

094-09 Cook Nr. undispo

Bénéfices et risques des stents coronariens actifs: prise de position de la SSC¹

Stéphane Cook, Jean-Christophe Stauffer, Christoph Kaiser, Marco Roffi, Giovanni Pedrazzini, Hans Rickli, Thomas Lüscher, François Mach, Bernhard Meier, Mathias Pfisterer, Pierre Vogt, Andres Jaussi, Stephan Windecker

pour la Société Suisse de Cardiologie

Résumé

L'avènement du stent coronarien actif, éluant un médicament antiprolifératif visant à prévenir la resténose, annoncé comme une révolution médicale en 2002, a été depuis suivi d'une polémique quant à son profil de sécurité. Ceci est dû à l'apparition de complications rares, mais potentiellement mortelles, de thrombose intra-stent apparaissant très tardivement. Le but du présent article est de passer en revue l'essentiel de la littérature médicale accumulée jusqu'alors, de souligner les bénéfices et les risques et finalement de tirer des conclusions quant à son profil de sécurité globale.

Introduction

Depuis son introduction il y a 30 ans, l'angioplastie percutanée coronarienne (*PCI: percutaneous coronary intervention*) a connu un essor sans précédent dans le monde médical. En 2006, on estime que plus de 4 millions d'interventions ont été effectuées dans le monde. Cet élan n'a été possible qu'avec l'amélioration des techniques et principalement l'introduction de stents coronariens qui préviennent efficacement les occlusions aiguës et éliminent presque complètement la nécessité d'opération de pontage aorto-coronarien en urgence [1, 2]. Toutefois, les stents nus (*BMS: bare metal stent*) ne réduisent que marginalement le risque de resténose en comparaison à l'angioplastie seule, qui se développe dans 20 à 30% à des segments stentés et requièrent une réintervention de revascularisation dans 10 à 15% des cas [3]. L'introduction dès 2002 de stents dits «actifs» de la première génération (*DES: Drug-eluting stent*) qui libèrent des substances antiprolifératives à partir de polymères de surface afin de réduire au minimum l'hyperplasie néointimale, a permis une réduction drastique de la resténose et de ce fait le besoin d'interventions de revascularisation. L'engouement pour cette nouvelle technologie a récemment été freiné par l'apparition de thromboses de stents tardives et par la polémique quant à la sécurité de ces endoprothèses qui s'en est suivie. Le présent article résume les bénéfices et les risques des stents actifs de la première génération et récapitule la prise de position du Groupe de Travail de Cardiologie Interventionnelle et Syndrome Coronarien de la Société Suisse de Cardiologie [4].

Le problème de la resténose

L'incidence est estimée à 20–30% des segments traités, le besoin en revascularisation du segment cible est de

10 à 15%, ce qui engendre environ 600 000 réinterventions dans le monde par année, elles-mêmes suivies de 300 000 nouvelles réinterventions. La resténose a un coût, non seulement humain mais aussi économique, qui est estimé à environ 12 milliards de dollars américains par année pour les premières réinterventions, soit un surcoût de 2700 dollars reporté à chaque intervention initiale. De plus, la resténose entrave la qualité de vie: si l'on compare les patients qui devaient subir une procédure de revascularisation aux patients qui ne devaient pas en avoir, la fréquence d'angine de poitrine, la sensation d'une qualité de vie diminuée et la limitation de l'exercice physique étaient toutes les trois plus élevées dans le groupe avec revascularisation [5].

Finalement, la resténose peut être dangereuse: 10 à 20% des resténoses sont révélées par un infarctus du myocarde et la mortalité est proportionnelle au degré de resténose [4].

Bénéfices des stents actifs éluant des médicaments

Le bénéfice attendu des stents actifs est leur propension à diminuer la resténose et la revascularisation et ainsi améliorer la qualité de vie et diminuer la mortalité. De ce point de vue, de nombreuses études randomisées et méta-analyses de grands collectifs de patients ont prouvé à plusieurs reprises qu'en comparaison au BMS, les DES conduisent à une réduction rigoureuse de la resténose ainsi qu'à une diminution de 50 à 70% du besoin de nouvelles interventions de revascularisation [6–14]. Toutes les analyses actuelles incluant plus de 20 000 patients démontrent une diminution considérable et durable tant de la resténose que de la nécessité d'une nouvelle procédure de revascularisation. Ceci a été récemment confirmé par la plus grande méta-analyse actuellement disponible incluant 18 023 patients issus de 38 études randomisées: la nécessité (risque relatif) de nouvelles procédures de revascularisation peut être réduite de 70% pour le stent actif éluant du sirolimus (*SES: sirolimus-eluting stent*) et de 58% pour le stent actif éluant du paclitaxel (*PES: paclitaxel-eluting stent*) [15]. Cette efficacité perdure à long terme [16, 17] et permet ainsi une diminution rigoureuse de la nécessité de nouvelles revascularisations, contribuant à une amélioration de la

¹ Société Suisse de Cardiologie

Le contenu des textes paraissant dans la rubrique «Recommandations» n'est pas révisé par la rédaction et est sous la responsabilité des auteurs.

qualité de vie des patients et menant à une économie des coûts engendrés et à une diminution des complications associées. En effet, alors qu'une nouvelle intervention de revascularisation est nécessaire chez environ 15% des patients traités par BMS, ceci peut être réduit à environ 5% chez les patients traités avec DES de première génération. De ce fait, en diminuant la nécessité (risque absolu) d'une réintervention de 10%, l'introduction systématique de DES pour 1000 procédures permettent d'éviter 100 réinterventions primaires, 50 réinterventions dites secondaires pour resténose récurrente et 10 à 20 infarctus du myocarde.

