

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

Revascularisation coronaire chez le diabétique

RÉSUMÉ : Les patients diabétiques représentent une population à haut risque cardiovasculaire et constituent à peu près un quart des patients ayant une indication de revascularisation myocardique.

Chez le patient présentant une atteinte coronaire multitrunculaire, la revascularisation chirurgicale est supérieure à la revascularisation par angioplastie coronaire, essentiellement du fait d'un excès de revascularisations au cours du suivi après une intervention percutanée. Il existe cependant une tendance à un excès d'AVC (accident vasculaire cérébral) après une chirurgie de pontage coronaire.

Les études randomisées en cours permettront d'apporter des réponses concernant les avancées techniques les plus récentes, à savoir les stents actifs de dernière génération et la revascularisation chirurgicale "tout artériel".



→ Ph. DEGRELL, J. ADJEDJ,
O. VARENNE.

Service de Cardiologie,
Hôpital Cochin, PARIS.

Les patients diabétiques représentent à peu près un quart des patients ayant une indication de revascularisation myocardique. Ils constituent une population à haut risque cardiovasculaire, avec une progression particulièrement rapide et diffuse de la maladie athéroscléreuse. C'est une des raisons pour lesquelles les échecs de revascularisation myocardique – notamment les occlusions de pontages aorto-coronaires par greffons veineux et les resténoses intrastent coronaires – sont plus fréquents dans cette population. Le choix de la modalité de revascularisation myocardique optimale chez les patients diabétiques est donc particulièrement difficile. Il a fait l'objet de recommandations récentes que nous détaillerons plus loin [1, 2].

Cardiopathie ischémique stable et instable

La seule étude de grande taille à avoir comparé le traitement médical optimal de la cardiopathie ischémique – seul ou combiné avec la revascularisation

myocardique – dans une population de patients diabétiques de type 2 est l'étude BARI-2D publiée en 2009 [3]. Cette étude multicentrique randomisée a inclus 2 386 patients, stratifiés selon la méthode de revascularisation optimale choisie par le médecin référent (angioplastie coronaire ou pontage aorto-coronaire). Le critère de jugement principal était le décès toutes causes à 5 ans avec, en plus, un critère de jugement secondaire composite (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). À 5 ans, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe revascularisation myocardique et le groupe traitement médical seul, à la fois pour le critère de jugement principal (11,7 % vs 12,2 % ; $p = 0,97$) (**fig. 1**) et pour le critère composite (22,8 % vs 24,1 % ; $p = 0,70$).

Dans la strate des patients revascularisés chirurgicalement, il y avait moins d'événements du critère composite comparé au traitement médical seul (22,4 % vs 30,5 % ; $p = 0,01$), ce qui s'explique essentiellement par une moindre survenue d'infarctus du myocarde, sans différence de mortalité. Il n'y avait aucune

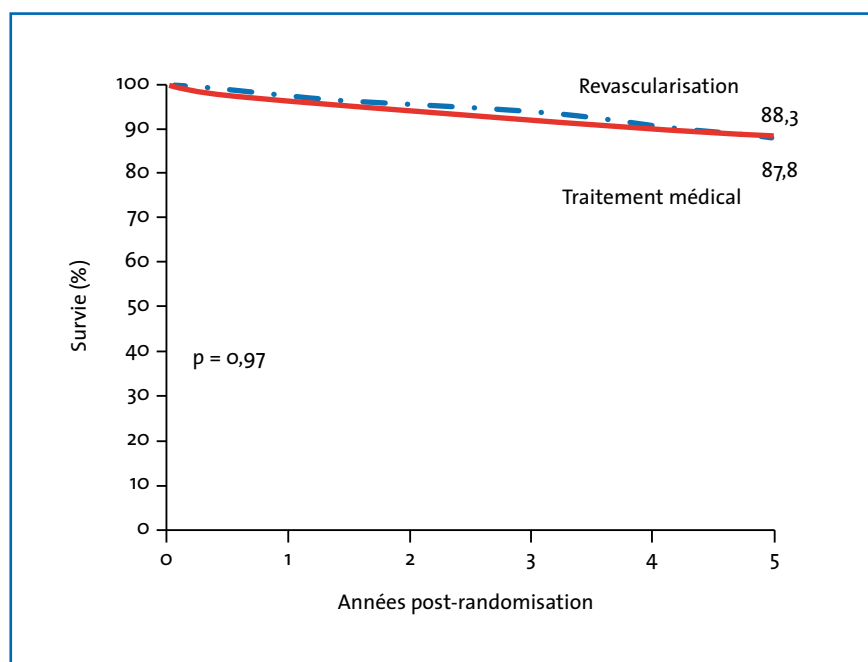


Fig. 1 : Courbe de Kaplan-Meier comparant le traitement médical à la revascularisation myocardique dans l'étude BARI-2D [3].

