

RISQUE DE RESTÉNOSE ET D'ÉVÉNEMENTS CARDIAQUES APRÈS ANGIOPLASTIE CORONAIRE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE : réduction par des approches pharmacologiques systémiques

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

RÉSUMÉ : Différentes approches pharmacologiques systémiques ont été testées pour réduire le risque de resténose après angioplastie coronaire, avec ou sans stent, dans la population générale et celle des patients diabétiques chez qui le risque de ce type de complications est significativement accru. Le but de cet article est de décrire les effets des principales classes médicamenteuses évaluées quant au risque de resténose, à la nécessité de recourir à de nouvelles procédures de revascularisation et à l'incidence des événements cardiaques majeurs (décès, infarctus non mortels et revascularisations). Nous analyserons le rôle des anti-agrégants plaquettaires, des acides gras oméga-3, des statines, des anti-inflammatoires, des immunomodulateurs, des anti-oxydants, des glitazones et, enfin, des médicaments anti-diabétiques classiques comme la metformine et l'insuline. Dans toute la mesure du possible, nous centrerons notre attention sur les résultats obtenus dans la population diabétique.

MOTS-CLÉS : Angioplastie coronaire - Stent - Resténose - Prévention - Traitement systémique

INTRODUCTION

Le diabète est un facteur de risque de coronaropathie et la population diabétique constitue environ un quart des patients subissant une procédure de revascularisation coronaire (1). L'angioplastie coronaire avec mise en place de stents est de plus en plus utilisée. La resténose reste cependant une complication majeure. Comme nous l'avons déjà discuté dans la revue, l'utilisation des stents enrobés de substances pharmacologiques permet de diminuer le taux de resténose par rapport à l'utilisation de stents nus, dans la population générale (2), mais davantage encore dans la population diabétique (3, 4). En effet, une méta-analyse récente des essais réalisés chez les patients diabétiques a montré que les stents enrobés apportent une réduction de 86% du risque de resténose par comparaison aux stents métalliques (5). Cependant, le risque de resténose reste plus élevé (environ doublé) dans la population diabétique que dans la population générale (6). C'est pourquoi il nous paraît intéressant d'évaluer quels moyens pharmacologiques

INCIDENCE OF RESTENOSIS AND CARDIAC EVENTS AFTER CORONARY ANGIOPLASTY IN DIABETIC PATIENTS : REDUCTION BY SYSTEMIC PHARMACOLOGICAL APPROACHES

SUMMARY : Various systemic pharmacological approaches have been evaluated to reduce the risk of restenosis after coronary angioplasty, with or without stent, in the general population and in diabetic patients who are at increased risk for such complication. The aim of the present paper is to describe the effects of the main pharmacological classes on the risk of restenosis, the need for new revascularisation procedures and the incidence of major clinical events (MACE : death, myocardial infarction, revascularisation). We will analyse the role of antiplatelet agents, omega-3 fatty acids, statins, anti-inflammatory compounds, immunomodulators, anti-oxidants, glitazones and, finally, classical antidiabetic drugs such as metformin and insulin. Whenever possible, we will focus our attention on the results obtained in the diabetic population.

KEYWORDS : Coronary angioplasty - Stent - Restenosis - Prevention - Systemic therapy

permettraient de réduire le risque de resténose après angioplastie coronaire, notamment chez les patients diabétiques. Nous envisagerons successivement le rôle des anti-agrégants plaquettaires, des acides gras oméga-3, des statines, des anti-inflammatoires, des immunomodulateurs, des anti-oxydants, des glitazones et, finalement, des autres agents anti-hyperglycémiant.

RÔLE DES ANTI-AGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

Les études se sont intéressées à trois aspects, essentiellement du point de vue de l'incidence des événements cliniques : le type d'anti-agrégants plaquettaires, et plus particulièrement l'intérêt d'associations, l'importance de la durée du traitement après l'angioplastie et le rôle joué par le type de stent (enrobé ou nu).

L'intérêt de l'utilisation d'aspirine après angioplastie coronaire pour réduire le risque de complications cardio-vasculaires est bien démontré dans la population générale (7). Cependant, ce seul traitement ne permet pas d'annihiler le risque de complications ischémiques. Récemment, l'intérêt d'associer du clopidogrel à l'aspirine a été étudié. L'étude PCI-CURE (8) démontre la supériorité de l'association clopidogrel-aspirine après angioplastie coronaire, par rapport à l'aspirine seule, chez 2.658 patients dont 19% étaient

(1) Etudiante 3^{ème} Master Médecine, Université de Liège.
(2) Professeur de Clinique, Chef de Service Associé, Service de Cardiologie (3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

diabétiques. Après 30 jours, le risque de décès d'origine cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde et de revascularisation en urgence (MACE = Major Adverse Cardiac Event) est diminué de 30% ($p = 0,03$); cette différence persiste à la fin des 8 mois de suivi (- 17%, $p = 0,03$). Une autre étude (9) a montré une réduction de 27% ($p = 0,02$) pour le risque combiné de décès, infarctus du myocarde ou AVC après un an de suivi chez les patients (dont environ 27% de diabétiques) traités par aspirine et clopidogrel par rapport à ceux traités par aspirine et placebo (à noter que tous les patients étaient sous l'association des deux anti-agrégants durant le premier mois).

