

ANGIOPLASTIE PERCUTANÉE CORONAIRE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

Partie 3 : Nouvelles perspectives apportées par les stents enrobés

F. WARZEE (1), V. LEGRAND (2), A.J. SCHEEN (3)

RÉSUMÉ : Les manœuvres de revascularisation coronaire sont moins performantes chez les patients diabétiques et, plus particulièrement, l'angioplastie percutanée est grevée d'un taux élevé de resténose et d'une récurrence de la morbidité cardiaque avec un taux de décès accru. Chez le patient diabétique, l'angioplastie doit donc, si possible, être combinée à la mise en place d'une prothèse endovasculaire («stent»). Le stent nu a montré sa capacité à réduire le risque de resténose de moitié environ mais, hélas, l'efficacité de ce traitement diminue avec le diamètre du vaisseau traité, une condition plus fréquemment rencontrée chez le patient diabétique. Le stent actif, enrobé d'une substance réduisant le phénomène de resténose (sirolimus, paclitaxel), donne de meilleurs résultats angiographiques, y compris sur les vaisseaux de petit calibre, et permet une diminution ultérieure de la morbi-mortalité. Les premiers résultats prometteurs obtenus dans la population générale (incluant environ 20 % de sujets diabétiques) méritent d'être vérifiés dans une large étude spécifiquement réalisée chez des patients diabétiques. Le placement d'un stent enrobé lors de l'angioplastie percutanée pourrait représenter à l'avenir une avancée importante dans la prise en charge des patients diabétiques coronariens.

INTRODUCTION

Le diabète sucré, en particulier le diabète de type 2, représente un facteur de risque coronarien majeur, ce qui conduit à considérer, chez de nombreux patients, le recours à des procédures de revascularisation. Dans un premier article (1), nous avons décrit les résultats obtenus avec le pontage aorto-coronaire (PAC) et avec l'angioplastie percutanée coronaire (APC) dans la population diabétique. Les résultats de l'APC simple s'avèrent assez décevants en raison d'un taux de resténose particulièrement important dans cette population. Dans un deuxième article (2), nous avons décrit les avantages offerts par la mise en place d'une prothèse endovasculaire («stent»). Cette technique a permis d'améliorer significativement le succès de la procédure, même si les résultats obtenus avec les stents nus restent moins favorables chez les patients diabétiques que dans la population non diabétique. Le recours à des stents actifs, enrobés de substances visant à prévenir la resténose, ouvre de nouvelles perspectives dans la prise en charge de

(1) Etudiant 3ème doctorat

(2) Professeur de clinique, Chef de Service Associé du Service de Cardiologie

(3) Professeur, Chef de Service, Services de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège

PERCUTANEOUS CORONARY ANGIOPLASTY IN DIABETIC PATIENTS : NEW PROSPECTS WITH DRUG-ELUTING STENTS

SUMMARY : Coronary revascularization procedures are associated with less favourable outcomes in diabetic patients as compared to non-diabetic individuals. Especially, percutaneous coronary angioplasty (PTCA) is associated with a high level of restenosis and recurrent cardiac morbidity and mortality. In diabetic patients, PTCA should ideally be combined with stents. Bare-metal stents reduce by almost half the risk of restenosis, but this favourable effect decreases with the vessel calibre, a common finding in diabetic patients. Drug-eluting stents containing pharmacological agents that can reduce the risk of restenosis (sirolimus, paclitaxel) provide better angiographic results, including in small coronary arteries, and this effect has been shown to be accompanied by significant reduction of both morbidity and mortality. Such preliminary results obtained in the general population (including around 20 % of diabetic subjects) deserve further confirmation in a large clinical trial specifically devoted to diabetic patients. Drug-eluting stents may represent a major advance in the management of diabetic patients with coronary heart disease in the near future.

KEYWORDS : *Angioplasty - Diabetes mellitus - Paclitaxel - PTCA - Stent - Sirolimus - Drug-eluting stents - Coronary heart disease*

cette population à haut risque (3). Cette technique a d'ailleurs été récemment sélectionnée parmi le «The Top Ten Advances in Heart Disease and Stroke Research» par l'American Heart Association (4).

Ce travail a pour but de comparer, après une analyse systématique de la littérature, les résultats de l'APC combinée à un stent enrobé en termes de perméabilité des artères coronaires et du risque de resténose lors d'un suivi angiographique chez les patients diabétiques. Nous discuterons également l'impact clinique, à savoir les effets sur la nécessité de recourir à une nouvelle manœuvre de revascularisation et sur la morbi-mortalité, de ces différentes procédures, en particulier chez les patients diabétiques coronariens.

