques ayant permis une sous-analyse dans cette population particulière.

Stents enrobés au sirolimus

Quatre grandes études, comportant une fraction significative de sujets diabétiques, ont analysé les bénéfices du stent enrobé au sirolimus (rapamycine) par comparaison à un stent non enrobé, l'étude RAVEL,⁸ l'étude SIRIUS,⁹ l'étude E-SIRIUS¹⁰ et le registre RESEARCH.¹¹

L'étude RAVEL⁸ a comparé le stent au sirolimus (n=120) au stent non enrobé (n=118). Après un suivi de six mois, le taux de resténose était, de façon remarquable, nul dans le groupe ayant bénéficié du stent enrobé et de 26,6% dans le groupe avec stent non enrobé (p<0,001). Environ 20% des sujets inclus dans l'étude étaient diabétiques, mais aucune analyse spécifique n'avait été prévue pour ce sous-groupe. Une analyse post-hoc a montré que le taux de resténose chez les patients diabétiques traités par un stent non enrobé est de 42% et qu'il tombe à 0% chez les patients traités par stent enrobé au sirolimus (p<0,0001). Cette différence doit cependant être prise avec réserve compte tenu du faible effectif étudié et de l'analyse faite a posteriori.

L'étude SIRIUS⁹ est la première étude de grande ampleur comparant un stent enrobé de sirolimus avec un stent non enrobé. Elle comprenait 1058 patients dont 279 sujets diabétiques qui ont fait l'objet d'une sous-analyse spécifique.¹² Elle a comparé l'efficacité du stent au sirolimus par rapport au stent non enrobé lors d'un suivi angiographique de huit mois. Dans

l'ensemble de la population, le taux de resténose était de 8,6% avec le stent enrobé et de 21% avec le stent non enrobé ($p < 0,001$). Après un suivi de 270 jours, le stent au sirolimus a donné également des résultats significativement meilleurs dans le sous-groupe des patients diabétiques avec un taux de resténose plus faible (17,6% versus 50,5%, $p < 0,001$), une moindre nécessité de réintervention sur la lésion cible (6,9% versus 22,3 %, $p < 0,001$) et une incidence réduite d'accidents cardiaques majeurs (décès, infarctus, nécessité de revascularisation) (9,2% versus 25%, $p < 0,001$). Il est à noter que, dans cette étude, les résultats obtenus chez les patients diabétiques sont moins favorables que ceux obtenus chez les sujets non diabétiques, avec les deux types de stents: ainsi, la nécessité de réintervention chez les sujets non diabétiques est environ moitié moindre, à savoir 3% avec le stent au sirolimus et 14,1% avec le stent non enrobé, par comparaison aux patients diabétiques. C'est également le cas de l'incidence des accidents cardiaques majeurs qui est environ 50% plus élevée chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques, qu'ils soient traités par stent au sirolimus (9,2% versus 6,5%) ou par stent nu (25% versus 16,5%).

Une autre étude européenne, appelée E-SIRIUS, moins importante en nombre de sujets inclus, s'est spécifiquement intéressée à des patients avec des lésions athéromateuses longues (15-32 mm) sur de petits vaisseaux (calibre de 2,5 à 3 mm).⁹ Elle a comparé 175 patients traités par stents enrobés au sirolimus (dont 19% de diabétiques) et 177 patients traités par stents métalliques nus (dont 27% de diabétiques). Après huit à neuf mois de suivi, le taux de resténose a été moindre dans le groupe sirolimus (5,9% versus 42,3%, $p = 0,0001$), de même que l'incidence d'événements cardiaques majeurs (8,0% versus 22,6%, $p = 0,0002$), avec en particulier une réduction de la nécessité de recourir à une nouvelle manœuvre de revascularisation (4,0% versus 20,9%, $p < 0,0001$). La publication originale ne fait aucune mention particulière au sous-groupe de patients diabétiques,⁹ mais les résultats de ce sous-groupe ont été analysés ultérieurement dans une publication résumée.¹³ Le taux de resténose à neuf mois avec le stent au sirolimus a été de 7,4% chez les patients diabétiques versus 3,2% chez les sujets non diabétiques (NS), et nettement inférieur à celui observé avec le stent nu (54,8% chez les diabétiques versus 38,4% chez les non diabétiques). Ces résultats angiographiques sont accompagnés d'une amélioration clinique avec un taux d'événements cardiaques majeurs de 9,1% chez les patients diabétiques traités par stents au sirolimus par comparaison à 33,3% chez ceux traités par stents nus (à comparer à 7,7% avec stent enrobé versus 18,8% avec stent nu dans la population non diabétique). Ces résultats démontrent donc la supériorité en termes de critè-

res angiographiques et cliniques des stents enrobés par comparaison aux stents nus, dans la population diabétique comme dans la population non diabétique.

