

Le Stent A Elution de Sirolimus dans la Prévention de la Resténose des Artères Coronaires de Petit Calibre

Dhaker Lahidheb, Wafa Fehri, Nadhem Hajlaoui, Imen Saaidi, Abdeddayem Haggui, Thouraya Filali, Othman Salah, Nadia Barakett, Hedi Mhenni, Habib Haouala

Service de Cardiologie, Hôpital Militaire de Tunis

D. Lahidheb, W. Fehri, N. Hajlaoui, I. Saaidi, A. Haggui, T. Filali, O. Salah, N. Barakett, H. Mhenni, H. Haouala

D. Lahidheb, W. Fehri, N. Hajlaoui, I. Saaidi, A. Haggui, T. Filali, O. Salah, N. Barakett, H. Mhenni, H. Haouala

Le Stent A Elution De Sirolimus Dans La Prevention De La Restenose Des Arteres Coronaires De Petit Calibre

Sirolimus-Eluting Stent in the Prevention of Restenosis in Small Coronary Arteries

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°07) : 486 - 491

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°07) : 486 - 491

RÉSUMÉ

Prérequis : L'angioplastie coronaire des artères de petit calibre (communément définies par les artères dont le diamètre est inférieur à 2,75 mm) est connue comme associée à un taux élevé de resténose et de revascularisation. Depuis l'introduction des stents actifs, et vu les bons résultats prouvés dans les lésions simples par rapport aux autres moyens (ballonnet et stents nus), les études ne cessent de montrer également, leur supériorité dans la diminution du taux de resténose et de revascularisation des lésions complexes notamment les lésions des artères de petit calibre.

Le but de ce travail a été d'évaluer le procédé de revascularisation.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective menée entre Juin 2002 et Août 2006, qui concerne une cohorte de 299 patients. Les patients sont repartis en 2 groupes :

Groupe I avec 175 patients présentant 220 lésions sur des artères de petit calibre traitées par mise en place de 233 stents actifs au Sirolimus(Cypher), et Groupe II composé de 124 patients qui ont bénéficié de 136 procédures sur des artères de diamètre > à 2.75 mm avec mise en place de 179 stents actifs.

Résultats : A la phase hospitalière il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en matière d'événement cardiaque majeur, néanmoins 2 patients du groupe I n'ont pas pu être dilatés devant les difficultés à franchir la lésion par le ballon et l'absence d'athérectomie dans notre centre. Les patients qui ont présenté une thrombose aigüe à la phase hospitalière se traduisant sur le plan clinique par un SCA avec sus décalage du segment ST, ont tous bénéficié d'une revascularisation en urgence avec succès et rétablissement d'un flux TIMI3 dans l'artère coupable. Le suivi clinique à moyen terme (12 mois) a intéressé 157/174 patients du Groupe I et 113/123 patients du Groupe II. Nous constatons un taux plus élevé de décès et d'infarctus non fatal dans le groupe I sans que la différence atteigne le seuil de significativité.

Conclusion : Malgré la complexité des lésions coronaires sur des artères de petit calibre et la présence de plusieurs facteurs de risque associés surtout le diabète, l'utilisation des stent actifs améliore le pronostic des patients à court et à moyen terme en diminuant les MACE et en particulier les revascularisations secondaires

SUMMARY

Background: Angioplasty of coronary arteries with a small diameter (commonly defined as diameter inferior than 2.75 mm) is associated with a high rate of restenosis and revascularization. Since the use of Drug Eluting Stents (DES) and considering their good results on simple lesions compared to other techniques (balloon dilation and bare metal stents), many studies have also demonstrated the superiority of DES in reducing restenosis and revascularization of complex lesions in particular lesions on coronary arteries with small diameter.

Aim : Assessment of this revascularization procedure.

Methods: Our study is a prospective one carried on between June 2002 and August 2006, involving a cohort of 299 patients. Patients are divided into 2 groups: group I: 175 patients with 220 lesions on coronary arteries with small diameter treated by 233 sirolimus DES (Cypher) and group II: 124 patients treated by 136 angioplasty of coronary arteries with diameter superior than 2.75 mm using 179 DES.

