



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

29 novembre 2011

CONCLUSIONS	
Nom :	TAXUS ELEMENT , endoprothèse coronaire (stent) enrobée de paclitaxel (produit actif pharmacologiquement)
Modèles et références retenus :	cf page 3
Fabricant :	BOSTON SCIENTIFIC Corp. (Etats-Unis)
Demandeur :	BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)
Données disponibles :	Les données disponibles portent sur des versions antérieures de la gamme. La Commission considère que ces données sont extrapolables au stent TAXUS ELEMENT. <i>Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé</i> <i>Risque chirurgical faible à modéré</i> : les données concernent une analyse en sous groupe de l'essai randomisé SYNTAX comparant TAXUS au pontage pour traiter des lésions pluritronculaires associées ou non à une sténose du tronc commun gauche. Cet essai de non-infériorité a inclus 1 800 patients avec un suivi maximum prévu au protocole de 5 ans. Dans le sous groupe des 705 patients concernés par une sténose du tronc commun gauche, les résultats à 3 ans ne montraient pas de différence significative concernant les événements cardiaques majeurs (26,8% vs 22,3% ; $p>0,05$). L'analyse de sous groupe bien que prévue au protocole est exploratoire en raison de l'absence de démonstration de la non-infériorité dans la population totale de l'essai. <i>Risque chirurgical élevé</i> : les données proviennent de l'essai randomisé ISAR Left MAIN et de registres menés en pratique clinique. L'essai compare TAXUS à un stent au sirolimus CYPHER chez 607 patients non éligibles au pontage avec un recul maximal de 2 ans. Le test de non-infériorité réalisé (seuil de 8%) était significatif entre les groupes comparés en terme d'événements cardiaques majeurs, critère principal à 1 an (valeur haute de l'intervalle de confiance [95%]=2,7% ; $p<0,001$). A 2 ans, les résultats étaient comparables (RR=0,85 [0,56-1,28]). Les résultats issus de 3 registres comparatifs chez 1 342 patients et 3 non comparatifs chez 539 patients montraient des taux d'événements cardiaques majeurs avec TAXUS comparables jusqu'à 4 ans de suivi. <i>Traitement de la sténose de greffons veineux</i> Les données proviennent de 2 essais randomisés et 2 registres non comparatifs. Le premier essai SOS Trial comparant TAXUS aux stents nus évalue un critère principal à 1 an angiographique chez 80 patients de sexe masculin ayant des lésions <i>de novo</i> ou resténosées situées sur des greffons veineux. Les résultats concernant les critères cliniques mesurés montraient

	une réduction significative du risque de revascularisation du vaisseau cible à 18 et 35 mois (à 35 mois 9 (22%) vs 19 (49%) ; $p=0,001$). Ces données sont difficiles à interpréter en raison notamment de la multiplicité des critères de jugement et des temps de mesure. Le second essai ISAR CABG compare 3 stents actifs aux stents nus chez 610 patients ayant des lésions de novo situées sur des greffons veineux. Les résultats montraient une réduction du risque d'évènements cardiaques majeurs à 1 an avec les stents actifs (44 (15%) vs 68 (22%) ; $p=0,02$). Une analyse par type de stent actif ne montrait pas d'effet classe ; un tiers des patients du groupe 'stents actifs' ayant reçu TAXUS. Les 2 registres non comparatifs évaluant l'utilisation de TAXUS en pratique clinique (avec 542 patients au total) montraient des taux comparables jusqu'à 2 ans de suivi.
Service Attendu (SA) :	<i>Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé</i> Suffisant en raison de : -l'intérêt thérapeutique du stent enrobé de paclitaxel TAXUS ELEMENT dans le traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé. -l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé de paclitaxel TAXUS ELEMENT compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie. <i>Traitement de la sténose de greffons veineux</i> Insuffisant. L'intérêt thérapeutique du stent TAXUS ELEMENT ne peut être établi dans la sténose de greffons veineux.
Indications :	-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). -Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale : • Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable. • Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). • Traitement de certaines lésions pluritronculaires <i>de novo</i> des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX). • Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale. -Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. -Sont également exclues les lésions avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle. -En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules

	des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.
Eléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées : - Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois), - Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée), - En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).
Amélioration du SA :	<i>Sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions) :</i> Partage d'ASA de niveau IV avec les stents de la gamme CYPHER par rapport au pontage aorto-coronaire à risque élevé En cas de contre-indication au pontage aorto-coronaire, ASA de niveau III en l'absence d'alternatives.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle de la gamme TAXUS (01/01/2015)
Conditions renouvellement :	Le stent TAXUS ELEMENT doit faire l'objet du suivi préconisé précédemment par la Commission pour les stents de la gamme TAXUS. du Actualisation des données disponibles (notamment les résultats à 5 ans de l'essai SYNTAX) conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations avec communication annuelle des résultats.
Population cible :	De l'ordre de 69 000 patients dont moins de 3 000 concernant la sténose du tronc commun gauche par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demandes de modifications des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnées à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Le stent TAXUS ELEMENT existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

détailées dans le tableau suivant :

		Longueur (mm)							
		8	12	16	20	24	28	32	38
Diamètre (mm)	2,25	H7493902508220	H7493902512220	H7493902516220	H7493902520220	H7493902524220	H7493902528220	H7493902532220	-
	2,50	H7493902508250	H7493902512250	H7493902516250	H7493902520250	H7493902524250	H7493902528250	H7493902532250	H7493902538250
	2,75	H7493902508270	H7493902512270	H7493902516270	H7493902520270	H7493902524270	H7493902528270	H7493902532270	H7493902538270
	3,00	H7493902508300	H7493902512300	H7493902516300	H7493902520300	H7493902524300	H7493902528300	H7493902532300	H7493902538300
	3,50	H7493902508350	H7493902512350	H7493902516350	H7493902520350	H7493902524350	H7493902528350	H7493902532350	H7493902538350
	4,00	H7493902508400	H7493902512400	H7493902516400	H7493902520400	H7493902524400	H7493902528400	H7493902532400	H7493902538400
	4,50	-	H7493902512450	H7493902516450	H7493902520450	H7493902524450	H7493902528450	H7493902532450	-
	5,00	-	H7493902512500	H7493902516500	H7493902520500	H7493902524500	H7493902528500	H7493902532500	-

■ Conditionnement :

Le système TAXUS ELEMENT est présenté en conditionnement unitaire et stérile incluant notamment le stent pré-monté sur le ballonnet d'un cathéter d'insertion qui sert à sa mise en place.

■ Applications

La demande concerne une extension des indications prises en charge au traitement des sténoses du tronc commun gauche non protégé et de greffons veineux. La demande concerne également une extension des références aux stents de diamètres de 4,5 et 5,00 mm.

Pour rappel, les indications de prises en charge de TAXUS ELEMENT sont les suivantes.

-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).
- Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX).

-Sont exclus les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

-Sont exclues les sténoses du tronc commun gauche non protégé ; les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

- -En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. **La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.**

Historique du remboursement

TAXUS ELEMENT est inscrit sur la liste des produits et prestations (LPPR) depuis le 15 février 2011 (date de publication au JO).

Les versions antérieures de la gamme (dont TAXUS LIBERTE) sont inscrites sur la LPPR depuis le 14 janvier 2004 (date de publication au JO). Elles ont fait l'objet en 2009 d'une réévaluation par la HAS¹. A l'issue de cette réévaluation, la sténose du tronc commun gauche non protégé n'avait pas pu être évaluée par la Commission car l'utilisation du stent TAXUS LIBERTE était contre-indiquée dans « l'artère coronaire gauche non protégé » comme le mentionnait le libellé de la notice du marquage CE². La nouvelle notice du marquage CE fournie aujourd'hui par le demandeur mentionne la sténose du tronc commun gauche non protégé comme étant une indication à l'utilisation.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par le TUV Rheinland (n°01 97), Allemagne.

■ Description

Le système TAXUS ELEMENT se compose de quatre éléments :

- La plate-forme (stent métallique en alliage à base d'acier inoxydable-platine-chrome) ;
- L'enrobage polymérique non érodable TRANSLUTE recouvrant la plate-forme;
- Le paclitaxel, molécule anti-proliférative, associé à la matrice polymérique ;
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

Les différences entre TAXUS ELEMENT et TAXUS LIBERTE (produit antérieur dans la gamme) portent sur la plate-forme métallique. Le stent ELEMENT (plate-forme de TAXUS ELEMENT-Laboratoires Boston Scientific SA) diffère du stent LIBERTE (plate-forme de TAXUS LIBERTE en acier inox 316 L) par le métal composant la plate-forme mais aussi par la structure de la plate-forme (élargissement des courbures, uniformisation de la géométrie des mailles, diminution de leurs épaisseurs et de leurs largeurs, ajout de connecteurs). Ces modifications sont destinées à optimiser la libération du principe actif, faciliter la mise en place du stent et améliorer sa conformabilité à l'anatomie du vaisseau.

La matrice polymérique et la concentration totale du principe actif (1µg/mm²) sont identiques pour les deux stents .

■ Fonctions assurées

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse

¹ HAS – Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif

² Avis TAXUS LIBERTE du 01 septembre 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_840620/taxus-liberte-cepp-du-01-septembre-2009-2107

au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40 % des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

L'apparition des endoprothèses coronaires a permis de réduire la fréquence de la resténose de 50%. Les stents sont posés au site de la dilatation après l'inflation au ballon et permettent d'éviter le retour élastique de la paroi. Cependant, malgré la pose de ces stents, une resténose était encore notée chez un nombre important de patients (7 à 20%).

En 2000, les endoprothèses coronaires imprégnées de principe actif sont apparues. Ces stents actifs libèrent localement des substances antiprolifératives et anti-inflammatoires en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, éliminant ainsi la deuxième composante de la resténose.

Le stent TAXUS ELEMENT, qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (le paclitaxel), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

■ Acte ou prestation associée

Depuis avril 2009, un arrêté et un décret³ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM DDAF003 à 9).

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

Les données disponibles ne sont pas spécifiques de l'endoprothèse TAXUS ELEMENT (elles portent sur des versions antérieures dans la gamme) excepté celles provenant de l'essai PERSEUS⁴ qui n'ont pas été prises en compte par la Commission. En effet, cet essai qui compare TAXUS ELEMENT à TAXUS Express dans des lésions simples *de novo* des artères natives ne portent pas sur l'objet de la demande. Par ailleurs, dans son avis de 2010 relatif à TAXUS ELEMENT, la Commission avait considéré que les données des versions antérieures de la gamme TAXUS pouvaient être extrapolables à TAXUS ELEMENT⁵.