Enfin, le registre RESEARCH¹¹ a comparé les résultats cliniques obtenus chez 508 patients consécutifs traités avec un stent enrobé de sirolimus à ceux observés avec l'usage d'endoprothèses non enrobées placées au cours des six mois précédents chez 450 patients. Après douze mois, le taux de récurrence d'un angor clinique était de 3,7% dans le groupe ayant bénéficié du stent enrobé et de 10,9% dans le groupe avec stent non enrobé ($p < 0,001$) et l'incidence cumulée d'accidents cardiaques sévères (décès, infarctus, ou revascularisation) de 9,7% dans le groupe sirolimus et de 14,8% dans le groupe témoin, ce qui correspond à une réduction relative du risque de 38% ($p = 0,008$). Cette étude RESEARCH comportait 18% de patients diabétiques dans le groupe sirolimus et 15% de patients diabétiques dans le groupe témoin. Le taux de récurrence n'est pas précisé chez ces patients, mais la différence de revascularisation en faveur des patients traités par un stent enrobé n'est pas significative par rapport à la cohorte de sujets traités par les stents non enrobés (hazard ratio: 0,72 avec un intervalle de confiance allant de 0,30 à 1,77).

Stents enrobés au paclitaxel

L'efficacité des stents enrobés au paclitaxel a essentiellement été testée dans les études TAXUS. Seules les études TAXUS II, TAXUS IV et TAXUS VI ont analysé une cohorte suffisante de patients avec une proportion relativement importante de patients diabétiques permettant une sous-analyse intéressante.

L'étude TAXUS II¹⁴ a comparé le stent enrobé au paclitaxel et le stent non enrobé et a évalué deux formes d'enrobage avec paclitaxel (à libération lente - SR - ou à libération intermédiaire - MR -) avec un suivi angiographique à six mois chez 536 patients, dont environ 15% de patients diabétiques. Cette étude confirme la supériorité du stent enrobé (quel que soit le mode de libération du paclitaxel) par rapport au stent métallique simple avec un taux de resténose réduit de 18-23% à 2-5% ($p < 0,001$) et un taux d'accidents cardiaques majeurs réduit de plus de la moitié après douze mois (de 22 à 10%, $p < 0,02$). Il n'y a pas d'analyse spécifique concernant le sous-groupe des patients diabétiques dans cet essai, mais des données post-hoc non publiées suggèrent que les résultats sont fort semblables en termes de taux de resténose (8,3% avec stent enrobé contre 20,5% avec stent non enrobé).

L'étude TAXUS IV^{15,16} est la première étude de grande ampleur qui a comparé les résultats angiographiques et cliniques chez 652 patients traités par stent non enrobé et 662 pa-

tients traités par stent à libération prolongée de paclitaxel. Après un suivi de neuf mois, le taux de resténose a été plus bas avec le stent enrobé qu'avec le stent nu (7,9% versus 26,6%, $p < 0,001$). Cette différence angiographique s'est traduite par une réduction de la répétition des manœuvres de revascularisation du vaisseau traité de 17,1% à 7,1% ($p < 0,0001$). Par contre, l'incidence de décès cardiaques (1,4% versus 1,3%) et d'infarctus du myocarde (3,5% versus 4,7%) est restée comparable dans les deux groupes. Les résultats obtenus chez les patients diabétiques sont moins favorables que chez les sujets non diabétiques, mais démontrent clairement l'efficacité de l'endoprothèse enrobée pour prévenir la resténose : les taux de resténose des prothèses enrobées par rapport aux stents non enrobés étaient respectivement de 3,5% versus 13,2% ($p < 0,0001$) chez les non diabétiques, de 7,9% versus 21,6% ($p < 0,005$) chez les diabétiques sous médicaments oraux et de 6,2% versus 19,4% ($p < 0,07$ -NS) chez les diabétiques sous insuline.