COMPARAISON ENTRE LA PTCA AVEC STENT NU ET STENT ACTIF

Les stents enrobés constituent une évolution dans la prise en charge de tous les patients coronariens, aussi bien diabétiques que non-diabétiques (5,6). Ces stents libèrent des substances anti-mitotiques susceptibles de réduire le risque de resténose occlusive. Les principales molécules sont le sirolimus (rapamycine), un immunomodulateur, et le paclitaxel (Taxol®), un

médicament antimétabolique stabilisateur des microtubules. Ainsi, ces deux molécules inhibent la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, responsables de la resténose. Nous ne décrivons ici que les études comportant un nombre suffisant de patients diabétiques permettant une sous-analyse dans cette population particulière.

1) STENTS ENROBÉS AU SIROLIMUS

Plusieurs études, comportant une fraction significative de sujets diabétiques, ont analysé les bénéfices du stent enrobé au sirolimus par comparaison à un stent non enrobé, l'étude SIRIUS (7), l'essai E-SIRIUS (8) et le registre RESEARCH (9) (Figure 1).

L'étude SIRIUS (7) est la première étude de grande ampleur comparant un stent enrobé de sirolimus avec un stent non-enrobé. Elle com-

prenait 1.058 patients dont 279 sujets diabétiques qui ont fait l'objet d'une sous-analyse spécifique (10). Elle a comparé l'efficacité du stent au sirolimus par rapport au stent non-enrobé lors d'un suivi angiographique de 8 mois. Dans l'ensemble de la population, le taux de resténose était de 8,6 % avec le stent enrobé et de 21,0 % avec le stent non enrobé ($p < 0,001$). Après un suivi de 270 jours, le stent au sirolimus donnait également des résultats significativement meilleurs dans le sous-groupe des patients diabétiques avec :

- un taux de resténose significativement plus faible pour le stent au sirolimus (17,6 % *versus* 50,5 %, $p < 0,001$)

- en cas de resténose, une lésion significativement plus courte avec le stent au sirolimus (9,1 *versus* 15,2 mm, $p < 0,001$)

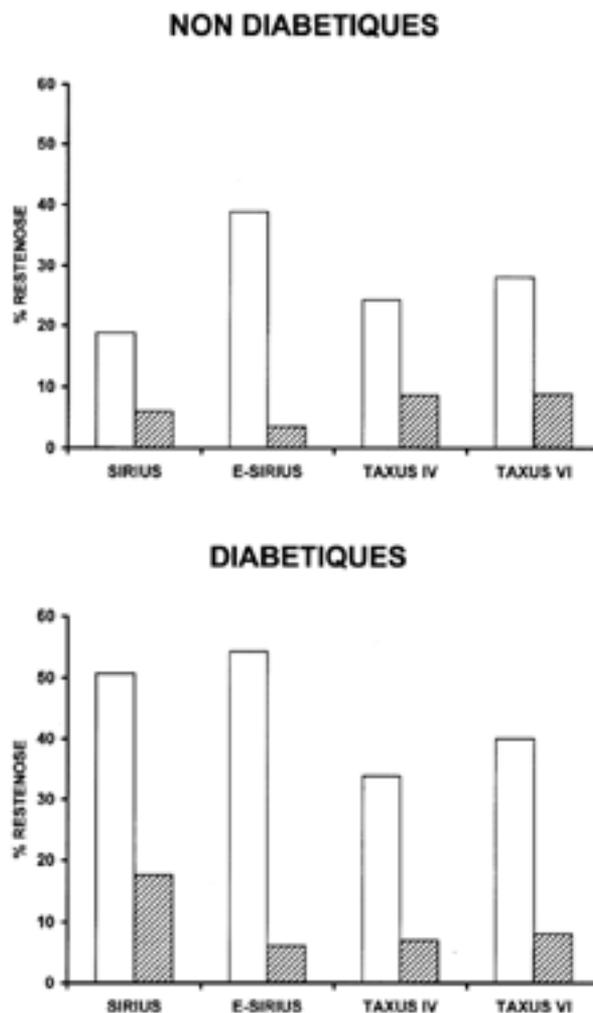


Figure 1 : Taux de resténose dans les études SIRIUS et E-SIRIUS (stents au sirolimus) et dans les études TAXUS IV et TAXUS VI (stents au paclitxel) : comparaison des résultats avec les stents nus (colonnes vides) et les stents enrobés (colonnes hachurées) chez les patients non diabétiques (haut) et chez les patients diabétiques (bas). Le taux de resténose est systématiquement et significativement plus bas avec les stents enrobés qu'avec les stents nus dans les deux sous-groupes étudiés.