Sténose du tronc commun gauche non protégé

Depuis le rapport de la HAS de 2009¹, 3 méta-analyses^{6,7,8} (regroupant environ 5 000 patients issus d'études d'une centaine de patients) ont évalué les stents actifs dans la sténose du tronc commun gauche non protégé. Elles ne permettent pas de connaître l'effet du stent TAXUS car les analyses poolent les gammes TAXUS et CYPHER. Les résultats comparant stents actifs au

³Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique et décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.

⁴ Kereiakes D, Cannon LA, Feldman RL, Popma JJ, Magorien R, Whitbourn R *et al.* Clinical and Angiographic Outcomes After Treatment of De Novo Coronary Stenoses With a Novel Platinum Chromium Thin-Strut Stent Primary Results of the PERSEUS (Prospective Evaluation in a Randomized Trial of the Safety and Efficacy of the Use of the TAXUS Element Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System) Trial. JACC 2010;56 (4): 264-271.

⁵ Avis TAXUS LIBERTE du 14 septembre 2010. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_980895/taxus-element-14-septembre-2010-2721-avis

⁶ Lee MS, Yang T, Dhoot J, Liao H. Meta-Analysis of Clinical Studies Comparing Coronary Artery Bypass Grafting With Percutaneous Coronary Intervention and Drug-Eluting Stents in Patients With Unprotected Left Main Coronary Artery Narrowings. Am J Cardiol 2010;105:1070-1075.

⁷ Zheng S, Zheng Z, Hou J, Hu S. Comparison between Drug-Eluting Stents and Coronary Artery Bypass Grafting for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Two Randomized Trials and Thirteen Observational Studies. Cardiology 2011; 118(1) : 22-32.

⁸ Pandya SB, Kim YH, Meyers SN, Davidson CJ, Flaherty JD, Park DW, *et al.* Drug-eluting versus bare-metal stents in unprotected left main coronary artery stenosis a meta-analysis. JACC Cardiovasc Interv 2010; 3(6): 602-611.

pontage chez des patients à risque chirurgical faible à modéré ne montraient pas de différence en terme de sécurité et mettaient en évidence jusqu' à 5 ans un risque de revascularisation du vaisseau cible 2 à 5 fois plus grand avec les stents actifs. Chez des patients ayant un risque chirurgical élevé, les résultats comparant stents actifs aux stents nus étaient significativement en faveur des stents actifs. Tous ces résultats ne permettaient pas de conclure car les études incluses étaient majoritairement rétrospectives (poids des essais randomisés 5%).

Analyse des essais randomisés (cf. Annexe pour les résumés tabulés)

Deux essais randomisés de non-infériorité se déroulant entre 2005 et 2007 sont disponibles. Ils regroupent environ 300 patients traités pour des lésions du tronc commun gauche non protégé par bras.

➤ *Chez des patients à risque chirurgical faible à modéré*

L'essai SYNTAX⁹ mené dans 85 centres européens et américains compare TAXUS au pontage chez 1 800 patients (environ 900 pas bras) avec un recul disponible maximal de 3 ans. Pour être inclus, les patients devaient avoir une ischémie myocardique avec une sténose ≥ 50 % de lésions de novo du vaisseau cible (lésions pluritronculaires associées ou non à des lésions intéressant le tronc commun gauche) sans syndrome coronaire aigu. La décision de l'éligibilité à l'une des 2 interventions était prise par une équipe multidisciplinaire. La durée de la bithérapie anti-agrégante était d'au minimum 6 mois. Le critère de jugement principal concernait les événements cardiaques majeurs MACE à 1 an, critère composite regroupant décès, accidents cérébrovasculaires, infarctus du myocarde et revascularisation de tous types. Le seuil de non-infériorité était fixé pour le critère principal à 6,6% et 9 % pour le tronc commun avec un taux attendu de MACE de 17% vs 15%. Le risque lié à l'angioplastie (score SYNTAX 28,4), le nombre de lésions à traiter (4,3 dans le groupe TAXUS), le nombre et la longueur de stent implantés (4,6 et 33% avec un stent de >100 mm) qui étaient élevés, mettaient en évidence la gravité et la complexité des lésions traitées.

Dans la population totale de l'essai, la non-infériorité n'a pas été démontrée à 1 an entre TAXUS et le pontage concernant les événements cardiaques majeurs (n= 1740 : valeur haute de l'IC [95%]= 8,6%).

Dans le sous groupe des 705 patients traités pour des lésions du tronc commun, les résultats à 3 ans ne montrent pas de différence significative entre les groupes (26,8% vs 22,3% ; $p>0,05$). Concernant la revascularisation (un des critères composant les événements cardiaques majeurs), le taux était plus grand de façon significative chez les patients recevant TAXUS comparant à ceux qui avaient subi un pontage (1 an : 42/355 (11,8%) vs 22/336 (6,5%); 3 ans : 20,0% vs 11,7% ; $p<0,05$) (Tableau 1).

Bien que le sous-groupe du tronc commun était prévu au protocole, les résultats sont exploratoires en raison de l'absence de démonstration de la non-infériorité sur la population totale de l'étude.

⁹Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *European Heart Journal Advance*. (consulté en ligne le 07 septembre 2011)

Morice MC, Serruys P, Kappetein P, Feldman TE, Stahle E, Colombo A. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery (SYNTAX⁹). *Circulation* 2010, 121:2645-2653.

Tableau 1 –Résultats du sous groupe de l'essai de non-infériorité SYNTAX comparant TAXUS au pontage dans la sténose du tronc commun gauche (associée ou non à des lésions pluritronculaires)

Population étude	Caractéristiques	Suivi	Critère de jugement principal (composite)	Thromboses stent certaines/probables
903 vs 897 patients à <i>risque chirurgical faible à modéré</i> Non-inclusion : antécédent angioplastie ou pontage, SCA	Tronc commun : 357 (39,5%) vs 348(38,8%)	1 an	Décès, AVC, IDM, Revascularisation : 56/355 (15,8%) vs 46/336 (13,7%); p>0,05	4,2% vs 3,7% ; p NR Durée minimale recommandée de la bithérapie : 6 mois
	Isolées : 11,8% vs 14%			
	Localisation distale : 58,3% vs 64,1%			
	Euroscore : 3,8±2,6 vs 3,8±2,7			
	Score SYNTAX : 28,4±11,5 vs 29,1±11,4	3 ans	Décès, AVC, IDM, Revascularisation : 26,8% vs 22,3% ; p>0,05 Différence absolue = NR	NR

IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accidents cérébrovasculaires, SCA ST+ : syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST.

➤ Chez des patients à risque chirurgical élevé

L'essai ISAR Left MAIN¹⁰ compare TAXUS à CYPHER chez 607 patients avec un recul maximal de 2 ans. Pour être inclus, les patients devaient avoir une ischémie myocardique sans SCA ST+ avec une sténose de plus de 50% concernant des lésions de novo du tronc commun gauche (de diamètre ≤4,5mm). Les patients étaient informés que le pontage était le traitement de référence et seuls ceux qui avaient refusé le pontage ou ceux pour lesquels le pontage n'était pas approprié ont été éligibles à l'étude. L'objectif était de comparer TAXUS à CYPHER dans la sténose du tronc commun éligible à l'angioplastie. Le critère de jugement principal était les événements cardiaques majeurs MACE à 1 an (critère composite regroupant décès, infarctus du myocarde et revascularisation de la lésion cible). Un seuil de non-infériorité fixé à 8 % pour l'étude est rapporté avec un taux de MACE à 20% pour CYPHER. Un suivi angiographique programmé à 6 et 9 mois était prévu. Sur les 607 patients inclus et éligibles à l'angioplastie, l'Euroscore moyen était de l'ordre de 4,5 ; environ 70 % avaient des lésions tritronculaires associées au tronc commun, et chez 63% la localisation de la lésion du tronc commun était distale.

Le résultat montrait la non-infériorité de TAXUS comparé à CYPHER en terme d'événement cardiaques majeurs dans cette population d'étude inéligible au pontage (valeur haute de l'IC [95%]= 2,7% ; p<0,001 ; différence absolue NR). En supériorité, aucune différence n'avait été mise en évidence concernant le critère composite (RR=0,85 [0,56-1,28]) et ses critères individuels. Le suivi à 2 ans non prévu au protocole montrait des résultats comparables. Enfin, les 4 cas de thromboses de stent certaines ou probables¹¹ rapportés dans l'essai (1 vs 3), étaient survenus dans les 30 jours après la randomisation (durée de la bithérapie anti-plaquettaire non renseignée) (Tableau 2). Le manque de preuve pour s'assurer de l'hypothèse de départ, le caractère ouvert de l'étude et l'absence de documentations cliniques pour les événements évalués limitent la portée du résultat de l'essai.

¹⁰ Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskina O, Iijima R, Schulz S, et al. Paclitaxel- Versus Sirolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol 2009 ; 53(19) : 1760-1768.

¹¹ Cutlip D.E, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344-2351

Tableau 2 –Résultats de l'essai de non-infériorité ISAR Left MAIN comparant TAXUS à CYPHER dans la sténose du tronc commun gauche non protégé (associée ou non à des lésions pluritronculaires)

Population étude	Caractéristiques	Suivi	Critère de jugement principal (composite)	Thromboses stent certaines/probables
302 vs 305 patients à risque chirurgical élevé	Tritronculaires : 213 (71%) vs 225 (74%)	1 an	Décès, IDM, TLR : 41 (13,6%) vs 48 (15,8%) ; p non inf <0,001 RR=0,85 [0,56-1,28]	1 vs 3; p>0,05
Non-inclusion : antécédent pontage, SCA ST+, diamètre >4,5mm	Localisation distale : 63% vs 63%			Durée minimale recommandée de la bithérapie : NR
Suivi angiographique : 6-9 mois	Euroscore : 4,7±3,4 vs 4,4±3,2	2 ans	Décès, IDM, TLR : 59 (21,3%) vs 60 (20,6%) ; p>0,05 RR=0,98 [0,70-1,44]	

IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accidents cérébrovasculaires, SCA ST+ : syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST.

Analyse des registres en pratique clinique

Trois registres comparatifs prospectifs dont l'objectif était le suivi en pratique clinique de patients traités pour une revascularisation sont disponibles. Il s'agit de MAIN COMPARE¹² mené dans 12 centres coréens, de SP DELFT¹³ mené dans 7 centres en Europe et aux USA ainsi que du registre de Park *et al.*¹⁴ mené dans 2 centres coréens. Ces études fournissent une analyse post hoc des données comparant TAXUS au stent CYPHER dans la sténose du tronc commun gauche. Au total, 1 342 patients ont été inclus entre 2003 et 2007 avec un recul de 2 à 3 ans. Seuls 15 à 20% des patients avaient des lésions isolées du tronc commun et 50 à 80% des patients avaient des lésions avec une localisation distale. Après ajustement sur des facteurs confondants, le taux d'événements cardiaques majeurs (regroupant décès, IDM et revascularisation dans la zone du tronc commun incluant IVA et ou artère gauche circonflexe) n'était pas différent entre les 2 types de stents (Tableau 3).