Les résultats de l'étude TAXUS VI, présentés en mai 2004 et non encore publiés,¹⁷ confirment l'efficacité de l'enrobage au paclitaxel pour réduire l'incidence de resténose. Les 446 patients inclus dans cette étude présentaient de longues lésions (18 à 40 mm, en moyenne 21 mm) et 28% des sténoses concernaient des vaisseaux d'un calibre $< 2,5$ mm. Le taux de resténose est de 32,9% avec le stent nu et de 9,1% seulement avec le stent enrobé ($p < 0,0001$). La nécessité de recourir à une nouvelle intervention de revascularisation, objectif primaire de cette étude, est réduite de 19,4% à 9,1% par l'emploi du stent enrobé de paclitaxel ($p < 0,003$). Ce bénéfice est également retrouvé chez les 79 patients diabétiques inclus dans l'étude (2,6% chez les patients traités avec un stent enrobé versus 22% dans le groupe contrôle, $p = 0,01$). L'incidence d'événements cardiaques majeurs après un suivi de neuf mois est de 22,5% avec le stent nu et de 16,4% avec le stent enrobé ($p = 0,12$; NS). Les valeurs correspondantes sont assez comparables chez les patients diabétiques, respectivement 28% et 15,4% (NS).

Discussion

Le taux de resténose, plus important dans la population diabétique, constitue une difficulté majeure dans la prise en charge thérapeutique de la maladie coronaire de ces patients après APC.^{2,3} Cette problématique n'est que partiellement améliorée par la pose d'un stent, notamment lorsque l'endoprothèse est placée dans un vaisseau de petit calibre (< 3 mm).¹⁸ Ainsi, l'incidence de complications, y compris le recours à une nouvelle procédure de revascularisation, est significativement plus élevée chez le patient diabétique soumis à une APC + stent que chez le sujet non diabétique bénéficiant de

la même procédure de revascularisation ou encore que chez le patient diabétique traité par pontage aorto-coronaire (PAC).⁵

La nouvelle génération de stents enrobés de différentes drogues immunomodulatrices ou antimitotiques (sirolimus, paclitaxel) a permis de réduire considérablement le taux de resténose dans les suites d'une APC.^{6,7} Une analyse systématique de la littérature comportant quatorze essais randomisés (sept publiés et sept non publiés) comparant les stents enrobés et les stents nus dans la population générale a été présentée récemment.⁷ Elle a montré une réduction des événements cardiaques majeurs (décès, infarctus, revascularisation, resténose angiographique binaire) de 37% (intervalle de confiance à 95% ou IC 95% : 16-53%) avec les stents au paclitaxel ($n = 1978$) et de 70% (IC 58-78%) avec les stents au sirolimus ($n = 1296$), par rapport aux stents nus après un suivi de douze mois. Cette analyse systématique de la littérature, par ailleurs remarquablement complète, ne fait aucunement mention du devenir spécifique des patients diabétiques.

La méta-analyse que nous avons réalisée avec les résultats des études RAVEL,⁸ SIRIUS,^{9,12} E-SIRIUS,^{10,13} TAXUS II,¹⁴ TAXUS IV^{15,16} et TAXUS VI¹⁷ a montré que le taux de resténose est nettement moins élevé avec les stents enrobés qu'avec les stents nus, que ce soit dans la population non diabétique (odds ratio ou OR : 0,16; intervalle de confiance à 95 % ou IC 95% : 0,12-0,20; $p < 0,00001$) ou dans la population diabétique (OR : 0,16; IC 95 % : 0,11-0,24; $p < 0,00001$) (fig. 1). Ces résultats démontrent donc un effet remarquable des stents enrobés, avec une réduction de plus de 80% du risque de resténose dans les deux sous-populations étudiées. Néanmoins, le risque de resténose reste plus élevé chez les patients diabétiques par comparaison à celui des patients non diabétiques, presque le double avec les deux types d'endoprothèses (OR : 1,96; IC 95% 1,28-3,01 avec stent enrobé versus 1,90; IC 95% 1,49-2,43 avec stent nu) (fig. 2). Ce risque relatif attribué au diabète est très comparable à celui rapporté dans une étude récente, incluant un total de 1043 patients (avec environ 30% de diabétiques), dont 442 ont subi un contrôle angiographique à 8-9 mois.¹⁹ En effet, dans cette étude DELIVER analysant l'efficacité d'un stent enrobé au paclitaxel versus un stent nu, le risque de resténose attribué au diabète est de 2,24 (IC 95% : 1,28-3,92; $p = 0,0045$). Cette étude ne donne cependant pas suffisamment d'informations précises pour pouvoir être incluses dans la présente méta-analyse. Même s'il existe une hétérogénéité entre les études publiées avec le stent enrobé, le diabète semble donc rester un facteur de risque indépendant de resténose non négligeable.²⁰ Il faut cependant être prudent dans les conclusions que l'on peut tirer des études actuelles compte tenu du petit effectif relatif de patients diabétiques inclus et du faible nombre