Results: During hospitalisation, there was no significant difference in MACE between the 2 groups. Nevertheless, 2 patients among the first group had no angioplasty because of unsuccessful progression of the balloon through the lesion and the absence of atherectomy in our center. All patients having acute thrombosis during hospitalization and presenting with ST elevated acute coronary syndrom had successful urgent revascularization with TIMI 3 flow. The mid-term follow-up (12 months) concerned 157/174 patients in group I and 113/123 patients in group II.

We observed a higher mortality and non fatal myocardial infarction in group I without statistically significant difference.

Conclusion: despite the complexity of the lesions on coronary arteries with small diameter and despite the association with several risk factors in particular diabetes, the use of DES reduces the MACE specially secondary revascularisations thus improving early and mid-term prognosis.

Mots-clés

Coronaropathie ; Stent coronaire; Angioplastie coronaire; Stent actif

Key- words

Coronary artery disease; coronary stent; coronary angioplasty; drug eluting stent

"ستانت الـيسون سيروليموس" هي الوقاية من التضيق المتجدد للشرايين التاجية صغيرة الحجم

الباحثون : ذ. لهيدب، و. فحري، ن. حجلاني، إ. سعادي، أ. حقي، ث. فيلاني، ص. عثمان، ن. بركات، ه. مهني، ح. حواله

الكلمات الأساسية : الاعتلالات التاجية - ستانت تاجي - راب الأوعية التاجية

L'angioplastie coronaire (ATC) des artères de petit calibre (communément définies par les artères dont le diamètre est inférieur à 2,75 mm) est connue comme associée à un taux élevé de resténose (18-52%) et de revascularisation (27%).

Avant l'ère des stents actifs, le taux de resténose était inversement proportionnel au diamètre du vaisseau dilaté. Ceci s'explique par le fait que plus le calibre de l'artère est réduit plus l'hyperplasie néointimale (HNI) réduit la lumière de l'artère d'une façon plus importante (1). Ce phénomène est encore plus net chez les diabétiques qui ont assez souvent des artères de petit calibre.

Plusieurs études menées dans ce sens, ont montré la supériorité du stenting par rapport à la simple angioplastie au ballonnet (1). Depuis l'introduction des stents actifs, et vu les bons résultats prouvés dans les lésions simples par rapport aux autres moyens (ballonnet et stents nus), les études ne cessent de montrer également, leur supériorité dans la diminution du taux de resténose et de revascularisation des lésions complexes notamment les lésions des artères de petit calibre.

C'est dans ce cadre, que nous rapportons notre expérience avec le stent actif au sirolimus (Cypher) dans le traitement des sténoses des artères de petit calibre.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective menée dans notre service entre Juin 2002 et Août 2006, qui concerne une cohorte de 299 patients. Pour effectuer le suivi on a réalisé un registre informatisé incluant tous les patients ayant bénéficié de l'implantation de stents actifs dont le principe est un suivi clinique de la survenue d'événements cardiaques majeurs. Tous les stents actifs implantés étaient des stents à élution de sirolimus, les stents à élution de paclitaxel n'ont pas été inclus, car introduits uniquement en 2006.

Les patients sont répartis en 2 groupes :

Groupe I avec 175 patients présentant 220 lésions sur des artères de petit calibre traitées par mise en place de 233 stents actifs au sirolimus(Cypher), et Groupe II composé de 124 patients qui ont bénéficié de 136 procédures sur des artères de diamètre $>$ à 2.75 mm avec mise en place de 179 stents actifs. Toutes les indications de revascularisation coronaire percutanée étaient prises en compte sans restriction. Ainsi tous les patients avaient soit un angor stable documenté (selon la classification de la société canadienne de cardiologie), soit un angor instable (selon la classification de Braunwald), soit de l'ischémie silencieuse, soit un infarctus du myocarde. Le seul critère d'exclusion était une allergie documentée aux thiénypyridines. Dans la plupart des cas, on a opté pour l'angioplastie coronaire programmée lorsqu'il n'y a pas une indication à une ATC urgente et ceci a été réalisé chez 82,9 % de nos patients.

Tous les patients ayant droit et qui présentent à la coronarographie, des lésions de calibre $\leq$ 2,75mm ont bénéficié de la mise en place d'un stent actif au sirolimus (Cypher) dont le diamètre varie de 2,25 à 2,75mm.