- une nécessité de réintervention sur la lésion cible significativement pour le stent au sirolimus (6,9 % *versus* 22,3 %, $p < 0,001$).

- une incidence d'accidents cardiaques majeurs réduite de 25 % à 9,2 % ($p < 0,001$).

Il est à noter que, dans cette étude, les résultats obtenus chez les patients diabétiques sont moins favorables que ceux obtenus chez les sujets non-diabétiques, avec les deux types de stents : ainsi, la nécessité de réintervention chez les sujets non diabétiques est environ moitié moindre, à savoir 3,0 % avec le stent au sirolimus et 14,1 % avec le stent non enrobé, par comparaison au patient diabétique. C'est également le cas de l'incidence des accidents cardiaques majeurs qui est environ 50 % plus élevée chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques, qu'ils soient traités par stent au sirolimus (9,2 % *versus* 6,5 %) ou par stent nu (25 % *versus* 16,5 %). Il est intéressant de remarquer que la supériorité du stent enrobé par rapport au stent non enrobé est maintenue, quoi que de façon légèrement inférieure, dans le sous-groupe des patients ayant bénéficié de la mise en place d'un stent sur des vaisseaux de plus petit calibre (environ 2,3 mm).

Une autre étude européenne, appelée E-SIRIUS, moins importante en nombre de patients inclus, s'est spécifiquement intéressée à des patients avec des lésions athéromateuses longues (15-32 mm) sur de petits vaisseaux (calibre de 2,5 à 3 mm) (8). Elle a comparé 175 patients traités par stents enrobés au sirolimus (dont 19 % de diabétiques) et 177 patients traités par stents métalliques nus (dont 27 % de diabétiques). Après 8 à 9 mois de suivi, le taux de resténose a été moindre dans le groupe sirolimus (5,9 % *versus* 42,3 %, $p = 0,0001$), de même que l'incidence d'événements cardiaques majeurs (8,0 *versus* 22,6 %, $p = 0,0002$), avec en particulier une réduction de la nécessité de recourir à une nouvelle manœuvre de revascularisation (4,0 *versus* 20,9 %, $p < 0,0001$). La publication originale ne fait aucune mention particulière au sous-groupe de patients diabétiques (8), mais les résultats de ce sous-groupe ont été analysés ultérieurement dans une publication résumée (11). Le taux de resténose à 9 mois avec le stent au sirolimus a été de 7,4 % chez les patients diabétiques *versus* 3,2 % chez les sujets non diabétiques (NS), et nettement inférieur à celui observé avec le stent nu (54,8 % chez les diabétiques *versus* 38,4 % chez les non diabétiques). Ces résultats angiographiques sont accompagnés d'une amélioration clinique avec un taux d'événements cardiaques majeurs de 9,1 % chez les patients diabétiques traités par stents au siro-

limus par comparaison à 33,3 % chez ceux traités par stents nus (à comparer à 7,7 % avec stent enrobé *versus* 18,8 % avec stent nu dans la population non diabétique). Ces résultats démontrent donc la supériorité en termes de critères angiographiques et cliniques des stents enrobés par comparaison aux stents nus, dans la population diabétique comme dans la population non diabétique.

Enfin, le registre RESEARCH (9) a comparé les résultats cliniques obtenus chez 508 patients consécutifs traités avec un stent enrobé de sirolimus à ceux observés avec l'usage d'endoprothèses non enrobées placées au cours des 6 mois précédents chez 450 patients. Après 12 mois, le taux de récurrence d'un angor clinique était de 3,7 % dans le groupe ayant bénéficié du stent enrobé et de 10,9 % dans le groupe avec stent non enrobé ($p < 0,001$) et l'incidence cumulée d'accidents cardiaques sévères (décès, infarctus, ou revascularisation) de 9,7 % dans le groupe sirolimus et de 14,8 % dans le groupe témoin, ce qui correspond à une réduction relative du risque de 38 % ($p = 0,008$). Cette étude RESEARCH comportait 18 % de patients diabétiques dans le groupe sirolimus et 15 % de patients diabétiques dans le groupe témoin. Le diabète s'avère être un facteur indépendant d'accidents cardiaques majeurs (hazard ratio : 1,62; $p = 0,02$) et de nécessité de recourir à une nouvelle procédure de revascularisation (hazard ratio : 1,81; $p = 0,02$). Dans ce sous-groupe de sujets diabétiques, le besoin de recourir à une nouvelle revascularisation n'est pas significativement différente chez les patients traités par un stent enrobé de celle observée dans la cohorte de sujets traités par les stents non-enrobés (hazard ratio : 0,72 mais avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 0,30 à 1,77 ; NS).