Trois autres registres prospectifs non comparatifs sont disponibles. Il s'agit de TRUE¹⁵ mené dans 7 centres européens, de « French Left Main TAXUS Registry ¹⁶ » mené dans 4 centres français et de l'étude française monocentrique FRIEND¹⁷. L'objectif était d'évaluer en pratique clinique l'utilisation du stent TAXUS dans la sténose du tronc commun gauche. Ont été inclus au total 539 patients entre 2003 et 2005. Le recul à 1, 2 et 4 ans montrait des taux d'évènements cardiaques majeurs comparables à ceux retrouvés dans les 3 registres comparatifs (respectivement 10,6%, 15,8% et 20,6%). A noter que deux cas de thromboses certaines ou probables¹¹ ont été rapportés dans chaque étude (Tableau 4).

L'ensemble de ces registres fournissent des résultats exploratoires dans la sténose du tronc commun gauche non protégé en raison de leurs caractères observationnels.

¹² Lee JY, Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW *et al.* Long-term clinical outcomes of sirolimus versus paclitaxel-eluting stents for patients with unprotected left main coronary artery disease. JACC 2009; 54 (9): 853-9.

Seung KB, Park DW, Kim YH, Lee SW, Lee CW, Hong MK *et al.* Stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease. NEJM 2008, 358 (17): 1781-92.

¹³ Meliga E, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Chieffo A, Biondi-Zoccai G, Marre AO. Impact of drug-eluting stent selection on long-term clinical outcomes in patients treated for unprotected left main coronary artery disease: the sirolimus vs paclitaxel drug eluting stent for left main registry (SP DELFT). Int J Cardiol 2009; 137: 16-21.

¹⁴ Park KW, Kang SH, Park KH, Choi DH, Lee HY, Kang HJ, *et al.* Sirolimus- vs. paclitaxel-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis: Complete 2-year follow-up of a two-center registry. Int J Cardiol 2011; 151: 89-95.

¹⁵ Godino C, Parodi G, Furuichi S, Latib A, Barbagallo R, Goktekin O *et al.* Long-term follow-up (four years) of unprotected left main coronary artery disease treated with paclitaxel-eluting stents (from the TRUE Registry). EuroInterv. 2010; 5(8): 906-916.

¹⁶ Vaquerizo B, Lefèvre T, Darremont O, Silvestri M, Louvard Y, Leymarie JL *et al.* Unprotected left main stenting in the real world – Two year outcomes of the french left main Taxus registry. Circulation. 2009; 119: 2349-2356.

¹⁷ Carrié D, Eltchaninoff H, Lefèvre T, Silvestri M, Levy G, Maupas E. twelve month clinical and angiographic outcome after stenting of unprotected left main coronary artery stenosis with paclitaxel-eluting stents – results of the multicentre FRIEND registry. EuroInterv. 2008; 4:449-456.

Tableau 3 –Résultats des registres comparant TAXUS à CYPHER dans la sténose du tronc commun gauche non protégé (associées ou non aux lésions pluritronculaires)

Population étude	Caractéristiques	Suivi	Critère de jugement principal (composite)	Thromboses stent certaines/probables
<i>de MAIN COMPARE</i> 189 vs 669 patients Non inclusion : SCA ST+	Lésions isolées: 15,3% vs 18,7 % Localisation distale : 51,3% vs 58,6% Euroscore : 4,6±2,5 vs 4,1± 2,8	3 ans	Décès, IDM, TVR 25,7% vs 25,8% p>0,05 Risque ajusté : 1,01 [0,68-1,49]	3 (1,6%) vs 4 (0,6%) p ajusté>0,05 Durée minimale recommandée de la bithérapie : 6 mois
<i>de SP DELFT</i> 136 vs 152 patients Non inclusion : SCA ST+	Localisation distale : 69,8% vs 75,6% Euroscore : 5,3±3,5 vs 6,1±4	3 ans	Décès cardiaques, IDM, TVR* 16,9% vs 23.7% p>0,05 Risque ajusté 0,56 [0,17-18,9]	n=2 Durée minimale recommandée de la bithérapie : 6 mois
<i>de Park et al.</i> 55 vs 141 patients Non inclusion : SCA ST+ Suivi angio chez 79,6%	Lésions isolées: 12,7% vs 15,6% ;p=0,01 Localisation distale : 60,2% Euroscore : 4,2±3,9	2 ans	Décès cardiaques, IDM, TLR 27,3% vs 18,4% p>0,05 Risque ajusté 1,61 [0,05-6,25]	2 (3,6%) vs 3 (2,1%) p ajusté >0,05 Durée minimale recommandée de la bithérapie : 6 mois

* Chez 78 patients avec lésion ostiales ou médiales

TVR : revascularisation du vaisseau cible; TLR : revascularisation de la lésion cible; IDM : infarctus du myocarde, AVC : accidents cérébrovasculaires, SCA ST+ : syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST

Tableau 4 –Résultats des registres non comparatifs intéressant TAXUS dans la sténose du tronc commun gauche non protégé (associées ou non aux lésions pluritronculaires)

Population étude	Caractéristiques	Suivi	Critère composite	Thromboses stent certaines/probables
<i>de TRUE</i> 93 patients Non inclusion : SCA ST+ Suivi angio : 6 mois	Localisation distale : 73,1% Euroscore ≥6 : 35,9 %	4 ans	Décès cardiaques, IDM, TVR, TLR: 20,6%	n=2 Durée minimale recommandée de la bithérapie : 6 mois
<i>de French Left Main TAXUS Registry</i> 291 patients Non inclusion : SCA ST+ Suivi angio : 6 mois	Localisation distale : 78,4% Euroscore : 4,8±3,4	2 ans	Décès cardiaques, IDM, TLR : 15,8%	n=2 (0,7%) Durée minimale recommandée de la bithérapie : 6 mois
<i>de FRIEND</i> 155 patients Non inclusion : SCA ST+, diamètre >4,5mm Suivi angio : 9 mois	Lésions isolées : 23,2% Localisation distale : 66,0% Euroscore : 4,13±2,85	1 an	Décès, IDM, AVC TLR, thromboses: 10,6%	Non définies selon l'Academic Research Consortium

TVR : revascularisation du vaisseau cible; TLR : revascularisation de la lésion cible; IDM : infarctus du myocarde, AVC : accidents cérébrovasculaires, SCA ST+ : syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST

Dans le traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé, les données cliniques disponibles montrent l'intérêt de TAXUS ELEMENT.

Depuis le rapport de la HAS de 2009¹, 8 méta-analyses^{18,19,20,21,22,23,24} (regroupant environ 5 000 patients) ont comparé les stents actifs aux stents nus dans la sténose de greffons veineux. Aucune ne permet de connaître l'effet du stent TAXUS car les analyses poolent les gammes TAXUS et CYPHER excepté dans l'étude de Meier *et al.*²⁵, qui évalue l'influence du type de stent actif. Les résultats avec TAXUS montraient sur un suivi moyen de 12 mois, une réduction significative du risque de revascularisation du vaisseau cible avec TAXUS (OR=0,29 [0,38-0,81]) sans différence significative en terme de sécurité (3 études avec 239 patients). Les résultats des méta-analyses ne permettent pas de conclure car les études incluses étaient majoritairement rétrospectives monocentriques (poids des essais 5%) et très hétérogènes (en terme d'effectif inclus, de durées de suivi, d'utilisation d'une bithérapie anti-plaquettaire, de dispositifs de protection) ; le critère de jugement principal était angiographique avec un suivi programmé (surestimant artificiellement le recours à une revascularisation dans le groupe « stent actif ») et enfin, les intervalles de confiance retrouvés concernant la sécurité étaient très larges.

Analyse des essais randomisés (cf. Annexe pour les résumés tabulés)

Un essai de supériorité SOS Trial (ayant inclus entre 2005 et 2007 80 patients -41 avec TAXUS) et un autre essai plus récent ISAR CABG (ayant inclus entre 2007 et 2010, 610 patients -101 avec TAXUS) ont comparé TAXUS aux stents nus dans des lésions sur des greffons de la veine saphène. Dans les 2 essais, un suivi angiographique était programmé entre 6 et 12 mois mais les critères cliniques évalués devaient être cliniquement documentés.

L'essai SOS Trial²⁶ mené dans 5 centres aux USA et Grèce a inclus exclusivement des hommes ayant des lésions de novo ou restenosées de greffons veineux (12% des patients traités pour deux greffons et 16 % traités pour des lésions restenosées de greffons). Le recul disponible était de 35 mois non prévu au protocole (seul le recul de 2 ans était prévu avec un suivi médian de 18 mois). Le critère de jugement principal était un critère angiographique à 1 an. Les critères de jugement secondaires étaient cliniques regroupant l'échec de revascularisation du vaisseau cible (associant décès cardiaques, IDM, revascularisation du vaisseau cible) ainsi que les thromboses de stent selon l'ARC¹¹. La diminution du risque d'échec de revascularisation du vaisseau cible était de 35% à 18 mois et de 66% à 35 mois avec TAXUS comparé aux stents nus (à 35 mois : 14 (34%) vs 28 (72%) ; $p=0,001$) ; la significativité était retrouvée avec les taux de revascularisation (pour le vaisseau cible à 35 mois 9 (22%) vs 19 (49%) ; $p<0,01$). A 35 mois, un cas de thrombose de stent certaine ou probable a été rapporté avec TAXUS comparé à 6 cas avec les stents nus (Tableau 5). La multiplicité des critères cliniques évalués et des temps de mesure rendent difficiles toutes conclusions. Par ailleurs, la représentativité de la population de l'étude est limitée compte tenu du petit effectif et de l'absence d'inclusion de femmes dans l'étude. En terme de validité interne, le caractère ouvert de l'essai expose à un biais de sélection (randomisation par enveloppe non imprévisible), de suivi et potentiellement de mesure (malgré l'adjudication des événements à l'aveugle par un comité indépendant).

¹⁸ Lee MS, Yang T, Kandzari DE, Tobis JM, Liao H, Mahmud E. Comparison by Meta-Analysis of Drug-Eluting Stents and Bare Metal Stents for Saphenous Vein Graft Intervention. *Am J Cardiol* 2010;105 (8): 1076-1082.