Bibliographie

- Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: Mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003; 139: 824-34.
- Kipp KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients. *The National Heart, Lung, and Blood Institute percutaneous transluminal coronary angioplasty registry. Circulation* 1996; 94: 1818-25.
- Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield E. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528-35.
- 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: 990-4.
- Legrand VMG, Serruys PW, Unger F, et al. on behalf of the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004; 109: 1114-20.
- Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology. Drug-eluting stents (part I and part II). *Circulation* 2003; 107: 2274-9 et 2383-9.
- Hill RA, Dündar Y, Bakhai A, et al. Drug-eluting stents: An early systematic review to inform policy. *Eur Heart J* 2004; 25: 902-19.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. for the RAVEL Study Group. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
- Moses J, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus stan-

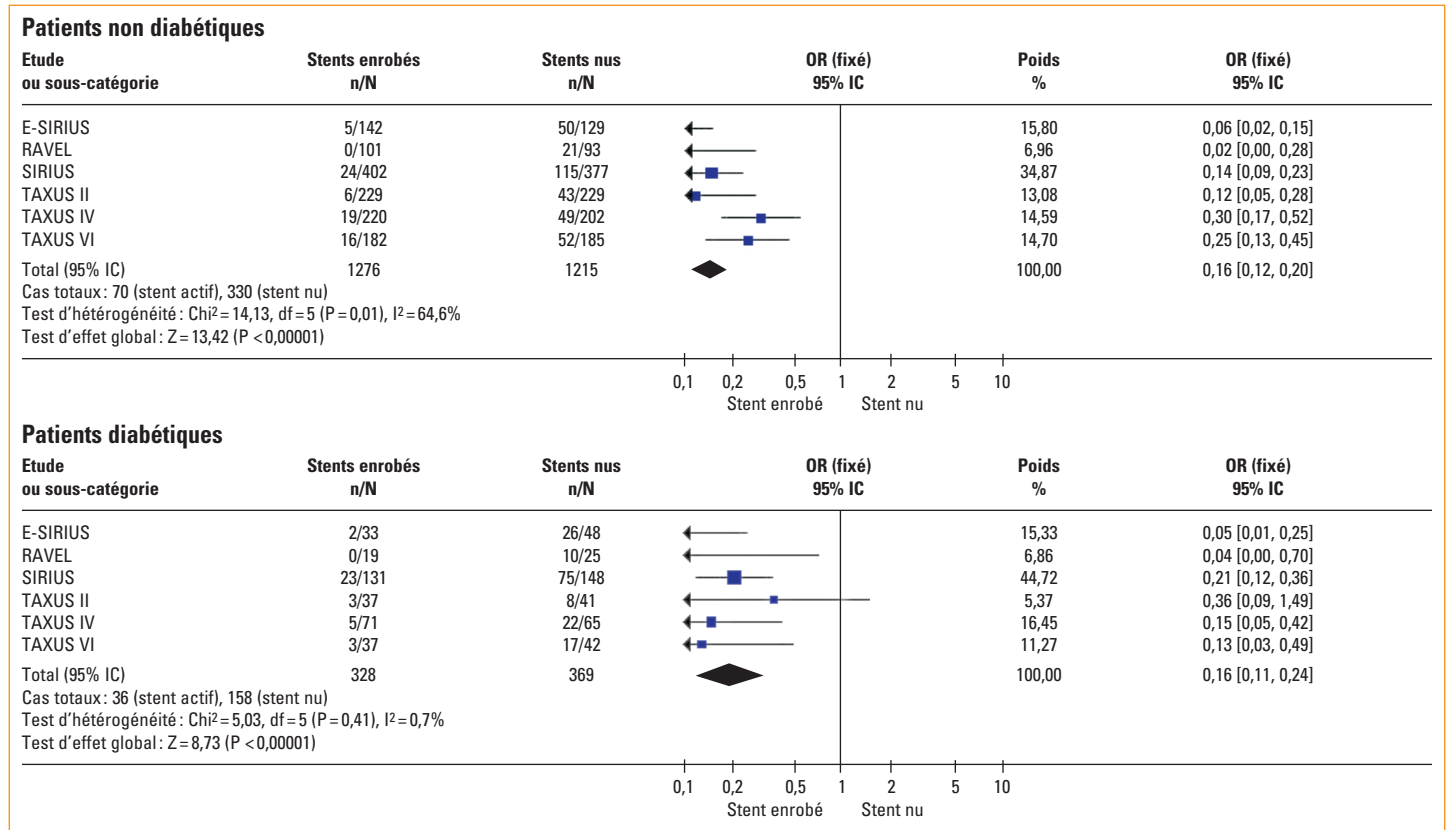


Fig. 1. Méta-analyse des essais cliniques ayant comparé les effets protecteurs d'un stent enrobé versus un stent nu sur le taux de resténose chez les sujets non diabétiques (haut) et chez les patients diabétiques (bas).

Seules les études comportant au moins un total de 100 patients dans les deux catégories de stent et présentant des données spécifiques pour les patients diabétiques ont été prises en compte. OR : odds ratio.