L'implantation des stents actifs s'est déroulée selon les techniques usuelles. Tous les patients reçoivent 100 à 250 mg

d'aspirine au moins 12h avant la procédure associée à 300 à 600 -mg de clopidogrel en une prise unique soit après une préparation de 3 à 5 jours par une dose de 75 à 150 mg/jour. Ce traitement antiagrégant plaquettaire sera maintenu à vie pour l'aspirine et entre 2 et 12 mois pour le clopidogrel. Un bolus d'héparine (50 mg) est administré systématiquement en per-procédure mais l'utilisation des anti-GPIIb/IIIa est laissée à la discrétion de l'angioplasticien.

Le succès angiographique est défini par l'association d'un flux TIMI 3 et d'une sténose résiduelle $\leq$ 20%.

Le contrôle angiographique n'est pas systématique mais reste réservé aux patients symptomatiques et ayant une ischémie myocardique documentée ou à ceux dont le contrôle angiographique était préalablement jugé nécessaire. Lors d'une nouvelle angiographie, le critère d'évaluation est la présence ou non d'une resténose binaire ($\geq$ 50%) dans le stent ou dans la lésion cible (stent plus les 5mm proximaux et distaux).

Aucune échographie endocoronaire n'a été pratiquée vu sa non disponibilité. Le critère de jugement principal est la survenue d'événements cardiaques majeurs (MACE) associant décès de toutes causes, infarctus du myocarde (IDM) et revascularisation de la lésion cible (TLR). Le suivi clinique est planifié à trente jours, à six mois et à douze mois. Les données sont recueillies soit à partir des dossiers de la consultation externe soit par contact téléphonique. Le logiciel utilisé pour les analyses statistiques est le SPSS version 11.0.

Les valeurs continues sont exprimées en moyennes $\pm$ déviations standard. Les catégories sont exprimées en sommes et en pourcentages. Une analyse comparative entre stents actifs implantés sur des artères de petit calibre Groupe I et de gros calibre Groupe II, a été réalisée.

Les analyses comparatives sont le test Chi-2 et le test de Fisher pour la comparaison des fréquences et le test t de Student pour la comparaison des moyennes. La valeur de p est considérée comme significative lorsqu'elle est inférieure à 0,05.

RESULTATS

Notre série se compose de 299 patients répartis entre deux groupes, avec un âge moyen de 60 ans et avec des extrêmes allant de 38 à 86 ans. Quatre vingt quatre pour cent des patients sont des hommes soit un sexe ratio de 5,25.

L'analyse des facteurs de risque cardiovasculaire (Tableau 1), montre la présence quasi constante d'au moins un facteur de risque, et surtout un taux élevé de diabétiques (50,9%) dans la population ayant des artères de petit calibre ce qui explique la sévérité des lésions de cette population par rapport à celle du groupe II (p =0,0034)

Concernant les autres facteurs de risque la comparaison des groupes n'a pas objectivé de différence significative.

L'indication clinique la plus fréquente de revascularisation percutanée chez les patients ayant des artères de petit calibre, est le SCA sans sus décalage de ST (54,8 %) suivi par l'angor stable (28,6 %). (Voir tableau I). Toutes les dilatations ont été effectuées sous bithérapie antiagrégante plaquettaire (aspirine + clopidogrel ou aspirine + ticlopidine).

Tableau 1 : caractéristiques cliniques.

		Groupe I N=175	Groupe II N=124	p
Age (moyenne)		60,6±10,3	59±10,1	NS
Facteurs de risque	Diabète	89(50,9%)	43(34,7%)	P = 0,0034
	Hypertension	86(49,1%)	65(52,4%)	NS
	Dyslipidémie	89(50,9%)	50(48,4%)	NS
	Coronaropathies familiales	23(13,1%)	15(12,1%)	NS
	BMI(moyenne)	27,5±3,1	27,6±3,5	NS
	Tabagisme	119(68%)	87(70,2%)	NS
	IDM	49(28,0%)	26(21,1%)	NS
Antécédents	PAoC	19(10,9%)	12(9,7%)	NS
	ATC	35(20,0%)	24(19,4%)	NS
	AVC/AIT	4(2,3%)	1(0,8%)	0,0035
	Insuffisance rénale chronique	10(5,7%)	13(10,5%)	0,004
	Angor stable	50(28,6%)	39(31,5%)	NS
Indications	Angor instable	96(54,8%)	65(52,4%)	NS
	Ischémie silencieuse	1(0,6%)	2(1,6%)	NS
	Infarctus du myocarde	28(16,0%)	18(14,5%)	NS