¹⁹ Brilakis ES, Saeed B, Banerjee S. Drug-eluting stents in saphenous vein graft interventions: a systematic review. *EuroInterv.* 2010;5(6):722-30.

²⁰ Joyal D, Filion KB, Eisenberg MJ. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in vein grafts: a meta-analysis. *Am Heart J* 2010;159(2):159-69.

²¹ Paradis JM, Béliste P, Joseph L, Bertrand O, DeLarochellière R, Déry JP *et al.* Drug-eluting or bare metal stents for the treatment of saphenous vein graft disease: a Bayesian meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(6):565-76.

²² Sanchez-Recalde A, Valero SJ, Moreno R, Barreales L, Lozano I, Galeote G *et al.* Safety and efficacy of drug-eluting stents versus bare-metal stents in saphenous vein grafts lesions: a meta-analysis. *EuroInterv.* 2010;6(1):149-60.

²³ Testa L, Agostoni P, Vermeersch P, Biondi-Zoccai G, Van Gaal W, Bhindi R *et al.* Drug eluting stents versus bare metal stents in the treatment of saphenous vein graft disease: a systematic review and meta-analysis. *EuroInterv.* 2010;6(4):527-36.

²⁴ Hakeem *et al.* Safety and Efficacy of Drug Eluting Stents Compared With Bare Metal Stents for Saphenous Vein Graft Interventions: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Trials and Observational Studies Comprising 7,994 Patients. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2011;77:343-355.

²⁵ Meier P, Brikalis E, Corti R, Knapp G, Shishehbor M, Gurm HS. Drug-Eluting versus Bare-Metal Stent for Treatment of Saphenous Vein Grafts: A Meta-Analysis.

PLoS ONE - www.plosone.org - 1 June 2010 - Volume 5 - Issue 6 - e11040. (consulté le 07 septembre 2011)

²⁶ Brilakis ES, Lichtenwalter C, Abdel-karim AR, de Lemos JA, Obel O, Addo T *et al.* Continued Benefit From Paclitaxel-Eluting Compared With Bare-Metal Stent Implantation in Saphenous Vein Graft Lesions During Long-Term Follow-Up of the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) Trial. *JACC Cardiovascular Interventions.* 2011; 4 (2) 176-182.

L'essai ISAR CABG²⁷ mené dans 4 centres allemands a inclus des patients ayant uniquement des lésions de novo de greffons veineux (plus de 90% de la population étudiée avait des lésions pluritronculaires et 7% des patients avaient eu en plus une angioplastie de l'artère native). Le critère de jugement principal était les événements cardiaques majeurs à 1 an (critère composite regroupant décès, infarctus du myocarde et revascularisation de la lésion cible). Les critères de jugement secondaires étaient séparément chacun des événements cardiaques majeurs évalués ainsi que la thrombose de stent définie selon l'ARC¹¹. Le groupe recevant des stents actifs n'était pas spécifique à TAXUS car étaient inclus des patients ayant reçu TAXUS, CYPHER et un stent au sirolimus avec polymère biodégradable (TAXUS représentant 33 % des stents actifs implantés). Néanmoins, une analyse par type de stent utilisé avait été prévue au protocole. Les résultats chez les 303 patients ayant reçu un stent actif montraient une diminution significative du risque d'événements cardiaques majeurs de 36% à 1 an (44 (15%) vs 68 (22%) ; p=0,02) avec une diminution de revascularisation de la lésion cible de 51% (19 (6,8%) vs 37 (13,1%) ; p=0,01) sans différence en terme de décès, d'IDM ou de thromboses de stent. Deux cas de thromboses certaines ou probables étaient rapportés dans chaque groupe (la durée minimale recommandée de la bithérapie antiplaquettaire dans l'essai étant de 6 mois). Les résultats par type de stent ne montraient pas d'effet classe du type de stent actif concernant le critère de jugement principal composite, la revascularisation de la lésion cible ainsi que les décès et IDM (critère composite à 1 an 14 (15%) avec TAXUS). (Tableau 5). Compte tenu de la multiplicité des comparaisons engendrées par ces bras multiples, un ajustement de la signification statistique aurait été nécessaire pour TAXUS. En terme de validité interne, le caractère ouvert de l'essai expose aux biais suivants : - de sélection en raison de la randomisation par enveloppe non imprévisible
- de suivi
- de mesure potentiellement malgré l'adjudication des événements à l'aveugle par un comité indépendant
- d'attrition en raison des 5% de perdus de vue à 1 an (288 vs 292).

Tableau 5 : Résultats des essais randomisés de supériorité SOS Trial et ISAR CABG comparant TAXUS aux stents nus dans la sténose de greffons veineux

Population étude	Caractéristiques	Durée	Critère de jugement principal (composite)	Thromboses stent certaines/probables
de l'essai SOS Trial 41 vs 39 patients Inclusion : ≥50% lésions de novo ou resténosées de greffons entre 2,25 et 4,0 mm Suivi angio à 12 mois : 80,5% vs 84,6%	Lésions resténosées: 16% vs 7% Nombre greffon/patient: 1,12±0,37 Age greffon : 11±6 vs 12±6 Longueur stent: 18±6 mm Diamètre stent: 3,1±0,35 mm	35 mois	Décès cardiaques, IDM, TVR : 14 (34%) vs 28 (72%) HR=0,34 [0,18-0,66] ; p=0,001	1 (2%) vs 6 (15%) ; p>0,05 Durée de la bithérapie recommandée : 1 an vs 1 mois après 2006
de l'essai ISAR CABG 303 (101 TAXUS) vs 307 patients Inclusion : ≥50% lésions de novo de greffons Suivi angio à 6-8 mois: 74% vs 70%	Tritronculaires : 95% vs 93% Lésions resténosées: 0% Nombre greffon/patient : 1,27±0,51 Age greffon : 13,4±5,6 vs 13,7±5,2 Taille greffons : 3,36±0,68 Longueur totale stentée : 26,8±15,4 mm	1 an	Décès, IDM, TLR : 44 (15%) vs 68 (22,1%) HR=0,64 [0,44-0,94] ; p=0,02	2 (0,7%) vs 2 (0,7%) ; p>0,05 Durée minimale recommandée de la bithérapie : 6 mois

TVR : revascularisation du vaisseau cible; TLR : revascularisation de la lésion cible; IDM : infarctus du myocarde

²⁷ Mehilli J, Pache J, Abdel-Wahab M, Schulz S, Byrne RA, Tiroch K *et al.* Drug eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions : a randomised controlled superiority trial. Lancet, 2011 publié en ligne le 28 août 2011 (consulté le 07 septembre 2011)

Analyse des registres en pratique clinique

Les seules données disponibles proviennent d'études prospectives non comparatives (un registre multicentrique américain de suivi avant et après commercialisation ARRIVE²⁸ et une étude dans un hôpital de Hong Kong PELOPS²⁹). Au total 542 patients issus d'analyse en sous groupe post hoc ont été traités pour une sténose de greffons veineux avec un recul maximum de 2 ans. Le taux d'évènements cardiaques majeurs était de l'ordre de 20% et celui de thromboses de stent de 4,7% jusqu'à 2 ans de suivi (Tableau 6).

Ces 2 registres fournissent des résultats exploratoires dans la sténose de greffons veineux en raison de leurs caractères observationnels.

Enfin, le registre multicentrique a montré que le « stenting » de greffons veineux est jusqu'à 2 ans, un facteur de risque indépendant et prédictif de survenue de décès, IDM et de thrombose de stent (risque de 1,5 à 2 fois plus élevé voire 3 fois pour les thromboses de stent après 1 an).

Tableau 6: Résultats des registres non comparatifs intéressant TAXUS dans la sténose de greffons veineux

Population étude	Caractéristiques	Durée	Critère composite	Thromboses stent certaines/probables
de ARRIVE 474 patients 578 lésions 524 vaisseaux Sans critères exclusion	Lésions resténosées: 11,6% Age greffon : NR Longueur lésion : 16,7±12,6 mm Diamètre greffon : 3,3 ±0,5 mm	2 ans	Décès cardiaques, IDM, TVR : 90/457 (19,9%)	4,7% 269/404 (66,6%) patients recevaient une bithérapie
de PELOPS 68 patients 90 lésions Non inclusion : SCA ST+, occlusion totale Suivi angiographique à 6 et 12 mois	Lésions de novo: 93% Lésion à cheval sur native : 13% Age greffon : 13±4 ans Longueur stentée : 35,8±27,0 mm Diamètre stents : 3,4±0,6	1 an	Décès, IDM, TVR : 10 (15%)	N=0 Durée de la bithérapie anti-plaquettaire NR

TVR : revascularisation du vaisseau cible; TLR : revascularisation de la lésion cible; IDM : infarctus du myocarde ; SCA ST+ : syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST

Dans le traitement de la sténose de greffons veineux, les données disponibles ne suffisent pas à démontrer l'intérêt de TAXUS ELEMENT.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

- la maladie coronarienne stable (ou angor stable),
- les syndromes coronaires aigus sans sus décalage du segment ST (anciennement angor instable),
- les syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale), anciennement appelés infarctus du myocarde.

²⁸ Brilakis ES, Lasala JM, Cox DA, Berger PB, Bowman TS *et al.* Outcomes after implantation of the TAXUS paclitaxel-eluting stent in saphenous vein graft lesions - Results from the ARRIVE (TAXUS peri-approval registry : a multicenter safety surveillance) program. JACC. 2010; 3 (7), 742-750.

²⁹ Jim MH, Ho HH, Ko LR, Yiu KH, Siu CW, Lau CPL *et al.* Paclitaxel-eluting stent long-term outcomes in percutaneous saphenous vein graft interventions (PELOPS) study. Am J Cardiol. 2009; 103: 199-202.

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic.³⁰ La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal.³⁰ Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale.³

- Les procédures de revascularisation :

- La thrombolyse :

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant un syndrome coronarien avec sus décalage du segment ST.

- L'angioplastie coronaire :

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- Le pontage aorto-coronarien :

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

o Maladie coronarienne stable (angor stable)

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal^{31,32}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée.^{31, 32}

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire³². L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

³⁰ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. www.has-sante.fr.

³¹ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. www.has-sante.fr.

³² ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal (2006) 27, 1341-1381.

o Syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007^{33,34} et de la société européenne de cardiologie³⁵.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST+ (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure).³³

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet.³³

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention.³³

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire).

SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST- (angor instable)

Quatre options thérapeutiques sont possibles : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions.^{34,36}

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou non et quel que soit le statut diabétique ou non ou l'état de la dysfonction ventriculaire.³⁶

³³ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. www.has-sante.fr.