différence dans la strate des patients revascularisés par voie percutanée, ni sur le critère primaire, ni sur le critère composite. Cela peut s'expliquer par une atteinte coronaire plus sévère (atteintes coronaires tritronculaires et occlusions coronaires chroniques) dans le groupe traité chirurgicalement. À noter que le protocole initial prévoyait d'inclure 2 800 patients, objectif non atteint en raison d'un faible taux d'inclusion.

Par ailleurs, les critères d'exclusion comprenaient les patients présentant une atteinte du tronc commun, ceux nécessitant une revascularisation urgente, ceux ayant une créatininémie supérieure à 177 $\mu\text{mol/L}$ ou une hémoglobine glyquée au-delà de 13 %, ceux atteints d'une insuffisance cardiaque de classe III ou IV, avec une dysfonction hépatique ou ayant été revascularisés dans les 12 mois précédents. Dans le groupe de patients traités médicalement, un peu moins de la moitié (42,1 %) a nécessité une revascularisation au cours du suivi. Concernant les techniques de revascularisation, 94,2 %

des patients du groupe chirurgical ont été traités par un pontage artériel mammaire interne alors que, dans le groupe interventionnel, seulement 34,7 % ont été traités par un stent actif de première génération et 9,3 % ont été dilatés par une angioplastie au ballon seul.

Dans le contexte de la cardiopathie ischémique instable, le bénéfice d'une revascularisation urgente comparée à un traitement conservateur a largement été démontré avec même, pour certains auteurs, un bénéfice plus important dans le sous-groupe des patients diabétiques. Ces derniers présentent une mortalité précoce accrue, comparativement aux patients non diabétiques, lors d'un syndrome coronaire aigu. Ainsi, concernant le syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST, l'étude TACTICS-TIMI 18 – qui comparait une stratégie invasive précoce à une stratégie conservatrice sous anti-Gp-IIb/IIIa – a montré que la sous-population de patients diabétiques était celle qui bénéficiait le plus d'une stratégie invasive précoce [4].

Parallèlement, on retrouve, chez les patients diabétiques souffrant d'un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST, une mortalité à 30 jours divisée par deux en faveur de l'angioplastie primaire comparée à la fibrinolyse intraveineuse (OR = 0,49 ; IC 95 % : 0,31-0,79 ; $p = 0,004$) dans une large méta-analyse regroupant 19 études randomisées [5]. À noter que, malgré des délais de revascularisation plus longs, les patients diabétiques tirent un bénéfice encore plus important de l'angioplastie primaire, comparés aux patients non diabétiques, avec 17 vs 48 patients à traiter pour sauver une vie.

Revascularisation percutanée vs chirurgicale

La seule étude randomisée de grande ampleur, spécifique, comparant l'angioplastie coronaire au pontage aorto-coronaire chez des patients diabétiques présentant une atteinte coronaire multitonculaire sans atteinte du tronc commun gauche est l'étude FREEDOM, publiée en 2012 [6]. 1 900 sujets ayant un score SYNTAX moyen à 26 ont été randomisés pour être revascularisés soit par des stents actifs de première génération, soit par des pontages, de préférence artériels. Cependant, ils ne représentent que 6 % des patients screenés et constituent donc une population très sélectionnée, dont les résultats sont difficiles à extrapoler à l'ensemble de la population diabétique. À 5 ans, la survenue du critère composite (décès toutes causes, infarctus du myocarde [IDM] non fatal, AVC non fatal) était plus fréquente dans le groupe traité par angioplastie coronaire (26,6 % vs 18,7 % ; $p = 0,005$) (fig. 2) essentiellement du fait d'un excès d'infarctus du myocarde au cours du suivi (13,9 % vs 6,0 % ; $p < 0,001$) en cas d'angioplastie. Il faut également noter que la mortalité était moins élevée en cas de revascularisation chirurgicale. En revanche, les patients du groupe traité chirurgicale-