Les lésions coronaires observées chez nos patients étaient, très souvent, complexes avec 40 % de statut tri-tronculaire, 80 % de lésions type B2-C, 24 lésions de bifurcation et 9 occlusions chroniques. On n'a pas observé de différence significative concernant la gravité des lésions dans les deux groupes. Les données angiographiques en pré- procédure sont regroupées dans le tableau II

Tableau 2 : données angiographiques

		Groupe I N=220	Groupe II N=136	p
				NS
Longueur moyenne en mm		17,07 ± 7,08	17 ± 7,5	P= 0,027
Diamètre moyen référence en mm		2,55 ± 0,32	2,85 ± 0,34	P= 0,032
Diamètre minimum en mm		0,58 ± 0,27	1,35 ± 0,67	NS
Type de la lésion	A	1,1%	1,1%	NS
	B1	17,8%	16,8%	NS
	B2	50,5%	48,6%	NS
	C	30,6%	33,5%	P=0,004
bifurcation		24(10,9%)	24(17,6%)	NS
Lésion de resténose		16 (7,2%)	10 (7,3%)	NS
Lésion de pontage		1(0,04%)	0	

La gravité des lésions est comparable dans les deux groupes sauf pour les lésions de bifurcation qui sont plus fréquemment dilatées dans le groupe II, car seules les coronaires filles de plus de 2 mm sont soit protégées soit dilatées.

Concernant le traitement médical adjuvant, la faible utilisation des anti GPIIb/IIIa dans notre série est due à la prédominance des angioplasties programmées.

Pour le reste il s'agit d'un traitement classique associant aspirine, clopidogrel et héparine.

Les résultats en intrahospitalier sont regroupés dans le tableau III :

Tableau 3 : Résultats à la phase Hospitalière et traitement anti-agrégant

		Groupe I	Groupe II	p
	Succès	98,3%	100%	0,14
	Décès à la phase	0,6%	1,6%	0,36
Résultats à la phase hospitalière	hospitalière			
	IDM avec ondes Q	1,1%	0,8%	0,074
	Revascularisation en urgence	1,1%	0,8%	0,074
	Thrombose aigue	1,1%	0,8%	0,074
	Saignement	1,1%	1,6%	0,136
Traitement anti-agrégant	asprine	174	123	NS
	Clopidogrel	174	123	NS
	Anti-GPIIb/IIIa	21(11,9%)	12(9,7%)	0,7

A la phase hospitalière il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en matière d'événement cardiaque majeur, néanmoins 2 patients du groupe I n'ont pas pu être dilatés devant les difficultés à franchir la lésion par le ballon et l'absence d'athérectomie dans notre centre.

Les patients qui ont présenté une thrombose aigue à la phase hospitalière se traduisant sur le plan clinique par un SCA avec sus décalage du segment ST, ont tous bénéficié d'une revascularisation en urgence avec succès et rétablissement d'un flux TIMI3 dans l'artère coupable.

L'utilisation de l'association aspirine, clopidogrel à la sortie du patient n'est pas exclusive dans notre série car pour certains patients présentant un thrombus intra ventriculaire gauche une valve mécanique, ou une fibrillation auriculaire on a été obligé de rajouter un traitement par les antivitamine K (AVK).

Un cas d'allergie au clopidogrel a été observé, ce qui nous amené à associer l'aspirine aux AVK avec une bonne évolution. Le suivi clinique à moyen terme (12 mois) a intéressé 157/174 patients du Groupe I et 113/123 patients du Groupe II (Tableau IV).

Tableau 4 : suivi clinique à 12 mois

	Groupe I N=157	Groupe II N=113	p
Décès	6(3,8%)	2(1,8%)	0,44
IDM non fatal	4(2,5%)	2(1,8%)	0,183

Nous constatons un taux plus élevé de décès et d'infarctus non fatal dans le groupe I sans que la différence atteigne le seuil de significativité.

Le suivi angiographique a intéressé 54/168 patients du Groupe I et 40/122 patients du groupe II avec un taux de contrôle coronarographique de 32% dans les deux groupes. Ce contrôle était systématique chez 8 patients du groupe I et 10 patients du groupe II.