³⁴ La stratégie de prise en charge dans cette pathologie est en constante évolution, les recommandations de la société européenne de cardiologie en 2008 recommandent un délai 1^{er} contact médical - inflation du ballon <120 minutes pour que l'angioplastie puisse être privilégiée (ESC 2008). De nouvelles recommandations sont en cours.

³⁵ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598-1660.

³⁶ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. JACC 2009 (53) :530-533

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation.³³

o Place des stents dans l'insuffisance coronarienne

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles.¹

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux des gammes CYPHER, ENDEAVOR, PROMUS, TAXUS et XIENCE ainsi que les stents BIOMATRIX/NOBORI, ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY. Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes CYPHER, PROMUS, TAXUS et XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale³⁷, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en première intention. En dehors de cette situation, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.
- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés en première intention.
- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs des gammes CYPHER, ENDEAVOR, PROMUS, TAXUS et XIENCE ainsi que les stents ENDEAVOR RESOLUTE et RESOLUTE INTEGRITY sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.
- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents CYPHER et TAXUS sont recommandés.

Dans les autres situations notamment les sténoses des greffons veineux, les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique sont utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

³⁷ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

Au vu des données fournies, la Commission recommande :

-la levée de l'exclusion concernant la sténose du tronc commun gauche non protégé . Cette dernière fait partie des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire.

-le maintien de l'exclusion concernant la sténose de greffons veineux.

Au final, les indications retenues pour le stent TAXUS ELEMENT sont les suivantes:

-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- **Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).**
- **Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.**
- **Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX).**
- **Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions).**

Sont exclus les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes. Sont également exclues les lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée.

La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions de novo ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital. Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français³⁸ menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.

- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans³⁹. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

2.3 Impact

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou plurifonculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé de paclitaxel TAXUS ELEMENT présente un intérêt pour la santé publique.

Au total, la Commission considère que le Service Attendu de TAXUS ELEMENT est :

Dans la sténose du tronc commun gauche non protégé : -suffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale

Dans la sténose de greffons veineux : -insuffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

Sont prises en charge les références suivantes :

		Longueur (mm)							
		8	12	16	20	24	28	32	38
Diamètre (mm)	2,25	H7493902508220	H7493902512220	H7493902516220	H7493902520220	H7493902524220	H7493902528220	H7493902532220	-
	2,50	H7493902508250	H7493902512250	H7493902516250	H7493902520250	H7493902524250	H7493902528250	H7493902532250	H7493902538250
	2,75	H7493902508270	H7493902512270	H7493902516270	H7493902520270	H7493902524270	H7493902528270	H7493902532270	H7493902538270
	3,00	H7493902508300	H7493902512300	H7493902516300	H7493902520300	H7493902524300	H7493902528300	H7493902532300	H7493902538300
	3,50	H7493902508350	H7493902512350	H7493902516350	H7493902520350	H7493902524350	H7493902528350	H7493902532350	H7493902538350
	4,00	H7493902508400	H7493902512400	H7493902516400	H7493902520400	H7493902524400	H7493902528400	H7493902532400	H7493902538400
	4,50	-	H7493902512450	H7493902516450	H7493902520450	H7493902524450	H7493902528450	H7493902532450	-
	5,00	-	H7493902512500	H7493902516500	H7493902520500	H7493902524500	H7493902528500	H7493902532500	-

³⁸ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

³⁹ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum). Dans les lésions pluritrunculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient.

La durée minimale de la bithérapie antiplaquettaire recommandée est de 12 mois. En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées :

- Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois),
- Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée),
- En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient).

Amélioration du Service Attendu

Au vu des données disponibles pour le traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions), la Commission s'est prononcée pour un partage d'ASA de niveau IV avec les stents de la gamme CYPHER par rapport au pontage aorto-coronaire à risque élevé.

En cas de contre-indication au pontage aorto-coronaire, la commission s'est prononcée pour une ASA de niveau III en l'absence d'alternatives.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Le stent TAXUS ELEMENT doit faire l'objet du suivi préconisé précédemment par la Commission pour les stents de la gamme TAXUS.

Actualisation des données disponibles (notamment les résultats à 5 ans de l'essai SYNTAX) conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations⁴⁰ avec communication annuelle des résultats.

Durée d'inscription proposée : Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle de la gamme TAXUS (01/01/2015)

⁴⁰ HAS. Guide pour le dossier de demande d'inscription, de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription d'un produit inscrit sous nom de marque sur la liste prévue à l'article L. 165-1, par la Commission d'évaluation des Produits et Prestations. 2006. < http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_fabricants_CEPP_2006.pdf > [consulté le 29-06-2011]

Population cible

L'évaluation de la population cible, selon les experts, est fondée sur une estimation chiffrée du nombre de nouveaux cas susceptibles de bénéficier d'un stent actif à partir des éléments suivants :

- l'incidence de l'insuffisance coronarienne,
- les indications et contre-indications des stents actifs,
- les éventuels critères de sélection des patients.

Les données d'incidence sont suffisamment documentées pour les syndromes coronaires aigus au travers de registres de bonne qualité (incidence estimée entre 80 et 100 000 nouveaux cas par an). Néanmoins, il est difficile de procéder à l'estimation de la population cible à partir des données épidémiologiques françaises car l'incidence des autres composantes de la maladie coronarienne (angor stable et instable) est mal connue en l'absence de registres prospectifs exhaustifs et continus.

Il n'existe pas de données permettant de chiffrer avec exactitude le nombre de patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un stent à libération de principe actif dans la sténose du tronc commun gauche non protégé.

Selon le rapport HAS de 2009¹, 2% des cas d'angioplastie concerneraient des patients ayant une sténose du tronc commun gauche non protégé ou une occlusion coronaire totale et qui sont susceptibles de recevoir un stent actif. Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 120 000 cas par an, moins de 3 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans la sténose du tronc commun gauche non protégé.

Ces cas s'ajoutent à la population cible initiale de patients à haut risque de resténose représentant 66 000 patients par an.

La population cible susceptible de recevoir un stent TAXUS ELEMENT est estimée à 69 000 patients par an.

ANNEXE

STENOSE du TRONC COMMUN GAUCHE non PROTEGE

Références	Etude SYNTAX (Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) Suivi à 3 ans Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR <i>et al.</i> Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. European Heart Journal Advance Access published June 22, 2011 (consulté le 07 septembre 2011). Analyse du sous groupe prévue au protocole Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Outcomes in Patients With De Novo Left Main Disease Treated With Either Percutaneous Coronary Intervention Using Paclitaxel-Eluting Stents or Coronary Artery Bypass Graft Treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) Trial. Circulation 2010;121:2645-2653. Essai princeps Serruys PW, Morice MC, Kappetein P, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. NEJM 2009; 360 (10): 961-972.
Type de l'étude	Essai multicentrique contrôlé randomisé de non-infériorité
Date et durée de l'étude	Recrutement mars 2005 et avril 2007 Suivi prévu par le protocole : 5 ans
Objectif de l'étude	Evaluer la stratégie de revascularisation optimale chez des patients ayant des lésions pluritrunculaires non traitées ou une maladie du tronc commun gauche.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Les patients inclus dans cette étude devaient avoir des lésions de novo (diamètre>1,5mm), une sténose du vaisseau cible ≥50% avec un angor stable ou instable ou des douleurs de poitrine atypique (en l'absence de symptômes, nécessité de preuve clinique d'ischémie myocardique). Les patients ont été évalués par une équipe locale regroupant chirurgien cardiaque et cardiologue interventionnel pour déterminer la revascularisation optimale. Les patients devaient avoir donné leur consentement écrit. <u>Critères de non-inclusion</u> Les critères de non-inclusion étaient un antécédent d'angioplastie ou de pontage, un syndrome coronarien aigu ou la nécessité d'une chirurgie cardiaque concomitante. Les patients non éligibles à l'une des techniques après examen par l'équipe locale (parce qu'ils présentaient une contre-indication à l'une des 2 techniques) ont été recrutés dans un registre en parallèle de l'essai
Cadre et lieu de l'étude	85 centres dans 17 pays (Europe, USA)
Produits étudiés	Stent enrobé de paclitaxel (TAXUS Express) vs pontage
Critère de jugement principal	Critère composite regroupant les décès, les accidents cérébrovasculaires, les infarctus du myocarde et les nouvelles revascularisations à 1 an
Critères de jugement secondaires	- Décès toutes causes - Accidents cérébrovasculaires AVC - Infarctus du myocarde IDM - Revascularisation du vaisseau cible - Thrombose de stent selon la définition ARC ou occlusion du greffons selon l'intervention - Critère composite à 1 et 6 mois, à 3 et 5 ans
Taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaire : 1 800 patients avec une marge de non-infériorité de 5% (900 patients dans chacun des bras) pour atteindre une puissance de 96% et un risque alpha de 0,05. <u>Hypothèse sur le critère composite à 1 an</u>: seuil de non infériorité 6,6% pour TAXUS (5% dans les lésions pluritrunculaires et 9% dans le tronc commun)
Méthode de randomisation	Renseignée : randomisation par système vocal interactif. Stratification selon la présence d'un tronc commun et le diabète Randomisation avec un ratio 1 :1
Méthode d'analyse des résultats	Caractéristiques descriptives exprimées en pourcentage ou moyenne ± écart-type. Comparaison des variables quantitatives par test de Fisher Comparaison des variables qualitatives par test du Chi² Seuil de significativité fixé à 5% Analyse en intention de traiter Estimation de la survenue d'incident au cours du temps par les courbes de Kaplan Meier. Comparaison par régression multivariée. Utilisation d'un score pour la complexité de la lésion (score SYNTAX faible ≤22, intermédiaire entre 22 et 32, élevé ≥33) Analyses en sous groupes prévues au protocole testé sous réserve d'une démonstration de non-infériorité: tronc commun, pluritrunculaires, diabète, sexe, âge, IVA proximale, stenting long (>100mm), lésions de bifurcation/trifurcation.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	1 800 patients randomisés - 903 patients dans le groupe TAXUS Express - 897 patients dans le groupe pontage Sur les 4 337 évalués pour l'éligibilité de l'essai, 1 262 n'étaient pas éligibles ou ont refusé de participer. A 1 an, 7 vs 40 ont été retirés de l'essai et 4 vs 8 ont été perdus de vue. Au total, 891 (99,7%) vs 849 (94,6%) des patients ont été évalués à 1 an.