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

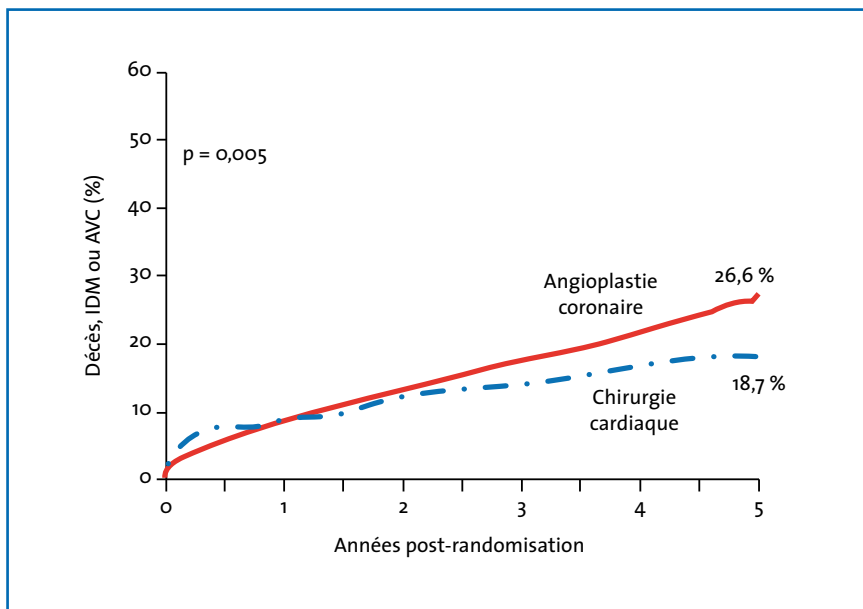


Fig. 2 : Incidence du critère composite (décès, IDM, AVC) entre l'angioplastie coronaire et la chirurgie cardiaque dans l'étude FREEDOM [6].

ment ont présenté significativement plus d'AVC (5,2 % vs 2,4 % ; $p = 0,03$).

Le sous-groupe de patients diabétiques dans l'étude SYNTAX – comparant la chirurgie à l'angioplastie coronaire avec des stents actifs de première génération (TAXUS, paclitaxel) chez des patients ayant une atteinte coronaire multitrunculaire ou du tronc commun gauche – comprenait 452 sujets. À 5 ans, il n'y avait pas de différence significative concernant le critère composite (décès, IDM ou AVC) entre le groupe angioplastie et le groupe chirurgie (23,9 % vs 19,1 % ; $p = 0,26$), mais on notait plus de revascularisations au cours du suivi dans le groupe traité par angioplastie coronaire (35,3 % vs 14,6 % ; $p < 0,001$). En prenant en compte le score SYNTAX, seuls les patients ayant un score SYNTAX > 32 présentaient moins d'événements du critère composite s'ils étaient revascularisés par voie chirurgicale (16,0 % vs 31,0 % ; $p = 0,034$). Les patients ayant un score SYNTAX compris entre 23 et 32 (21,5 % vs 22,2 % ; $p = 0,89$) et ceux ayant un score < 23 (20,1 % vs 19,4 % ; $p = 0,79$) avaient

un nombre comparable d'événements à 5 ans dans les deux groupes (**fig. 3**) [7].

L'étude CARDia était le premier essai randomisé comparant la chirurgie à l'angioplastie coronaire avec des stents

nus ou actifs de première génération chez des patients diabétiques porteurs d'une atteinte coronaire multitrunculaire symptomatique. Cet essai de non-infériorité, comprenant 510 patients, n'a pas pu montrer que l'angioplastie coronaire était non inférieure à la chirurgie de pontage concernant le critère principal composite (décès, IDM ou AVC) à 1 an de suivi (13,0 % vs 10,5 % ; $p = 0,39$ non-infériorité) [8].