Malgré l'observation d'un plus grand nombre d'événements tardifs dans le groupe I, on n'a pas enregistré de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Malgré le taux faible des thromboses de stent, cet événement reste très redoutable dans notre pratique quotidienne. L'interrogatoire de l'entourage du patient a trouvé dans 7 cas/8 un arrêt prématuré du clopidogrel et dans un cas un syndrome inflammatoire très important avec des troubles de l'hémostase plaquettaire.

L'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes nous a amené à étudier de près la population du groupe I, et de voir si la présence de diabète représente un élément péjoratif dans les résultats à moyen terme.

L'analyse de la sous population des diabétiques ayant des artères de faible calibre montre que cette population présente un terrain plus lourd avec plus d'antécédents cardio-vasculaires. A la phase hospitalière il n'y a pas de différence entre les deux groupes, par contre à 12 mois la différence apparaît en matière de revascularisation secondaire et en terme d'événements cardiaques majeurs (13,5% Vs 7% avec une tendance statistiquement significative).

DISCUSSION

Le recours de principe aux endoprothèses coronaires dans l'angioplastie est en grande partie lié à leur efficacité démontrée sur la resténose. Elle constituait en effet le point faible de l'angioplastie au ballon avec un taux de l'ordre de 30 à 50 % dans les 6 mois, imposant un nouveau geste de revascularisation dans 20 à 40 % des cas. Le mécanisme de cette resténose après ballon était triple : retour élastique après déflation du ballon, remodelage négatif secondaire de la paroi artérielle, et l'hyperplasie intinale. L'endoprothèse agit mécaniquement en traitant le retour élastique, et le remodelage chronique (1). Cet effet mécanique positif est supérieur à l'effet biologique négatif induit par l'implantation du corps étranger qui entraîne une inflammation et une prolifération cellulaire responsables de l'hyperplasie intinale de recouvrement. Ainsi, globalement le bénéfice du stent actif est net et son usage diminue de moitié les réinterventions à moyen terme (nouvelle dilatation ou pontage coronaire) par son effet strictement mécanique. Par ailleurs, le stent a permis de réduire le risque de complications per-procédure (dissections occlusives, réocclusions précoces).

Il est classique d'admettre qu'un petit vaisseau est défini à partir d'un diamètre de la lumière artérielle de l'artère inférieure à 2,75 mm, bien qu'il soit probable qu'une définition échographique (non réalisable en routine) soit plus précise. L'angioplastie d'un petit vaisseau est associée à un taux de complications accru (dissection et occlusion aiguë) et également à un taux de resténose plus élevé que dans les artères de plus gros calibre (2,3). Les lésions de petites artères sont de plus en plus fréquemment abordées chez les patients subissant une revascularisation coronaire. Cependant, cette présentation constitue un réel problème tant pour la revascularisation chirurgicale qui est techniquement difficile et est associée à un taux d'échec et de mortalité élevé (4,5) que pour la

revascularisation percutanée puisqu'elle est associée à des taux élevés de complications précoces et de resténose (6,7,8,9).

Le taux de resténose après stenting nu de petites artères peut atteindre les 50% et une relation inverse entre le diamètre de référence du vaisseau (DRV) et le taux de resténose angiographique a été établi (8,9). Les explications potentielles de ce manque d'efficacité peuvent être liées aux caractéristiques des patients présentant ce type de lésions tels que les femmes, les diabétiques, les sujets âgés et les patients avec atteinte vasculaire périphérique, tous étant associés à un haut risque de resténose (10). Une autre explication potentielle est le diamètre étroit des vaisseaux, l'hyperplasie néointimale même à minima s'accompagnant obligatoirement de resténose dans ce cas.

Étant donné le bénéfice établi des stents actifs sur la resténose intra stent, cet effet serait particulièrement recherché quand il s'agit d'angioplastie de petites artères.

Pour cette raison, il y a eu un grand intérêt pour l'utilisation des stents à élution de drogues dans le traitement des petits vaisseaux (11). On dispose actuellement de plusieurs données traitant de ce sujet. Ce sont les sous-études des grands essais aux stents actifs, les registres publiés et des études cliniques randomisées spécifiques visant à évaluer cette thérapeutique dans cette indication.