	Entre 1 et 3 ans, 9 vs 45 ont retiré leur consentement ; 6 vs 13 n'ont pas eu de visite clinique à 3 ans et 3 vs 12 ont été perdus de vue. Au total, 885 (98%) vs 827 (92%) des patients ont été évalués à 3 ans.			
Durée de suivi	Suivi des patients jusqu'à 5 ans prévu par le protocole. Données disponibles et publiées à 3 ans de suivi Suivi clinique : 1, 3 et 4 ans par téléphone et/ou visite clinique			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques cliniques et lésionnelles			
		TAXUS	Pontage	
		N=903	N=897	
	Age (ans) - moy	65,2±9,7	65,0±9,8	NS
	Homme - %	76,4	78,9	NS
	Diabète- %	25,6	24,6	NS
	Antécédent d'infarctus du myocarde- %	31,9	33,8	NS
	Antécédent d'accident vasculaire cérébral- %	3,9	4,8	NS
	Angor stable- %	56,9	57,2	NS
	Angor instable- %	28,9	28,0	NS
	Euroscore - moy	3,8±2,6	3,8 ±2,7	NS
	Score SYNTAX- moy	28,4±11,5	29,1±11,4	NS
	Nombre de lésions/patient -moy	4,3± 1,8	4,4± 1,8	NS
	Nombre de greffon/patient - moy	NA	2,8± 0,7	NA
	Au moins un greffon artériel utilisé - %	NA	93,7	NA
	Nombre de stents implantés-moy	4,6± 2,3	NA	NA
	Longueur totale stentée - moy (mm) [min-max]	86,1±47,9 [8-324]	NA	NA
	Stent >100 mm -n,%	291/877 (33,2)	NA	NA
	Atteinte du tronc commun -n,%	357 (39,5)	348 (38,8)	NS
	Isolée -%	11,8	14,1	
	+ 1 vaisseau -%	18,8	20,4	
	+ 2 vaisseaux -%	31,4	30,5	
	+ 3 vaisseaux -%	38,1	35,1	
	localisation ostiale seulement- %	24,7	22,1	
	localisation médiale seulement -%	17,0	13,7	
	localisation distale seulement -%	52,3	56,0	
	localisations ostiale et distale -%	6,0	8,1	
	Occlusion totale- %	24,2	22,2	NS
	Bifurcation - %	72,4	73,3	NS
	Suite à l'intervention → Acide acétylsalicylique à vie et clopidogrel (75 mg/j) pour une durée de 6 mois			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	1 an			
		TAXUS	Pontage	Risque relatif et/ou Différence absolue
	Critère composite : décès, AVC, IDM, revascularisation			
	POPULATION TOTALE	159/891 (17,8%)	105/849 (12,4%)	5,5% valeur haute de l'IC [95%]=8,6%, p non inf NS
	SOUS GROUPE TRONC COMMUN	56/355 (15,8%)	46/336 (13,7%)	1,44 [1,15-1,81], p=0,002
	Lésion isolée	3/42 (7,1%)	4/47 (8,5%)	2,1% [-3,2 ; 7,4], NS
	+ 1 vaisseau	5/67 (7,5%)	9/68 (13,2%)	-1,4% [-14,8 ; 11,9], NS
	+ 2 vaisseaux	22/111 (19,8%)	15/104 (14,4%)	-5,8% [-16,0 ; 4,40], NS
	+ 3 vaisseaux	26/135 (19,3%)	18/117 (15,4%)	5,4% [-4,6 ; 15,4], NS
				3,9% [-5,5 ; 13,2], NS
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	3 ans			
		TAXUS	Pontage	
	Critère composite : décès, AVC, IDM, revascularisation			
	POPULATION TOTALE (N=1 712)	28,0%	20,2%	p<0,001
	SOUS GROUPE TRONC COMMUN (N= 691)	26,8%	22,3%	NS

	POPULATION TOTALE		TAXUS	Pontage	Risque relatif et/ou p
			N=903	N=897	
Décès //IDM/AVC	<i>1 an</i>		68/891 (7,6%)	65/849 (7,7%)	1,00 [0,72-1,38], NS
	<i>3 ans</i>		14,1%	12,0%	NS
Décès toutes causes	<i>1 an</i>		39/891 (4,4%)	30/849 (3,5%)	1,24 [0,78-1,98], NS
	<i>3 ans</i>		8,6%	6,7%	NS
IDM	<i>1 an</i>		43/891 (4,8%)	28/849 (3,3%)	1,46 [0,92-2,33], NS
	<i>3 ans</i>		7,1%	3,6%	p=0,002
AVC	<i>1 an</i>		5/891 (0,6%)	19/849 (2,2%)	0,25 [0,09-0,67], p=0,003
	<i>3 ans</i>		2,0%	3,4%	NS
Revascularisation	<i>1 an</i>		120/891 (13,5%)	50/849 (5,9%)	2,29 [1,67-3,14], p<0,001
	<i>3 ans</i>		21%	11%	p<0,001
Thromboses stent (per protocole) ou Occlusion du greffon	<i>1 an</i>		28/848 (3,3%)	27/784 (3,4%)	0,96 [0,57-1,62], NS
	<i>3 ans</i>		36 (4,1%)	26 (3,2%)	NR
SOUS GROUPE TRONC COMMUN			TAXUS	Pontage	Différence absolue et/ou p
			N=357	N=348	
Décès //IDM/AVC	<i>1 an</i>		25/355 (7,0%)	31/336 (9,2%)	-2,2% [-6,3 ;1,9], NS
	<i>3 ans</i>		13,0%	14,3%	NS
Décès toutes causes	<i>1 an</i>		4,2%	4,4%	-0,2% [-3,2 ; -2,8], NS
	<i>3 ans</i>		7,3%	8,4%	NS
IDM	<i>1 an</i>		4,3%	4,1%	0,2% [-2,8 ;3,2], NS
	<i>3 ans</i>		6,9%	4,1%	NS
AVC	<i>1 an</i>		0,3%	2,7%	-2,4%[-4,3 ; -0,5], p=0,009
	<i>3 ans</i>		1,2%	4,0%	p=0,02
Revascularisation	<i>1 an</i>		42/355 (11,8%)	22/336 (6,5%)	5,3% [1,0 ;9,6], p=0,02
	<i>3 ans</i>		20,0%	11,7%	p=0,004
Thromboses stent certaines/probables ou Occlusion du greffon	<i>1 an</i>		4,2%	3,7%	NR
	<i>3 ans</i>		NR	NR	NR
Commentaires méthodologiques	– Essai de non-infériorité – Analyse en sous groupe exploratoire en raison de l'absence de démonstration de la non-infériorité sur la population totale, de l'absence de mesure d'ajustement pour limiter l'inflation du risque α – Données analysées chez 891 vs 849 patients à 1 an et chez 885 vs 827 patients à 3 ans				

Références	Etude ISAR Left MAIN (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for Unprotected Coronary Left Main Stenosis) Essai princeps Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskina O, Iijima R, Schulz S, <i>et al.</i> Paclitaxel- Versus Sirolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol 2009 ; 53(19) : 1760-1768.
Type de l'étude	Essai multicentrique contrôlé randomisé en ouvert de non -infériorité
Date et durée de l'étude	Recrutement juillet 2005 et juin 2007 Suivi à 1 an prévu par le protocole
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité de stent au paclitaxel et stent au sirolimus dans le traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé éligible à l'angioplastie.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Les patients inclus dans cette étude devaient être âgés de plus de 18 ans et avoir des symptômes d'ischémie ou de preuve d'ischémie myocardique, ≥50% sténose dans des lésions de novo située sur le tronc commun gauche. Les patients devaient avoir donné leur consentement écrit. <u>Critères de non-inclusion</u> Les critères de non-inclusion étaient le syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST <48h, le choc cardiogénique, la resténose intra-stent, un antécédent de pontage, maladie dont la durée de vie prévisible <1 an ou causant une mauvaise compliance, tronc commun de diamètre >4,5 mm, chirurgie programmée nécessitant l'interruption du antiagrégant plaquettaire 6 mois après l'inclusion, l'intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, au composant du stent, la grossesse. Les patients ont été informés que le pontage était le traitement de référence seuls sont qui ne souhaitaient pas le pontage ou ceux pour lesquels le pontage n'était pas approprié ont été éligibles pour l'essai.
Cadre et lieu de l'étude	2 centres en Allemagne
Produits étudiés	stent enrobé de paclitaxel (TAXUS) vs stent enrobé de sirolimus (CYPHER) Taille de diamètre de stent disponible CYPHER : de 2,25 mm à 3,00 mm TAXUS : de 2,25 mm à 5,00mm
Critère de jugement principal	Evènement cardiaque majeur MACE regroupant décès toutes causes, infarctus du myocarde et revascularisation de la lésion cible à 1 an
Critère de jugement secondaire	– Resténose angiographique binaire
Taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaire : 302 patients par bras pour atteindre une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05. <u>Hypothèse sur le critère composite à 1 an</u> : 20,0 % dans le groupe CYPHER, seuil de non infériorité 8% pour TAXUS
Méthode de randomisation	Renseignée : randomisation par séquençage généré par ordinateur. L'information concernant le type de stent était dans une enveloppe scellée. Randomisation avec un ratio 1 :1 :1
Méthode d'analyse des résultats	Caractéristiques descriptives exprimées en pourcentage ou moyenne ± écart-type. Comparaison des variables catégorielles par test de Fisher ou du Chi2 Comparaison des variables continues par test de student Estimation de la survenue d'incident au cours du temps par les courbes de Kaplan Meier, différence entre les groupes par test du Log Rank Seuil de significativité fixé à 5% Puissance 80% Analyse en intention de traiter Analyses en sous groupes prévues au protocole : diabète, risque chirurgical (haut risque=Euroscore≥6)
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	607 patients randomisés – 302 patients dans le groupe TAXUS, 257 (85,1%) ont eu un suivi angiographique – 305 patients dans le groupe CYPHER, 273 (89,5%) ont eu un suivi angiographique Sur les 694 patients éligibles 4 ont refusé une revascularisation et 83 ont eu un pontage. A 1 an, il n'y a pas de perdus de vue.
Durée de suivi	Suivi des patients jusqu'à 1 an prévu par le protocole, résultats fournis à 2 ans Suivi clinique : 1 et 12 mois par téléphone ou visite clinique Suivi angiographique programmé : à 6 et 9 mois