Finalement, une méta-analyse – comprenant les essais randomisés précités et totalisant 3 052 patients – comparait la revascularisation chirurgicale par pontages artériels à l'angioplastie coronaire par stents actifs, essentiellement de première génération. À 4 ans, le critère de jugement principal composite (décès, IDM ou AVC) était en faveur de la chirurgie (16,8 % vs 22,5 % ; $RR = 1,34$; IC 95 % : 1,16-1,54 ; $p < 0,0001$), avec moins de décès (9,7 % vs 14 % ; $RR = 1,51$; IC 95 % : 1,09-2,10 ; $p = 0,01$) mais plus d'AVC (2,3 % vs 3,8 % ; $RR = 0,59$; IC 95 % : 0,39-0,90 ; $p = 0,01$) dans le groupe traité chirurgicalement. À l'inverse, on notait plus de revascularisations au cours du suivi dans le groupe traité par angioplas-

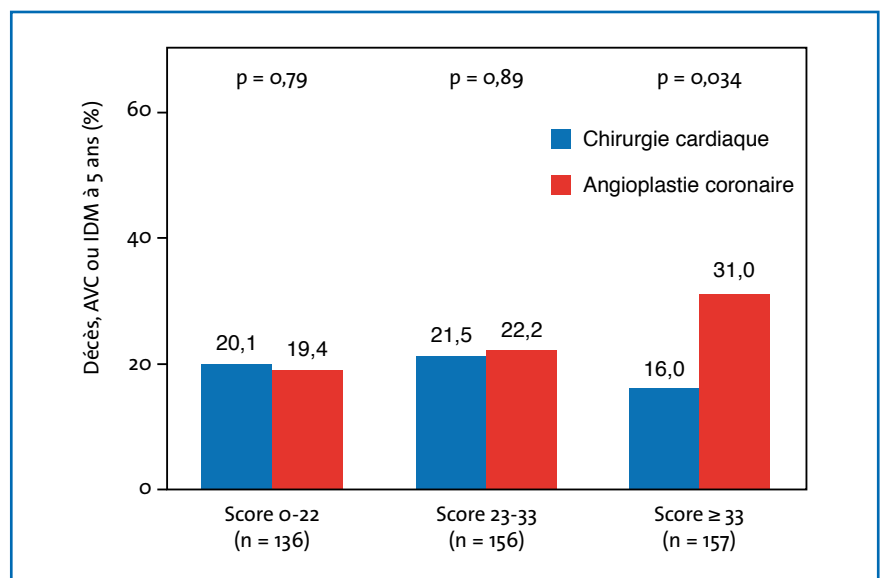


Fig. 3 : Incidents du critère composite (décès, IDM, AVC) entre l'angioplastie coronaire et la chirurgie cardiaque dans l'étude SYNTAX [7].

tie coronaire (17,4 % vs 8,0 % ; RR = 1,85 ; IC 95 % : 1,0-3,40 ; p = 0,05). Ces résultats étaient plus prononcés chez les patients ayant un score SYNTAX élevé > 32. À noter que les patients inclus dans les différents essais étaient tous à bas risque chirurgical, avec un euroSCORE moyen < 5 dans tous les essais [9].

Modalités techniques de la revascularisation

Plusieurs études randomisées ont montré une supériorité des stents actifs comparés aux stents nus chez les patients diabétiques concernant les revascularisations ultérieures sur la lésion cible. Ainsi, une méta-analyse comparant les stents actifs de première génération aux stents nus a montré une nette réduction des revascularisations au cours du suivi : – stents au sirolimus : HR = 0,29 ; IC 95 % : 0,19-0,45 ; – stents au paclitaxel : HR = 0,38 ; IC 95 % : 0,26-0,56 [10].

Une autre méta-analyse de 22 844 patients-anneés a montré une réduction de 37-69 % des revascularisations sur le vaisseau cible, selon le type de stent actif, avec une tendance en faveur des stents à everolimus (stents actifs de deuxième génération) [11].