L'étude SVELTE (12) est une étude multicentrique, non randomisée, contrôlée par échographie endocoronaire avec une population de 101 patients ayant des lésions coronaires de novo touchant des petits vaisseaux (2,25 à 2,75 mm) traités par stents actifs (SES). Ces patients ont été comparés aux bras BMS (n=323) et SES (n=350) des patients équivalents de l'étude SIRIUS (12). Les caractéristiques cliniques étaient comparables entre les patients de SIRIUS et de SVELTE ainsi que la longueur des lésions traitées et des stents implantés. Cependant le calibre était moindre dans SVELTE (Bras BMS : $2,54 \pm 0,3$ mm, Bras SES $2,56 \pm 0,3$ mm contre Bras SVELTE : $2,37 \pm 0,3$ mm ; $p=0,0003$). La perte de calibre tardive a été significativement réduite avec l'utilisation du SES de $0,81 \pm 0,64$ (Bras BMS de SIRIUS) à $0,26 \pm 0,5$ (Bras SES SIRIUS) et à $0,20 \pm 0,38$ mm (Bras SVELTE) ($p<0,0001$), et le taux de resténose a été réduit de 39 à 11,6 et 6,3% respectivement dans ces 3 groupes ($p<0,0001$). L'analyse par échographie endocoronaire a confirmé la réduction significative de la surface néointimale moyenne avec l'utilisation du SES ($2,73 \pm 1,6$ contre $0,58 \pm 0,8$ et $0,08 \pm 0,1$ mm² respectivement dans les 3 bras ; $p<0,0001$). La survie libre d'événements à 8 mois était de 85% dans le bras BMS de SIRIUS, 92% dans le bras SES de SIRIUS, et 95% dans le bras SVELTE ($p<0,001$), et le TLR (revascularisation de la lésion cible) était de 12,7% contre 4,6% et 0% respectivement dans les 3 groupes ($p<0,0001$).

Les données de cette étude se rapprochent de celles de notre étude avec un diamètre moyen de référence à $2,55 \pm 0,32$ mm, très proche des diamètres de référence de l'étude SIRIUS (Bras BMS : $2,54 \pm 0,3$ mm, Bras SES $2,56 \pm 0,3$ mm), et taux de TLR presque identique au bras SES de l'étude SIRIUS (4,5% Vs 4,6%) mais nos résultats restent différents de ceux du bras SVELTE (0%).

Un autre essai, SES-SMART (13) a été également publié avec des artères de plus petit calibre (diamètre moyen de 2,22 mm),

qui ont été randomisées au SES (n=129) ou au BMS (n=128). Au suivi angiographique à 8 mois, le taux de resténose binaire était nettement inférieur dans le groupe SES par rapport au bras BMS (9,8% contre 53,1%, $p<0,001$). Le pourcentage de sténose a été également réduit dans le bras SES (29,7% contre 50,8%, $p<0,001$), alors que le diamètre luminal minimum (MLD) était plus large dans le bras de SES (1,7 contre 1,1 mm, $p<0,001$). Les MACE étaient moins fréquents dans le bras de SES (9,3% contre 31,3%, $p<0,001$), en relation directe avec la réduction impressionnante de la TVR (revascularisation du vaisseau cible) (7% contre 21,1%, $p=0,002$) et du taux d'IDM (1,6% contre 7,8%, $p=0,04$). À 8 mois, 4 thromboses de stent subaiguës ont été rapportées dans le groupe BMS et une seule dans le groupe SES. Ces données étendent les indications des essais SIRIUS, de C-SIRIUS, et d'E-SIRIUS, qui ont évalué l'utilisation du SES dans des artères de taille plus grande (diamètre de 2,5 à 3,5 mm). L'étude SES-SMART présente des artères de plus faible calibre que notre série (2,22 mm Vs 2,55 mm). Il est à noter dans cette indication les résultats du registre international de surveillance post-marketing e-Cypher.(14). Parmi les 14316 patients, 9% ont reçu un SES dans au moins une lésion ayant un DRV $< 2,5$ mm. En comparant le groupe petites artères aux autres patients, les résultats à 180 jours ont été respectivement dans les 2 groupes comme suit : MACE : 4% contre 3,1% ($p=NS$) ; décès 1,45% contre 1,49% ($p=NS$) ; IDM 1,83% contre 0,89% ($p=0,0032$) ; TLR 1,54% contre 1,22% ($p=NS$) ; thrombose de stent 1,54% contre 0,85% ($p=0,02$). Par conséquent, le DRV représente toujours un facteur prédictif majeur de thrombose de stent et d'IDM et la durée du traitement antiagrégant plaquettaire a un impact pronostique important.