Risque inhérent au stent actif éluent des médicaments

Une complication rare, mais sévère des stents (BMS et DES) est la thrombose de stent dont la mortalité est élevée, semblable à celle des infarctus du myocarde spontané [4, 18]. Il s'agit d'une formation thrombotique dans l'implant avec obstruction partielle ou complète du territoire vasculaire correspondant. Elle est catégorisée selon son apparition temporelle par rapport à la date d'implantation en *précoce* (1^{er} mois), *tardive* (1 mois à 1 an) puis finalement en *très tardive* (>1 an) [4]. Les comptes rendus de plusieurs méta-analyses, dont l'importante méta-analyse de réseau qui inclut 18 023 patients dans 38 études et offre un suivi clinique jusqu'à 4 ans [4, 15, 19, 20] démontrent que l'incidence de thrombose de stent *précoce* est identique entre DES et BMS (0,4–0,6%). De plus, plusieurs analyses (registres ou méta-analyses) ne montrent pas de différence significative d'incidence de thrombose de stent *tardive* (1 mois à 1 an) entre DES (env. 0,2%) et BMS (env. 0,3%). Par contre, les thromboses de stents très *tardives* (>1 année) semblent survenir plus fréquemment après DES que BMS. Ceci avait été suggéré par des études d'observations, comme par le registre Bern-Rotterdam incluant 8146 patients consécutifs: alors que l'incidence de thrombose de stent *précoce* (1,1%) était comparable à celle d'études antérieures, le suivi à long terme a démontré un risque continu de thrombose de stent *tardive* d'environ 0,6% jusqu'à 4 ans de suivi [21]. Cette tendance a été confirmée par la méta-analyse de réseau récemment publiée et incluant 18 023 patients comparant BMS au DES (SES et PES). Il ressort que le risque de thrombose de stent définitive *tardive* était augmenté chez les DES (PES: HR: E, intervalle de confiance à 95% 1,2–4,2, p = 0,02; SES: HR: 1,9, intervalle de confiance à 95% 1,0–3,9, p = 0,04) [15]. Ces résultats confirment une revue systématique de 14 études avec SES [17] ainsi qu'une méta-analyse de 5 études avec PES [16].

Une nuance importante à faire est que ces études n'ont enregistré que des thromboses de stent dites *primaires* (sans revascularisation intercurrente) tandis que des thromboses de stent *secondaires*, apparues à la suite de revascularisation intercurrente pour resténose, ont été usuellement censurées. Du plus, il a été montré que les thromboses de stent après BMS étaient légèrement plus fréquentes lors de revascularisation intercurrente. Si les deux types de thromboses de stents sont pris en consi-

dération, aucune différence entre les types de stents ne peut être mise en évidence jusqu'à un suivi clinique de 4 ans [15, 22].

Profil de sécurité global des stents actifs de la première génération

D'un côté, les DES préviennent la resténose et diminuent drastiquement les procédures de revascularisation, mais d'autre part ils augmentent légèrement le risque de thrombose de stent très tardive primaire: le profil de sécurité global des stents actifs doit donc être jugé sur des résultats cliniques indubitables, tels que le taux de décès et d'infarctus du myocarde. Nous disposons actuellement de données issues de deux types de registres (études d'observations avec ajustement des différences de base des patients; étude limitée à des paires matchées), ainsi que de résultats de méta-analyses d'études contrôlées randomisées.

Etudes d'observation (registres avec ajustement)

Une étude d'observation suédoise (registre SCAAR) qui a inclus 35 266 patients (21 480 avec BMS et 13 786 avec DES) a montré que malgré le fait que le groupe traité par DES avait plus de risque (patient, procédure), il n'y avait aucune différence significative concernant la mortalité (risque relatif est égal à 1,03, intervalle de confiance à 95% 0,94–1,14) ainsi que pour le critère combiné décès infarctus du myocarde (risque relatif 1,01, intervalle de confiance à 95% 0,94–1,09). A noter qu'une publication antérieure [23] du registre – dont les résultats ont été depuis lors retirés par les auteurs – avait participé à la controverse en démontrant un excès de mortalité à long terme (plus de 6 mois après implantation de stent) chez les patients traités par DES. Cette analyse provisoire était apparemment biaisée.