Très récemment, une étude randomisée de non-infériorité a comparé les stents actifs de première génération au paclitaxel aux stents actifs de deuxième génération à l'everolimus chez 1 830 diabétiques. À 1 an, les stents au paclitaxel étaient inférieurs aux stents à l'everolimus et étaient significativement associés à plus d'événements sur le vaisseau cible (RR = 1,89 ; IC 95 % : 1,20-2,99 ; p = 0,38 non-infériorité) [12]. Aucune étude randomisée de grande ampleur n'a comparé pour l'instant les stents actifs de deuxième génération à la chirurgie chez les patients diabétiques.

L'utilisation d'un seul *versus* deux greffons artériels mammaires internes chez

les patients diabétiques n'a pas été évaluée de façon randomisée. Actuellement, la majoration du risque d'infection sternale chez les patients diabétiques en cas d'utilisation des deux artères mammaires internes est controversée. Des études observationnelles suggèrent un bénéfice sur la mortalité à long terme en cas de pontage "tout artériel" par deux greffons mammaires internes, aussi bien chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques [13]. Ces résultats nécessitent confirmation par un essai randomisé en cours comparant la survie à long terme entre l'utilisation d'un seul ou de deux greffons mammaires internes [14].

Dans le contexte du syndrome coronaire aigu, l'utilisation des nouveaux antiagrégants plaquettaires ciblant le récepteur P2Y12 est recommandée de préférence en l'absence de contre-indication. Ainsi, le ticagrelor a montré son efficacité aussi bien chez les patients diabétiques que non diabétiques [15]. Le prasugrel a même montré un bénéfice plus important chez les patients diabétiques *versus* non diabétiques lorsqu'il est comparé au clopidogrel, sans augmentation significative des saignements majeurs [16].

Conclusion

Les patients diabétiques paient un lourd tribut à la maladie coronaire en termes de mortalité et de récurrences d'événements ischémiques. Chez les patients qui présentent une atteinte coronaire multitrunculaire, la revascularisation myocardique par voie chirurgicale est supérieure à l'angioplastie coronaire. On note surtout un excès de revascularisations au cours du suivi chez les patients traités par des stents coronaires, essentiellement nus et actifs de première génération, dans les études randomisées.

Les stents actifs de deuxième génération, plus récents, sont supérieurs aux stents plus anciens, également dans la

population diabétique, mais ils n'ont pas été évalués de façon randomisée contre le traitement chirurgical. Par ailleurs, il ne faut pas oublier que le traitement médical optimal donne souvent des résultats comparables à la revascularisation myocardique à long terme. Il reste donc beaucoup d'incertitudes concernant le traitement optimal de la cardiopathie ischémique chez les diabétiques et les études en cours devront permettre de répondre à certaines questions dans le futur.

Bibliographie

1. WINDECKER S, KOLH P, ALFONSO F *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014;35:2541-2619.
2. RYDEN L, GRANT PJ, ANKER SD *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2013;34:3035-3087.
3. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P *et al.* A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009;360:2503-2515.
4. CANNON CP, WEINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA *et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*, 2001;344:1879-1887.
5. TIMMER JR, OTTERVANGER JP, DE BOER MJ *et al.* Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med*, 2007;167:1353-1359.
6. FARKOUH ME, DOMANSKI M, SLEEPER LA *et al.* Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 2012;367:2375-2384.

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

7. KAPPETEIN AP, HEAD SJ, MORICE MC *et al.* Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013;43:1006-1013.
8. KAPUR A, HALL RJ, MALIK IS *et al.* Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:432-440.
9. HAKEEM A, GARG N, BHATTI S *et al.* Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc*, 2013;2:e000354.
10. STETTLE C, ALLEMANN S, WANDEL S *et al.* Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*, 2008;337:a1331.
11. BANGALORE S, KUMAR S, FUSARO M *et al.* Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*, 2012;345:e5170.
12. KAUL U *et al.* Paclitaxel-Eluting versus Everolimus-Eluting Coronary Stents in Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:1709-1719.
13. PUSKAS JD, SADIQ A, VASSILIADES TA *et al.* Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients. *Ann Thorac Surg*, 2012;94:710-715;discussion 715-716.
14. TAGGART DP, ALTMAN DG, GRAY AM *et al.* Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J*, 2010;31:2470-2481.
15. JAMES S, ANGIOLILLO DJ, CORNEL JH *et al.* Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*, 2010;31:3006-3016.
16. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, ANGIOLILLO DJ *et al.* Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*, 2008;118:1626-1636.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.