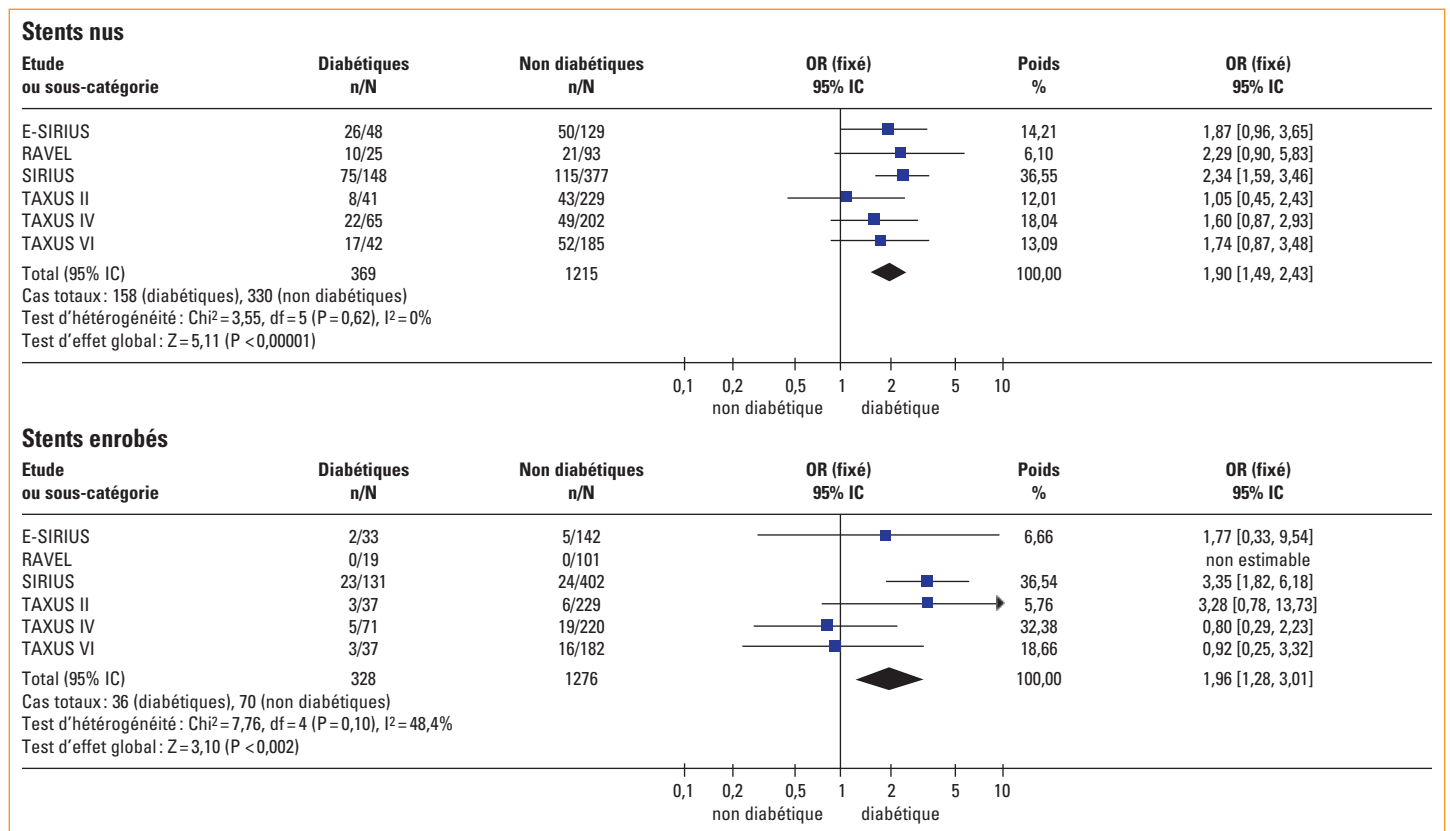


Fig. 2. Méta-analyse des essais cliniques ayant comparé les effets sur le taux de resténose après mise en place d'un stent nu (haut) ou d'un stent enrobé (bas) chez les patients diabétiques versus non diabétiques.

Seules les études comportant au moins un total de 100 patients dans les deux catégories de stent et présentant des données spécifiques pour les patients diabétiques ont été prises en compte. OR : odds ratio.

ard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.

10 Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. for the E-SIRIUS. Sirolimus-eluting stents for treatments of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: Double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093-9.

11 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.

12 Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus eluting stents on outcome in diabetic patients. A SIRIUS (SIRolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; 109: 2273-8.

13 Gershlick AH, Breithardt G, Schofer J, et al. Nine-month subgroup analysis of the E-SIRIUS trial: Diabetic vs nondiabetic patients (Abstract). *Circulation* 2003; 108: (Suppl.): IV-701.

14 Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. for the TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108: 788-94.

15 Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. for the TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.

16 Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. for the TAXUS-IV investigators. One year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel eluting TAXUS stent. *Circulation* 2004; 109: 1942-7.

17 http://www.bostonscientific.com/templatedata/imports/collateral/Coronary/taxexp_prod1_TAXUSClinicalSummary_01_US_inc.pdf

18 Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: Current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 183-

d'événements enregistrés durant la première année, en particulier avec les stents enrobés.