Les résultats du registre RESEARCH à propos de 91 patients avec 112 lésions ayant un DRV de $1,88 \pm 0,34$ mm traités par des stents au SES de 2,25 mm de diamètre sont excellents. Le taux de resténose binaire était de 10,7% ; et le TLR de 5,5% à 12 mois (15).

Ce registre a étudié les très petites artères (1,88 mm en moyenne) mais le bénéfice reste important pour l'utilisation des stent actifs avec un taux de TLR qui se rapproche de notre série bien qu'on n'ait pas les mêmes diamètres de référence.

Plusieurs études et registres ont montré l'importance et l'efficacité du stent actif au sirolimus (SES) dans le traitement des lésions des artères coronaires de petits calibres.

La perte luminale tardive (PLT), un indice de l'hyperplasie néointimale (HNI), a été significativement réduit avec SES, dans les artères de petits calibres, en comparaison avec le stent nu (BMS). Cette réduction est respectivement de 98,7% ; 78,8% ; 81% ; 88,2% et 82,2% dans les études suivantes : RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS et SES-SMART. Dans l'étude Devito, cette diminution est seulement de 77,5%.

Dans l'étude SIRIUS-2.25, la PLT intra-stent est un peu élevée par rapport aux autres études (0,36mm vs 0,01-0,21mm). Ceci est du au fait que cette étude comporte plus de diabétiques (40%) et de lésions complexes (71% B2-C) que les autres études. Dans l'étude Devito qui inclut également 40% de diabétiques mais moins de lésions complexes, La PLT est de 0,25mm. Dans tous les cas cette PLT était comparable à celle trouvée dans les lésions des artères de gros calibre ($\geq 3,00$ mm)

traités par SES et notablement inférieure à celle obtenue avec le BMS (0,80-1,05mm). Ce qui confirme l'efficacité du SES dans la prévention de l'hyperplasie néointimale et par conséquent la diminution du taux de resténose intrastent.

La relation inverse entre le diamètre du vaisseau cible et le taux de resténose n'a pas été constatée avec le stent actif au sirolimus dans l'étude RAVEL (0% de resténose). Mais dans l'étude SIRIUS dont les lésions étaient plus complexes et plus longues, les lésions étaient subdivisées en 3 sous-groupes selon le diamètre du vaisseau cible et le taux de resténose intrastent était de 5%, 2,5%, et 1,9% avec le SES dans le petit (2,32mm), le moyen (2,78mm) et le large (3,31mm) calibre. Ainsi le risque de resténose intrastent est réduit respectivement de 93,7%, 81,7% et 58,8% dans les coronaires de large, moyen et petit calibre.

Dans l'étude Devito, on n'a pas constaté de resténose intrastent et seulement 4% de resténose intra- segment avec le SES par contre ces taux étaient respectivement de 33,3% et de 36,7% avec le BMS ($p<0,001$). Les mêmes constatations ont été démontrées par les autres études (RAVEL, E/C-SIRIUS et SVELTE).

Les diabétiques sont considérés comme étant à haut risque de resténose et d'événements cardiovasculaires majeurs.

Vu le grand nombre de diabétiques dans notre groupe 1 (50%) on a noté une relation étroite entre le faible calibre de l'artère et la présence de diabète. Ceci nous amène à étudier de près cette population qui bénéficie selon nos résultats le plus de l'utilisation des stents actifs.

Ces résultats sont retrouvés dans l'étude DIABETES (16). C'est une étude multicentrique randomisée visant à démontrer l'efficacité du stent à élution de sirolimus comparé au stent métallique nu dans la prévention de la resténose chez les patients diabétiques ayant des lésions de novo sur des artères natives. L'objectif primaire de cette étude est la perte luminale tardive intra segment au contrôle angiographique systématique réalisé à 9 mois de suivi. Cent soixante patients diabétiques ont été randomisés au SES (80 patients, 111 lésions) ou au BMS (80 patients, 110 lésions).