2) STENTS ENROBÉS AU PACLITAXEL

L'efficacité des stents enrobés au paclitaxel a essentiellement été testée dans les études TAXUS. Nous nous sommes surtout intéressés aux études TAXUS IV et TAXUS VI qui ont analysé une cohorte suffisante de patients avec une proportion importante de sujets diabétiques permettant une sous-analyse intéressante (Figure 1).

L'étude TAXUS IV (12,13) est la première étude de grande ampleur qui a comparé les résultats angiographiques et cliniques chez 652 patients traités par stent non-enrobé et 662 patients traités par stent à libération prolongée de paclitaxel. Le stent a été placé dans un seul vaisseau coronaire non préalablement traité d'un calibre de 2,5 à 3,75 mm et de longueur de 10 à

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

Les résultats de l'étude TAXUS VI, présentés en mai 2004 aux journées EuroPCR (Paris Course on Revascularisation) et non encore publiés (14), confirment l'efficacité de l'enrobage au paclitaxel pour réduire l'incidence de resténose. Les 446 patients inclus dans cette étude présentaient de longues lésions (18 à 40 mm, en moyenne 21 mm) et 28 % des sténoses concernaient des vaisseaux d'un calibre $< 2,5$ mm. Le taux de resténose est de 32,9 % avec le stent nu et de 9,1 % seulement avec le stent enrobé ($p < 0,0001$). La nécessité de recourir à une nouvelle intervention de revascularisation, objectif primaire de cette étude, est réduite de 19,4 % à 9,1 % par l'emploi du stent enrobé de paclitaxel ($p < 0,003$). Ce bénéfice est également retrouvé chez les 79 patients diabétiques inclus dans l'étude (2,6 % chez les patients traités avec un stent enrobé *versus* 22 % dans le groupe contrôle, $p = 0,01$). L'incidence d'événements cardiaques majeurs après un suivi de 9 mois est de 22,5 % avec le stent nu et de 16,4 % avec le stent enrobé ($p = 0,12$; NS). Les valeurs correspondantes sont assez comparables chez les patients diabétiques, respectivement 28 % et 15,4 % (NS).

DISCUSSION

Ainsi que nous l'avons discuté précédemment (1), le taux de resténose, plus important dans la population diabétique, constitue une difficulté majeure dans la prise en charge thérapeutique de la maladie coronaire de ces patients après APC.

Cette problématique n'est que partiellement améliorée par la pose d'un stent, approche qui réduit le risque de resténose de moitié environ (2). Ainsi, l'incidence de complications, y compris le recours à une nouvelle procédure de revascularisation, est significativement plus élevée chez le patient diabétique soumis à une APC + stent que chez le sujet non diabétique bénéficiant de la même procédure de revascularisation ou encore que chez le patient diabétique traité par pontage aorto-coronaire (PAC) (15).

La nouvelle génération de stents actifs, enrobés de différentes drogues immunomodulatrices ou anti-mitotiques (sirolimus, paclitaxel), a permis de réduire considérablement le taux de resténose dans les suites d'une APC (6). Une analyse systématique de la littérature comportant 14 essais randomisés (7 publiés et 7 non publiés) comparant les stents enrobés et les stents nus dans la population générale a été publiée récemment (3). Elle a montré une réduction des événements cardiaques majeurs (décès, infarctus, revascularisation, resténose angiographique binaire) de 37 % (IC 95 % : 16-53 %) avec les stents au paclitaxel ($n = 1978$) et de 70 % (IC 58-78 %) avec les stents au sirolimus ($n = 1296$), par rapport aux stents nus, après un suivi de 12 mois. Cette analyse systématique de la littérature, par ailleurs remarquablement complète, ne fait pas mention du devenir spécifique des patients diabétiques.