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques cliniques			
		TAXUS N=302	CYPHER N=305	
	Age (ans) - moy	68,8±10,1	69,3±9,34	NS
	Femme – n,%	77 (25)	62 (20)	NS
	Diabète – n,%	90 (30)	86 (28)	NS
	Antécédent d'infarctus du myocarde – n,%	77 (25)	84 (28)	NS
	Antécédent d'intervention percutanée – n,%	139 (46)	153 (50)	NS
	Syndrome coronarien aigu – n,%	132 (44)	121 (40)	NS
	Euroscore - moy	4,7 ± 3,4	4,4 ± 3,2	NS
	Caractéristiques lésionnelles			
Résultats inhérents au critère de jugement principal		TAXUS N=302	CYPHER N=305	
	Diamètre du vaisseau du tronc commun – moy (mm)	3,83 ± 0,56	3,78 ± 0,55	NS
	Tritronculaire – n,%	213 (71)	225 (74)	NS
	Localisation de la lésion sur le tronc commun – n,%			NS
	Ostiale	37 (12)	33 (11)	
	Médium	74 (25)	79 (24)	
	Distale	191 (63)	193 (63)	
	Suite à l'intervention → Acide acétylsalicylique à vie (200 mg/j) et clopidogrel (75 mg/j) selon les recommandations du médecin			
	1 an	TAXUS N=302	CYPHER N=305	
	Critère composite : décès, IDM, revascularisation lésion cible	41 (13,6%)	48 (15,8%)	0,85 [0,56-1,28] Valeur haute de l'IC [95%]=2,7%, p non infériorité <0,001
Résultats inhérents aux autres critères de jugement rapportés	2 ans	TAXUS N=302	CYPHER N=305	
	Critère composite : décès, IDM, revascularisation lésion cible	59 (21,3%)	60 (20,6%)	0,98[0,70-1,44]
	1 an	TAXUS N=302	CYPHER N=305	
	Décès toutes causes	15 (5,0%)	20 (6,6%)	0,74 [0,38-1,45]
	IDM	15 (5,0%)	14 (4,6%)	1,08 [0,52-2,24]
	Revascularisation de la lésion cible	19 (6,5%)	23 (7,8%)	0,81 [0,44-1,47]
	Pontage	3 (1,0%)	2 (0,7%)	1,48 [0,25-8,78]
	Nouvelle angioplastie	16 (5,5%)	23 (7,8%)	0,67 [0,36-1,27]
	AVC	5 (1,7%)	3 (1,0%)	1,67 [0,40-6,90]
	Thromboses de stent certaines	1 (0,3%)	3 (1,0%)	NS
	2 ans	TAXUS N=302	CYPHER N=305	
	Décès toutes causes	28 (10,4%)	25 (8,7%)	1,14 [0,66-1,95]
	IDM	16(5,4%)	14 (4,6%)	1,15 [0,56-2,36]
	Revascularisation de la lésion cible	25 (9,2%)	30 (10,7%)	0,82 [0,48-1,40]
	Pontage	3 (1,0%)	3 (1,0%)	1,00 [0,20-4,97]
	Nouvelle angioplastie	22 (8,2%)	30 (10,7%)	0,68 [0,36-1,27]
	AVC	6 (2,1%)	4 (1,5%)	1,52 [0,43-5,34]
Commentaires méthodologiques	– Essai non mentionné comme un essai de non-infériorité dans le registre d'essais cliniques, test de non-infériorité à postériori ?			
	– Limite de non-infériorité (8% en différence de risque) non justifiée, le comparateur n'est pas le traitement de référence et qui conduit à accepter comme « non-inférieur » une augmentation de 50% de la fréquence des MACE compte tenu du taux avec CYPHER (15,8%)			
	– Essai en ouvert avec événements non cliniquement documentés et suivi angiographique entre 6 et 9 mois			

STENOSE de GREFFONS VEINEUX

Références	Etude SOS TRIAL (Stenting Of Saphenous Vein Grafts Trial)
	Essai princeps Brilakis ES, Lichtenwalter C, Abdel-karim AR, de Lemos JA, Obel O, Addo T et al. Randomized Controlled Trial of a Paclitaxel-Eluting Stent Versus a Similar Bare-Metal Stent in Saphenous Vein Graft Lesions. The SOS (Stenting Of Saphenous Vein Grafts) Trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2009, 53, (11), 919-928. Suivi à 3 ans Brilakis ES, Lichtenwalter C, Abdel-karim AR, de Lemos JA, Obel O, Addo T et al. Continued Benefit From Paclitaxel-Eluting Compared With Bare-Metal Stent Implantation in Saphenous Vein Graft Lesions During Long-Term Follow-Up of the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) Trial. <i>JACC Cardiovascular Interventions</i>. 2011; 4 (2) 176-182.
Type de l'étude	Essai multicentrique contrôlé randomisé en ouvert de supériorité
Date et durée de l'étude	Recrutement entre 2005 et 2007 Suivi à 2 ans prévu au protocole
Objectif de l'étude	Comparer les critères cliniques et angiographiques après implantation d'un stent au paclitaxel <i>versus</i> un stent nu dans les lésions de greffons veineux
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Les patients inclus dans cette étude devaient être âgés de plus de 18 ans, avoir ≥50% de lésions de novo ou resténosées situées dans un greffon veineux de diamètre compris entre 2,5 et 4,0 mm et être éligibles à une angioplastie . Les patients devaient être volontaires pour un suivi angiographique et clinique.
	<u>Critères de non-inclusion</u> Les critères de non-inclusion étaient un antécédent de brachythérapie du vaisseau cible, une fraction d'éjection ventriculaire <25%, une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, au composant du stent, l'utilisation de paclitaxel avant inclusion dans l'étude, une maladie dont la durée de vie prévisible <1 an ou causant une mauvaise compliance, et une grossesse.
Cadre et lieu de l'étude	5 centres dans 2 pays (USA et Grèce).
Produits étudiés	stent enrobé de paclitaxel (TAXUS) vs stents nus (plateforme Express2) Taille de diamètre de stent disponible : non renseigné
Critère de jugement principal	Resténose angiographique binaire de la lésion définie par la sténose de plus de 50% du diamètre luminal minimum dans le greffon veineux à 1 an
Critères de jugement secondaires	– Décès – Infarctus du myocarde IDM – Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée – Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée – Echec de revascularisation du vaisseau cible regroupant décès cardiaque, IDM, revascularisation du vaisseau cible – Critère composite regroupant décès cardiaque, IDM attribué au vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible – Evènements cardiaques majeurs regroupant décès, IDM, toutes revascularisations – Evènements cérébrovasculaires – Thromboses de stent selon la définition standardisée de l' »Academic Research Consortium »)
Taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaire : 40 patients par bras pour atteindre une puissance de 80%, un risque alpha de 0,05 et pour compenser les échecs de procédures et les perdus de vue. <u>Hypothèse sur le critère angiographique à 1 an</u> : réduction de 66% avec TAXUS
Méthode de randomisation	Renseignée : randomisation par séquençage par bloc de 4 à 8 au moyen d'enveloppes scellées numérotées. Stratification selon le centre Randomisation avec un ratio 1 :1
Méthode d'analyse des résultats	Caractéristiques descriptives exprimées en pourcentage ou moyenne ± écart-type. Comparaison des variables continues par test de Student ou test de Wilcoxon Comparaison des variables discrètes par test du Chi2 ou test de Fischer Estimation de la survenue d'incident au cours du temps par les courbes de Kaplan Meier, différence entre les groupes par test du Log Rank et modèle de Cox pour le calcul des Hazard Ratio. Seuil de significativité fixé à 5% Analyse en intention de traiter
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	80 patients randomisés (112 lésions) – 41 patients (57 lésions sur 45 greffons) dans le groupe TAXUS, 33 (43 lésions) ont eu un suivi angiographique (4 décès ; 3 refus et 1 pontage en urgence) – 39 patients (55 lésions sur 43 greffons) dans le groupe stents nus, 33 (47 lésions) ont eu un suivi angiographique (1 décès et 5 refus) A 1 an, il n'y a pas de perdus de vue.
Durée de suivi	Suivi des patients jusqu' à 2 ans Suivi clinique : 1,6, 12 et 24 mois par visite clinique (résultats rapportés sur le médiane de suivi) Suivi angiographique programmé : à 12 mois

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques cliniques			
		TAXUS N=41	Stents nus N=39	
	Age (ans) -moy	66±9	67±9	NS
	Homme – n,%	41 (100)	39 (100)	NS
	Diabète – n,%	18 (44)	17 (44)	NS
	Antécédent d'infarctus du myocarde – n,%	23 (56)	23 (59)	NS
	Angor stable – n,%	12 (29)	13 (33)	NS
	Angor instable – n,%	16 (39)	14 (36)	NS
	Syndrome coronarien aigu sans sus décalage du segment ST - n,%	10 (24)	8 (21)	NS
	Age du greffon veineux (ans) - moy	11±6	12±6	NS
	Caractéristiques lésionnelles			
		TAXUS N=41	Stents nus N=39	
	Nombre de greffons traités par patient – n,%	1,12±0,33	1,15±0,37	NS
	1 vaisseau	36 (88)	33 (85)	NS
	2 vaisseaux	5 (12)	6 (15)	NS
	Coronaire concernée -n,%			NS
	Interventriculaire antérieure proximale/diagonale	12 (27)	13 (30)	
	Gauche circonflexe/obstruction marginale	20 (44)	13 (30)	
	Droite/postérieure descendante	13 (29)	17 (40)	
	Nombre de lésions traitées par patient –n,%	1,39±0,70	1,41±0,64	NS
	Nombre de lésions traitées dans chaque greffon –n,%	1,27±0,50	1,28±0,50	NS
	1	34 (76)	32 (74)	NS
	2	10 (22)	10 (23)	NS
	3	1 (2)	1 (2)	NS
	Localisation de la lésion sur le greffons veineux- n,%			NS
	anastomose aortique	15 (26)	15 (27)	
	anastomose coronaire	4 (7)	4 (7)	
	proximale	16 (28)	11 (20)	
	médiale	17 (30)	18 (33)	
	distale	5 (9)	7 (13)	
	Lésions resténosées – n,%	9 (16)	7 (7)	NS
	Longueur stent –moy (mm)	18±6	18±6	NS
	Diamètre stent – moy (mm)	3,14±0,35	3,17±0,42	NS
	Longueur totale de stent par lésions – moy (mm)	20±10	21±9	NS
	Utilisation de dispositif de protection embolique – n,%	29 (51)	31 (56)	NS
Suite à l'intervention → Acide acétylsalicylique à vie (325 mg/j) et clopidogrel pour une durée minimale de 6 mois avec TAXUS et d'1 mois avec les stents nus. Après 2006, durée recommandée prolongée jusqu'à 1 an avec les stents actifs. A 12 et 24 mois : nombre de patients avec anti-agrégant plaquettaire 28/34 vs 23/31 et 7/12 vs 6/12 respectivement				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	1 an	TAXUS N=33	Stents nus N=33	
	Resténose binaire angiographique	43 lésions	47 lésions	
		4 (9%)	24 (51%)	0,18 [0,07-0,48] p<0,0001
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Suivi médian : 18 mois prévu au protocole	TAXUS N=41	Stents nus N=39	
	Décès toutes causes	5 (12)	2 (5%)	1,56 [0,72-4,11] NS
	IDM	6 (15%)	12 (31%)	0,67 [0,40-1,08] NS
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	2 (5%)	11 (28%)	0,38 [0,15-0,74] p=0,003
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	6 (15%)	12 (31%)	0,66 [0,39-1,05] p=0,03
	Revascularisation tous types	8 (20%)	16 (41%)	0,59 [0,37-0,91] p=0,02
	Echec de revascularisation du vaisseau cible	9 (22%)	18 (46%)	0,65 [0,42-0,96] p=0,03
	Thromboses de stent certaines ou probables	1 (2%)	5 (13%)	0,42 [0,10-1,05] p=0,07