Le diamètre de référence moyen était de $2,34 \pm 0,6$ mm, la longueur des lésions était de $15,0 \pm 8$ mm et 13,1% des lésions étaient des occlusions coronaires chroniques.

Dans notre série le diamètre de référence moyen était de $2,44 \pm 0,22$ mm, la longueur des lésions était de $17,45 \pm 7,94$ mm, ceci montre que les lésions dans notre série sont aussi complexes que celles de l'étude DIABETES. La perte luminale tardive intra-segment était réduite de $0,47 \pm 0,5$ mm dans le groupe BMS à $0,06 \pm 0,4$ mm dans le groupe SES ($p<0,0001$). Le taux de revascularisation de la lésion cible et les événements cardiovasculaires majeurs ont été significativement réduits dans le groupe SES (31,3% vs 7,3% et 36,3% vs 11,3%, respectivement, les 2 valeurs de p étant $< 0,001$).

Les conclusions de DIABETES étaient que l'implantation de stent à élution de sirolimus est sûre et efficace dans la réduction de la resténose clinique et angiographique comparativement au stent métallique nu chez les patients diabétiques avec des artères de faible calibre, traités pour des lésions coronaires de novo.

CONCLUSION

Malgré la complexité des lésions coronaires sur des artères de petit calibre et la présence de plusieurs facteurs de risque associés surtout le diabète, l'utilisation des stent actifs améliore

le pronostic des patients à court et à moyen terme en diminuant les MACE et en particulier les revascularisations secondaires. L'utilisation des stents actifs pose un problème de coût nécessitant des études de rentabilité économique et, de disponibilité du clopidogrel pour éviter les accidents graves de thrombose de stent par arrêt intempestif de ce médicament.

Références

1. B.Chevalier et col , De l'usage des endoprothèses coronaires. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux, 2003; 96 :
2. Foley DP, Melkert R, Serruys PW. Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. Circulation 1994 ; 90 :1239-51
3. Kimball PB, Cohen EA, Adelman AG et al. Influence of stenotic lesion morphology on immediate and long-term (6 months) angiographic outcome: comparative analysis of directional coronary atherectomy versus standard balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol 1996 ; 27 : 543-51.
4. Crosby IK, Wellons HAJ, Taylor GJ, et al. Critical analysis of the preoperative and operative predictors of aortocoronary bypass patency. Ann Surg 1981; 193:743-51.
5. O'Connor NJ, Morton JR, Birkmeyer JD, et al. Effect of coronary artery diameter in patients undergoing coronary bypass surgery. Circulation 1996; 93:652-5.
6. Foley DP, Melkert R, Serruys PW, et al. Influence of vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. Circulation 1994; 90:1239-51.
7. Schunkert H, Harrel L, Palacios IF. Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization. J Am Coll Cardiol 1999; 34:40-8.
8. Hirshfeld JW, Schwartz JS, Jugo R, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. J Am Coll Cardiol 1991;18:647-56.
9. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, et al. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. Circulation 1998; 98:1875-80.
10. Akiyama T, Moussa I, Reimers B, et al. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting in large vessels. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1610-8.
11. Holmes DR, Kereiakes DJ. The approach to small vessels in the era of drug-eluting stents. Rev Cardiovasc Med 2005; 6(suppl 1):S31-7.
12. Guagliumi G, Sousa JE, Voudris V, et al. Optimal implantation technique for sirolimus eluting stents in small vessels with de novo coronary artery lesions: a comparison between the SIRIUS and SVELTE trials. Am J Cardiol 2004; 94(suppl 6A):65E.
13. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents for prevention of restenosis in small arteries: a randomized trial. JAMA 2004; 292:2727-34.
14. Guyon P, Urban P, Schofer J, et al. The impact of sirolimus-eluting stent implantation in small vessel angioplasty: a report from the e-CYPHER registry. J Am Coll Cardiol 2005; 45:64A.
15. Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, et al. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH Registry). Am J Cardiol 2004; 93:633-6.
16. Sabaté M, Jiménez QP, Dominick J, et al. Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Stent Versus Standard Stent for Percutaneous Coronary Revascularization in Diabetic Patients: The Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) Trial. Circulation 2005; 112:2175-2183.