Le moindre taux de resténose avec les stents enrobés a des répercussions cliniques favorables, avec une réduction significative de l'incidence des événements cardiaques majeurs dans la première année de suivi (fig. 3). Ainsi, le risque relatif de survenue de tels événements cliniques, neuf à douze mois après la procédure de dilatation, est de 0,46 (IC 95 % : 0,38-0,54), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de plus de 50% (p<0,00001) avec la mise en place d'un stent enrobé de sirolimus ou de paclitaxel, par comparaison aux résultats obtenus avec un stent métallique nu. Le test d'hétérogénéité entre les essais cliniques n'atteint pas le seuil de la signification statistique, démontrant un effet consistant et reproductible parmi les différentes études analysées. Les données rapportées dans les études publiées ne sont pas suffisamment détaillées pour pouvoir faire une analyse séparée de l'incidence des événements cardiaques majeurs chez les patients diabétiques et chez les personnes non diabétiques. Cependant, comme il existe une bonne corrélation entre l'incidence de resténose et l'incidence d'accidents cardiaques (y compris le recours à une nouvelle manœuvre de revascularisation), il est hautement probable que le taux d'accidents cardiaques majeurs dans la première année de suivi soit supérieur chez les patients diabétiques à celui observé chez les sujets non diabétiques. Ceci est confirmé dans la sous-analyse de l'étude SIRIUS spécifiquement consacrée aux patients diabétiques.¹² L'incidence d'événements cardiaques majeurs atteint 9,2% chez les sujets diabétiques versus 6,5% chez les personnes non diabétiques avec les stents enrobés, par comparaison à 25% chez les patients diabétiques versus 16,5% chez les personnes non diabétiques avec les stents nus. Chez les patients diabétiques la protection apportée par le stent enrobé est nettement plus marquée (p<0,001) chez les sujets non insulino-

requérants (événements réduits de 26,0% avec stent nu à 6,5% avec stent enrobé) que chez les sujets insulino-traités (événements réduits de 22,7% à 15,8%, respectivement).