	<i>Suivi médian : 35 mois non prévu au protocole</i>			
		TAXUS N=41	Stents nus N=39	
	Décès toutes causes	10 (24%)	5 (13%)	2,04 [0,70-6,00] NS
	Décès cardiaques	3 (7%)	5 (13%)	0,62 [0,15-2,60]
	IDM	7 (17%)	18 (46%)	0,32 [0,13-0,76] p=0,01
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	4 (10%)	16 (41%)	0,20 [0,07-0,60] p=0,004
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	9 (22%)	19 (49%)	0,41 [0,19-0,90] p=0,003
	Revascularisation tous types	10 (24%)	24 (62%)	0,32 [0,15-0,67] p=0,003
	Echec de revascularisation du vaisseau cible	14 (34%)	28 (72%)	0,34 [0,18-0,66] p=0,001
	Thromboses de stent certaines ou probables	1 (2%)	6 (15%)	0,15 [0,02-1,26] NS
Commentaires méthodologiques	– Existence d'un biais de sélection (essai en ouvert et randomisation non imprévisible par enveloppe) – Existence d'un biais de suivi (en raison du caractère ouvert) et potentiellement de mesure malgré l'aveugle du comité indépendant d'adjudication des événements. Le risque des biais est majoré après 1 an de suivi (suivi non prévu au protocole) – Critère de jugement principal intermédiaire (angiographique), multiplicité des critères cliniques secondaires et des temps de mesure augmentant ainsi le risque d'inflation du risque α – Représentativité limitée (aucune femme incluse dans l'essai et petit effectif)			

Références	Etude ISAR CABG (Is Drug Eluting Stenting Associated with Improved Results in Coronary Artery Bypass Grafts?) Essai princeps Mehilli J , Pache J, Abdel-Wahab M, Schulz S, Byrne RA, Tiroch K <i>et al.</i> Drug eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions : a randomised controlled superiority trial. <i>Lancet</i> , 2011 publié en ligne le 28 août 2011 (consulté le 07 septembre 2011).
Type de l'étude	Essai multicentrique contrôlé randomisé en ouvert de supériorité
Date et durée de l'étude	Recrutement entre novembre 2007 et février 2010 Suivi à 1 an prévu au protocole
Objectif de l'étude	Comparer les stents actifs aux stents nus dans les lésions <i>de novo</i> de greffons veineux
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Les patients inclus dans cette étude devaient être âgés de plus de 18 ans et avoir des symptômes d'ischémie ou de preuve d'ischémie myocardique, avoir $\geq 50\%$ sténose dans des lésions <i>de novo</i> situées dans un greffon veineux. Les patients devaient avoir donné leur consentement écrit. <u>Critères de non-inclusion</u> Les critères de non-inclusion étaient un choc cardiogénique, une maladie dont la durée de vie prévisible < 1 an ou causant une mauvaise compliance, une intolérance au paclitaxel ou sirolimus, impossibilité de prendre le clopidogrel pendant au moins 6 mois, une grossesse, et une inclusion dans une autre essai
Cadre et lieu de l'étude	4 centres en Allemagne
Produits étudiés	stent enrobé de paclitaxel (TAXUS), stent enrobé de sirolimus (CYPHER et avec polymère biodégradable) vs stents nus Taille de diamètre de stent disponible : non renseigné Implantation du même stent après randomisation dans les lésions multiples, utilisation de plus d'un stent par lésion autorisée
Critère de jugement principal	Critère composite regroupant décès, infarctus du myocarde et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée à 1 an (dans au moins une lésion chez les patients avec lésions multiples)
Critères de jugement secondaires	– Décès toutes causes – Infarctus du myocarde – Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée – Thrombose de stent selon la définition ARC
Taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaire : 600 patients au total pour atteindre une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05. <u>Hypothèse sur le critère composite à 1 an</u> : 30,0 % dans le groupe stents nus ; réduction du risque de 33% dans le groupe stents actifs
Méthode de randomisation	Renseignée : randomisation par séquençage généré par ordinateur. L'information concernant le type de stent était dans une enveloppe scellée. Randomisation avec un ratio 3 :1 :1 :1
Méthode d'analyse des résultats	Caractéristiques descriptives exprimées en pourcentage ou moyenne $\pm$ écart-type. Comparaison des variables liées au patient par test de Fisher ou du Chi2 ou par test de Student Comparaison des variables liées aux lésions par distribution non normale pour prendre en compte la corrélation intra patient dans les lésions multiples Estimation de la survenue d'incident au cours du temps par les courbes de Kaplan Meier et les modèles de Cox (Hazard Ratio) stratifié selon les centres. Seuil de significativité fixé à 5% Puissance 80% Analyse en intention de traiter Analyses en sous groupes prévues au protocole : âge, sexe, diabète, âge du greffon veineux, score de dégradation, type de stents
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	610 patients randomisés – 303 patients (386 lésions) dans le groupe stents actifs (TAXUS : 101, stent au sirolimus : 202), 224 (74%) ont eu un suivi angiographique – 307 patients (385 lésions) dans le groupe stents nus, 214 (70%) ont eu un suivi angiographique Sur les 761 patients éligibles 66 ont refusé de participer, 59 avaient un carcinome et 26 un choc cardiogénique. A 1 an, il y a 5% de perdus de vue (288 vs 292).
Durée de suivi	Suivi des patients jusqu' à 1 an Suivi clinique : 1 et 12 mois par téléphone ou visite clinique Suivi angiographique programmé : à 6 - 8 mois

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<i>Caractéristiques cliniques</i>			
		Stents actifs N=303	Stent nu N=307	
	Age (ans)	74,4±9,0	71,5±9,3	NS
	Femme – n,%	40 (13)	48 (16)	NS
	Diabète – n,%	111 (37)	107(35)	NS
	Antécédent d'infarctus du myocarde – n,%	170 (56)	168 (55)	NS
	Angor stable – n,%	188 (62)	183 (60)	NS
	Angor instable – n,%	115 (38)	124 (40)	NS
	Nombre de coronaires malades – n,%			NS
		1 3 (1)	5 (2)	
		2 12 (4)	18 (6)	
		3 288 (95)	284 (93)	
	Age du greffon veineux (ans)	13,4±5,6	13,7±5,2	NS
	<i>Caractéristiques lésionnelles</i>			
		Stents actifs N=303	Stent nu N=307	
	Coronaire concernée -n,%			NS
	Interventriculaire antérieure proximale	123 (32)	118 (31)	
	Gauche circonflexe	134 (35)	140 (36)	
	Droite	129 (33)	127 (33)	
	Localisation de la sténose du greffon veineux- n,%			NS
	aortique	60 (16)	71 (18)	
	coronaire	47 (12)	39 (10)	
	proximale	101 (26)	90 (23)	
	médiale	108 (28)	98 (25)	
	distale	56 (15)	65 (17)	
	diffuse	14 (4)	22 (6)	
	Taille du greffon veineux – moy (mm)	3,36±0,68	3,38±0,73	NS
	Longueur du segment stenté – moy (mm)	26,8±15,4	27,5±13,4	NS
	Nombre de greffons veineux traités par patient - moy	1,27±0,51	1,25±0,50	NS
Suite à l'intervention → Acide acétylsalicylique à vie (200 mg/j) et clopidogrel (75 mg/j) pour une durée de 6 mois minimale				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	1 an	Stents actifs N=303	Stent nu N=307	
	Critère composite : décès, IDM, revascularisation lésion cible cliniquement documentée			
	POPULATION TOTALE	44 (15%)	68 (22,1%)	0,64 [0,44-0,94] p=0,02
	Type de stent TAXUS	14/101 (14%)		
	Stent au sirolimus	30/202 (15%)		
	Age >73,2 ans	19/154	35/151	0,49 [0,28-0,85]
	≤73,2 ans	25/149	31/156	0,82 [0,48-1,39]
	Diabète Oui	16/111	29/107	0,48 [0,26-0,89]
	Non	28/192	37/200	0,75 [0,46-1,23]
	Age du greffon >13 ans	21/146	33/154	0,62 [0,36-1,06]
	≤13 ans	23/257	33/153	0,65 [0,38-1,11]
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	1 an	Stents actifs N=303	Stent nu N=307	
	Décès toutes causes	15 (5,1%)	14 (4,7%)	1,08 [0,52-2,23] NS
	IDM	12 (4,1%)	18 (6%)	0,68 [0,32-1,37] NS
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	19 (6,8%)	37 (13,1%)	0,49 [0,28-0,86] p=0,01
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	27 (9,6%)	44 (15,5%)	0,59 [0,36-0,95] p=0,03
	Thromboses de stent certaines ou probables	2 (0,7%)	2 (0,7%)	1,0 [0,14-7,10] NS
Commentaires méthodologiques	– Essai non fourni par le demandeur avec 4 bras ou 3 types de DES (dont TAXUS) sont comparés aux BMS. Sont évalués les stents actifs utilisés en routine dans les centres participants, choix des stents nus à la discrétion des médecins (164 (53%) MULTILINK vision stent (Abbott), 90 (29%) driver stent (Medtronic), 33 (11%) Yukon stent (Translumina) et 20 (7%) autre stents tous d'une épaisseur inférieure à 100µm			
	– Compte tenu de la multiplicité des comparaisons engendrées par ces bras multiples, un ajustement de la signification statistique serait nécessaire pour TAXUS			
	– Existence d'un biais de sélection (essai en ouvert et randomisation non imprévisible par enveloppe)			
	– Existence d'un biais de suivi (en raison du caractère ouvert) et potentiellement de mesure malgré l'aveugle du comité indépendant d'adjudication des événements.			
	– Risque de biais d'attrition (5% de perdus de vue à 1 an)			