Le registre multicentrique prospectif REAL [24] investigate et rapporte le suivi clinique de 10 629 patients consécutifs (DES: 3064, BMS: 7565). Après ajustement des différences des caractéristiques de base des patients, aucune différence n'est apparue entre les 2 types de stent en ce qui concerne la mortalité (DES: 6,8% versus BMS: 7,4%, P = 0,35 et le critère de jugement combiné décès et infarctus du myocarde (DES 11% versus BMS 12%, P = 0,12)

L'étude Western-Denmark a suivi 12 325 patients (8847 BMS, 3548 DES) et a démontré qu'après ajustement des différences de base, la mortalité entre les 2 types de stents était similaire.

Une étude du Thoraxcenter [25] à Rotterdam a comparé SES (N = 976), PES (2776) et BMS (2287) sur une période de 3 ans après implantation de stent. Ils ont démontré que la mortalité était significativement plus basse avec SES qu'en comparaison au PES et BMS (p = 0,008).

L'étude du National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH) [26] a comparé le suivi clinique de

patients (1460 avec DES et 1763 avec BMS) et a démontré que jusqu'à une année il n'y avait pas de différence entre les deux types de stents quant à la mortalité et aux critères de jugement cumulés, mortalité et infarctus du myocarde (BMS: 8,2%, DES 7,4%, $p = 0,34$). Finalement, une étude de la Wake Forest University [27] a comparé le suivi clinique de 1164 patients traités avec BMS et celui de 1285 patient avec SES. Dans cette étude, la mortalité (4,9% versus 7,1%, $p = 0,03$) ainsi que le critère de jugement décès infarctus du myocarde (7,8% versus 10,7%, $p = 0,02$) démontrait de meilleurs résultats dans le collectif traité avec DES 9 mois après implantation de stent.

Registres avec étude de paires matchées

Actuellement, les résultats de deux registres sont connus: celui de l'Ontario [28] qui démontre une diminution significative de la mortalité absolue de 2,3% (DES: 5,5% vs. BMS: 7,8%, diminution du risque relatif de 30%, $p < 0,001$) à trois ans chez les patients ayant des stents actifs. Ces résultats ont été confirmés par les résultats du registre du Massachusetts, présentés dernièrement à la réunion annuelle de l'*American Heart Association* et qui démontrent une mortalité plus faible dans le collectif traité avec DES (9,4%) que celui traité avec BMS (11,9%, diminution du risque relatif de 21%) à 2 ans [29].

Au vu des différences des caractéristiques des patients et des lésions, ainsi que la présence de facteurs incontrôlés pouvant mener à un biais de sélection, les résultats des études d'observations sont à interpréter avec réserve et servent plutôt à la formulation d'hypothèses pour de futures études.

Méta-analyses d'étude randomisées

Deux méta-analyses ont comparé le suivi clinique des DES de la première génération respectivement aux BMS: la première comparait le PES à son pareil non actif, l'autre le SES à son pareil non actif. Aucune méta-analyse n'a démontré de différence quant à la mortalité, ainsi qu'au taux combiné de décès ou d'infarctus du myocarde et cela à long terme (PES: 4 ans, SES: 5 ans) [30, 31].

Références

Vous trouverez la bibliographie complète dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

Actuellement, la meilleure évaluation de sécurité des stents actifs est une méta-analyse de toutes les études randomisées de DES de la première génération publiée jusqu'ici [15]. Elle démontre qu'il n'y a aucune différence de mortalité ou de taux combiné décès et infarctus du myocarde entre les DES et les BMS. Une analyse stratifiée pour le diabète ne démontre pas non plus de différence. Seules les SES avaient un taux d'infarctus du myocarde légèrement plus faible que les BMS et que les PES.

Conclusions

Comparé aux BMS, les DES diminuent drastiquement le risque de resténose. Ils diminuent de ce fait fortement le risque de nouvelles procédures de revascularisation et de ce fait le risque de complications secondaires qui y sont liées en améliorant la qualité de vie et en diminuent les coûts.

L'incidence globale de thrombose de stent n'est pas différente entre BMS et DES, mais les thromboses de stents très tardives primaires sont une entité distincte compliquant davantage l'implantation de stent actif. Pourtant et malgré certains prédictions alarmistes, la mortalité et le taux d'infarctus sont identiques, voire légèrement plus basses chez les patients traités avec DES en comparaison aux patients traités avec BMS. Ceci jusqu'à un suivi clinique actuellement disponible de 4 ans. La faible augmentation de risque lié aux thromboses de stent très tardives primaires est contrecarrée par la diminution des revascularisations et le risque qui y est associé.

Une sélection judicieuse des patients est demandée. Cet aspect a été discuté dans la prise de position complète du groupe de travail «cardiologie interventionnelle et syndromes coronariens aigus» publiée dernièrement dans «Médecine cardiovasculaire» [4].

Correspondance:

PD Dr Jean-Christophe Stauffer
Président du groupe de travail
Cardiologie interventionnelle et syndromes coronariens aigus,
Service de Cardiologie
CHUV – Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
jean-christophe.stauffer@chuv.ch