Il n'existe aucune étude comparative directe des résultats obtenus avec des stents enrobés avec la rapamycine ou avec le paclitaxel, que ce soit dans la population générale ou chez les patients diabétiques. Une comparaison indirecte des grands essais cliniques suggère que la protection apportée par cette nouvelle catégorie de stent est assez comparable. La revue systématique de tous les essais suggère l'existence d'une protection plus importante avec le sirolimus que celle obtenue avec le paclitaxel⁷ et cette différence tend à se vérifier dans notre méta-analyse chez les patients non diabétiques alors que l'inverse est plutôt observé chez les sujets diabétiques (fig. 2). L'avantage relatif apporté par les stents enrobés, par comparaison aux stents nus, apparaît équivalent dans toutes les situations cliniques et anatomiques, mais leur efficacité absolue est la plus grande lorsque le taux prédit de resténose est le plus élevé. C'est le cas pour les patients diabétiques, les vaisseaux de petit calibre ou les longues sténoses. Ces nouvelles endoprothèses enrobées représentent, dès lors, un avantage potentiel particulièrement intéressant chez le patient diabétique connu pour avoir une artériopathie plus diffuse touchant également les petits vaisseaux. Malheureusement, dans les études disponibles actuellement avec les stents enrobés, le nombre de patients diabétiques inclus reste relativement limité. Bientôt, des études prospectives spécifiques (FREEDOM, DECODE) devraient apporter la preuve définitive de l'intérêt des stents enrobés chez ces patients à haut risque de resténose et de complications secondaires. Ainsi, par exemple, l'étude FREEDOM («Future revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease»), actuellement en cours, compare les résultats du PAC et

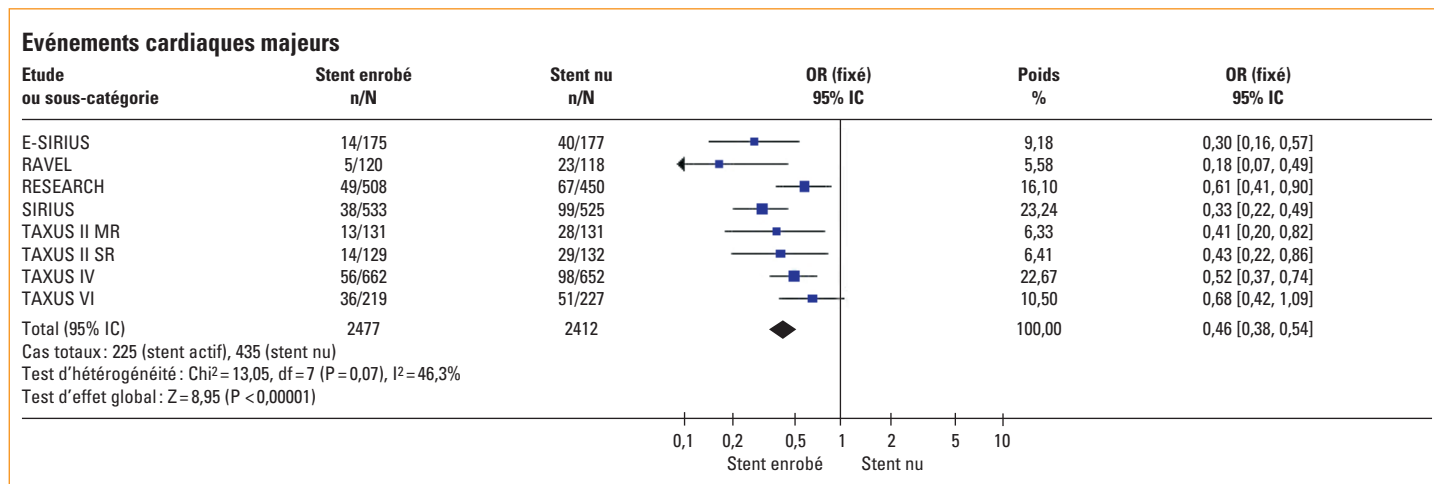


Fig. 3. Méta-analyse des essais cliniques ayant comparé les effets sur le taux d'événements cardiaques majeurs (décès, infarctus, nouvelle procédure de revascularisation) après mise en place d'un stent enrobé ou d'un stent nu dans l'ensemble de la population étudiée (incluant des patients diabétiques et non diabétiques).

Seules les études comportant au moins un total de 100 patients dans les deux catégories de stent ont été prises en compte. OR: odds ratio.