La méta-analyse que nous avons réalisée des études comparatives de la littérature (16,17) a montré que le taux de resténose est nettement moins élevé avec les stents enrobés qu'avec les stents nus, que ce soit dans la population non-diabétique (odds ratio ou OR : 0,16; intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % : 0,12-0,20; $p < 0,00001$) ou dans la population diabétique (OR : 0,16; IC 95 % : 0,11-0,24; $p < 0,00001$). Ces résultats démontrent donc un effet remarquable des stents enrobés, avec une réduction de plus de 80 % du risque de resténose dans les deux sous-populations étudiées. Néanmoins, le risque de resténose reste plus élevé chez les patients diabétiques par comparaison à celui des patients non diabétiques, à vrai dire presque le double avec les deux types d'endoprothèses (1,96; IC 95 % 1,28-3,01 avec stent enrobé *versus* 1,90; IC 95 % 1,49-2,43 avec stent nu). Les différences entre les deux sous-groupes diabétiques et non diabétiques se retrouvent de façon assez reproductible avec les stents nus alors qu'il existe une plus grande hétérogénéité avec les stents enrobés (par exemple, plus de différence objectivée entre sujets diabétiques et non diabétiques dans les études TAXUS IV et TAXUS VI

avec les stents enrobés au paclitaxel). Ces résultats méritent d'être vérifiés sur une plus grande cohorte de patients diabétiques. Il faut noter qu'aucune étude n'a comparé directement l'efficacité des stents enrobés au sirolimus ou au paclitaxel, si bien qu'il n'est pas possible de décider actuellement si une endoprothèse s'avère supérieure par rapport à l'autre.

Le moindre taux de resténose avec les stents enrobés a des répercussions cliniques favorables, avec une réduction significative de l'incidence des événements cardiaques majeurs dans la première année de suivi. Ainsi, le risque relatif de survenue de tels événements cliniques, 9 à 12 mois après la procédure de dilatation, est de 0,46 (IC 95 % : 0,38-0,54), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de plus de 50 % ($p < 0,00001$) lors de la mise en place d'un stent enrobé de sirolimus ou de paclitaxel, par comparaison aux résultats obtenus avec un stent métallique nu (17). Dans la sous-analyse de l'étude SIRIUS spécifiquement consacrée aux patients diabétiques (10), l'incidence d'événements cardiaques majeurs atteint 9,2 % chez les sujets diabétiques *versus* 6,5 % chez les personnes non-diabétiques avec les stents enrobés, par comparaison à 25 % chez les patients diabétiques *versus* 16,5 % chez les personnes non-diabétiques avec les stents nus. Chez les patients diabétiques, la protection apportée par le stent enrobé est nettement plus marquée ($p < 0,001$) chez les sujets non insulino-requérants (événements réduits de 26,0 % avec stent nu à 6,5 % avec stent actif) que chez les sujets insulino-traités (événements réduits de 22,7 % à 15,8 %, respectivement). Cette différence clinique est en accord avec les données angiographiques puisque le taux de resténose est significativement réduit avec les stents enrobés chez les patients non insulino-requérants (7,7 % *versus* 49,3 %, $p < 0,001$), mais pas chez les patients insulino-traités (35 % *versus* 50 %, $p = 0,38$, NS). Outre le type de traitement, il est très probable que la qualité du contrôle métabolique obtenu est susceptible d'influencer le risque de resténose et de complications chez le patient diabétique. Ainsi, dans une étude récente, le taux de nouvelle intervention pour reperméabilisation du vaisseau cible, 12 mois après une angioplastie, est comparable chez les sujets diabétiques bien équilibrés (hémoglobine glyquée $< 7\%$) et chez les personnes non diabétiques alors qu'il est doublé environ chez les patients diabétiques imparfaitement équilibrés (HbA1c $> 7\%$) (18). Ces résultats obtenus après APC simple ou avec stent nu devraient également se retrouver après mise en place d'un stent enrobé.

L'avantage relatif apporté par les stents enrobés, par comparaison aux stents nus, apparaît équivalent dans toutes les situations cliniques et anatomiques, mais l'efficacité absolue est la plus grande lorsque le taux initialement prédit de resténose est le plus élevé. C'est le cas pour les patients diabétiques, les vaisseaux de petit calibre ou les longues sténoses. Ces nouvelles endoprothèses représentent, dès lors, un avantage potentiel particulièrement intéressant chez le patient diabétique connu pour avoir une artériopathie plus diffuse touchant également les petits vaisseaux. Malheureusement, dans les études disponibles actuellement avec les stents enrobés, le nombre de patients diabétiques inclus reste relativement limité. Bientôt, des études spécifiques devraient apporter la preuve définitive de l'intérêt des stents enrobés chez ces patients à haut risque de resténose et de complications secondaires. Ainsi, par exemple, l'étude FREEDOM («Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus : Optimal management of Multivessel disease»), actuellement en cours, compare les résultats du PAC et de l'APC avec stent enrobé chez les patients diabétiques avec maladie vasculaire multiple. Il sera particulièrement important de comparer les résultats de cette étude à ceux de l'étude ARTS («Arterial Revascularization Therapy Study») (15) dans laquelle l'APC avec stent nu s'est révélée moins performante que le PAC dans la sous-population des patients diabétiques, ainsi que nous l'avons discuté dans un article précédent (2).

CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique des patients diabétiques coronariens a bénéficié, ces dernières années, du développement de nouvelles techniques de reperméabilisation coronaire, en particulier les angioplasties percutanées couplées à la mise en place de prothèses endovasculaires (stents) enrobées de substances capables de prévenir le phénomène de resténose. Les résultats obtenus dans les premières études publiées sur de grandes cohortes rapportent des résultats favorables par comparaison aux stents nus, dans la population générale comme dans le sous-groupe des patients diabétiques, en particulier dans les artères coronaires de petit calibre. Cependant, même avec ces progrès thérapeutiques, les résultats angiographiques semblent moins favorables chez les patients diabétiques que chez les sujets non diabétiques. Il serait intéressant de pouvoir disposer prochainement d'études angiographiques et cliniques testant

l'efficacité et la sécurité des stents enrobés spécifiquement chez des patients diabétiques, une population avec un risque coronarien particulièrement élevé. On peut espérer que les progrès récents et à venir dans la qualité des prothèses endovasculaires et dans l'efficacité des mesures de prévention de la resténose permettront de restreindre progressivement les indications de la chirurgie de pontage aorto-coronaire parmi les patients diabétiques, en particulier ceux avec un diabète de type 2.

BIBLIOGRAPHIE

1. Warzée F, Legrand V, Scheen AJ.— Angioplastie percutanée coronaire chez le patient diabétique. Partie 1 : Echecs relatifs liés à la resténose après angioplastie simple. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 584-590
2. Warzée F, Legrand V, Scheen AJ.— Angioplastie percutanée coronaire chez le patient diabétique. Partie 2 : Espoirs apportés par les prothèses endovasculaires. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 653-658.
3. Hill RA, Dündar Y, Bakhai A, et al.— Drug-eluting stents : an early systematic review to inform policy. *Eur Heart J*, 2004, **25**, 902-919.
4. Kulbertus H.— Le «gratin» de la littérature cardiologique en 2003 : une sélection de l'American Heart Association. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 75-80.
5. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM.— Coronary in-stent restenosis : current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39**, 183-193.
6. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA.— New frontiers in cardiology. Drug-eluting stents (part I and part II). *Circulation*, 2003, **107**, 2274-2279 & 2383-2389.
7. Moses J, Leon MB, Popma JJ, et al.— Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *New Engl J Med*, 2003, **349**, 1315-1323.
8. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al, for the E-SIRIUS investigators.— Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries : double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*, 2003, **362**, 1093-1099.
9. Lemos PA, Serruys PW, van Domberg RT, et al.— Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "Real World". The Rapamycin Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation*, 2004, **109**, 190-195.
10. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al.— Impact of sirolimus eluting stents on outcome in diabetic patients. A SIRIUS (SIROlimUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*, 2004, **109**, 2273-2278.
11. Gershlick AH, Breithardt G, Schofer J, et al.— Nine-month subgroup analysis of the E-SIRIUS trial : diabetic vs nondiabetic patients (Abstract). *Circulation*, 2003, **108**, Suppl, IV-701.
12. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al for the TAXUS-IV Investigators.— A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 221-231.
13. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al for the TAXUS-IV investigators.— One year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel eluting TAXUS stent. *Circulation*, 2004, **109**, 1942-1947.
14. http://www.bostonscientific.com/templatedata/imports/collateral/Coronary/taxexp_prodcl_TAXUSClinical-Summary_01_US_inc.pdf
15. Legrand VMG, Serruys PW, Unger F, et al, on behalf of the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators.— Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation*, 2004, **109**, 1114-1120.
16. Scheen AJ, Warzée F.— Diabetes mellitus is still a risk factor for restenosis after drug-eluting stent in coronary arteries. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 840-841.
17. Scheen AJ, Warzée F, Legrand V.— Endoprothèses coronaires enrobées de sirolimus ou de paclitaxel : méta-analyse des études chez le patient diabétique. *Med Hyg*, 2004, sous presse.
18. Corpus RA, George PB, House JA, et al.— Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **43**, 8-14.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.