93.

19 Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions. *Angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. Circulation* 2004; 109: 1948-54.

20 Scheen AJ, Warzée F. Diabetes is still a risk factor for restenosis after drug-eluting stent in coronary arteries. *Diabetes Care* 2004; 27: 1840-1.

Adresse des auteurs :

Pr André Scheen, Drs Fabian Warzée et Victor Legrand
Service de diabétologie,
nutrition et maladies
métaboliques et Service de
cardiologie
Département de médecine
CHU Sart Tilman
4000 Liège
Belgique

de l'APC avec stent enrobé chez les patients diabétiques avec maladie vasculaire multiple. Il sera particulièrement important de comparer les résultats de cette étude à ceux de l'étude ARTS («Arterial Revascularization Therapy Study») dans laquelle l'APC avec stent nu s'est révélée moins performante que le PAC dans la sous-population des patients diabétiques.

Conclusion

La prise en charge thérapeutique des patients diabétiques coronariens a bénéficié, ces dernières années, du développement de nouvelles techniques de repermeabilisation coronaire, en particulier les angioplasties percutanées couplées à la mise en place de prothèses endovasculaires (stents) enrobées de substances capables de prévenir le phénomène de resténose. Les résultats obtenus dans les premières études

publiées sur de grandes cohortes rapportent des résultats favorables par comparaison aux stents nus, dans la population générale comme dans le sous-groupe des patients diabétiques. Cependant, même avec ces progrès thérapeutiques, les résultats angiographiques semblent moins favorables chez les patients diabétiques que chez les sujets non diabétiques. Il serait intéressant de pouvoir disposer prochainement d'études prospectives angiographiques et cliniques testant l'efficacité et la sécurité des stents enrobés spécifiquement chez des patients diabétiques, une population avec un risque coronarien particulièrement élevé. Les progrès récents et à venir dans la qualité des prothèses endovasculaires devraient permettre de restreindre progressivement les indications de la chirurgie de pontage aorto-coronaire parmi les patients diabétiques, en particulier ceux avec un diabète de type 2. ■

Informations de l'industrie

Cette rubrique n'engage pas la responsabilité de la rédaction

Beloc ZOK® efficace chez des patients en post-infarctus du myocarde et qui présentent une insuffisance cardiaque chronique

Les bêtabloquants avaient dès les années 70 montré leur efficacité après infarctus du myocarde. Or, les études en question incluaient rarement des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique. Par contre, la sous-étude MERIT-HF a inclus des patients présentant des insuffisances cardiaques (des classes II à IV de la NYHA), ainsi que des antécédents d'infarctus du myocarde et qui ont été traités par Beloc ZOK® ou un placebo en plus du traitement

standard. La fraction d'éjection était en moyenne de 28%. Le suivi a porté sur une année.¹

Beloc ZOK® a réduit la mortalité toutes causes confondues de 40% (p=0,0004), la mortalité cardiovasculaire de 45% (p=0,0001) et l'incidence de la mort subite de 50% (p=0,0004). Le critère d'évaluation combiné mortalité toutes causes confondues et hospitalisations pour insuffisance cardiaque a diminué de 31% (p<0,0001). Une analyse post hoc a montré

que l'effet bénéfique était consistant, que le patient ait subi une revascularisation précoce ou qu'il souffre d'une insuffisance cardiaque grave.

Dans cette sous-étude MERIT-HF, Beloc ZOK® a permis de montrer clairement l'effet bénéfique d'un bêtabloquant chez des patients en postinfarctus et présentant une insuffisance cardiaque symptomatique. L'étude a montré également, qu'en dépit d'une prise en charge sérieuse de l'infarctus du myocarde comprenant revascularisation et administration d'aspirine, d'IEC ou de statines, le traitement par des bêtabloquants jouait un rôle important dans la prévention secondaire.

Ce type de patients devant prendre souvent plusieurs médicaments, l'observance thérapeutique sera

un critère d'autant plus important dans le choix du traitement. Dans cette étude également, Beloc ZOK® n'était administré qu'une fois par jour, une posologie favorisant l'observance thérapeutique. ■

1 Janosi A, Ghali JK, Herlitz J, et al. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2003; 146: 721-8.

Informations :

Compendium suisse des médicaments
ou AstraZeneca SA
Grafenau 10
6301 Zug
www.astrazeneca.ch