Plusieurs études récentes ont démontré l'intérêt d'ajouter du cilostazol à une bithérapie combinant clopidogrel et aspirine en rapportant une réduction significative du taux de resténose et des MACE après 6 à 9 mois de suivi (10-12). Le cilostazol, inhibiteur de la phosphodiesterase de type III, possède un effet vasodilatateur et anti-agrégant. Comme cette molécule n'est pas commercialisée dans notre pays, nous ne détaillerons pas davantage les résultats obtenus dans ces études.

La durée de l'anti-agrégation joue également un rôle très important. Une étude récente, réalisée chez 749 patients diabétiques, a rapporté un taux de décès ou d'infarctus diminuant de façon progressive en fonction de la durée d'utilisation du clopidogrel : 16,5% pour un traitement de moins de 6 mois, 9,4% entre 6 et 9 mois et 3,2% lors d'un traitement de plus de 9 mois (13). Dans une autre étude comportant 19% de patients diabétiques, il a été démontré que l'arrêt précoce du clopidogrel est associé à une augmentation du risque de mortalité (19,9 *versus* 6,9%, $p < 0,001$) et ce, jusqu'à un suivi de 18 mois (14).

Enfin, le bénéfice de l'utilisation à long terme de clopidogrel est plus marqué chez les patients porteurs de stents enrobés par rapport aux patients ayant un stent métallique (15). A l'inverse, l'arrêt prématuré du clopidogrel s'avère plus délétère chez les patients avec un stent enrobé que chez ceux avec un stent nu (14).

RÔLE DES ACIDES GRAS OMÉGA-3

Les acides gras de la lignée oméga-3 sont réputés exercer des effets protecteurs sur le plan cardio-vasculaire (notamment, un effet anti-arythmique avec diminution du risque de mort subite) (16) et ont aussi été testés pour prévenir la resténose après angioplastie coronaire (17). Le mécanisme d'action reste mal connu, mais un effet antiagréant plaquettaire des oméga-3 est évoqué (16). Une revue systématique de la

littérature, concernant pour la plupart des études assez anciennes (de 1988 à 2002), ne montre qu'un effet relativement mineur de l'administration d'acides gras oméga-3 sur le risque de resténose, avec un effet dépendant de la définition utilisée pour quantifier la resténose (17). Par ailleurs, toutes les études publiées concernent le suivi de patients ayant subi une angioplastie simple de telle sorte qu'il est impossible de conclure quant à l'efficacité des acides gras oméga-3 chez des patients porteurs de stents, *a fortiori* s'il s'agit d'endoprothèses pharmacocatives. En fait, les résultats concernant les effets protecteurs cardio-vasculaires des acides gras oméga-3 sont très hétérogènes. Dès lors, il ne paraît pas opportun de recommander systématiquement un apport spécifique en oméga-3, y compris chez les patients diabétiques ayant subi récemment une procédure de revascularisation (16).

RÔLE DES STATINES

Les statines sont bien connues pour leur protection cardio-vasculaire, aussi bien dans la population générale que chez les patients diabétiques. Cependant, les études spécifiquement consacrées à la population diabétique sont rares (étude CARDS avec l'atorvastatine) et, à notre connaissance, aucune ne concerne spécifiquement le suivi post-angioplastie de patients diabétiques. Néanmoins, comme attendu, dans les séries publiées, un nombre non négligeable (de l'ordre de 20 à 30%) de patients soumis à une angioplastie sont diabétiques.

D'une façon générale, les statines semblent améliorer le devenir de la lumière coronaire après angioplastie, même si les premiers résultats ont été contradictoires. Dans une étude rétrospective, le taux de resténose angiographique (définie par une sténose $\geq 50\%$) a été de 25% dans le groupe statine et de 38% dans le groupe sans statine (réduction relative du risque ou RRR de 44%, $p < 0,005$) (18). Une autre étude rétrospective a confirmé qu'un traitement par statine diminue le risque de resténose intra-stent et le taux de revascularisation après implantation d'un stent coronaire (19), avec une RRR de 55% et de 59% respectivement ($p = 0,03$ pour les deux événements). Il faut cependant noter qu'une étude prospective n'a pas mis en évidence d'effets de la simvastatine sur l'hyperplasie intimale, ni sur la resténose intra-stent analysées par la méthode IVUS (ultrasons intra-coronaires et non par coronarographie) chez des sujets normocholestérolémiques, mais la dose utilisée était relativement faible (20 mg seulement) (20). Une

étude récente a montré qu'un pré-traitement par statine, précédant la procédure d'angioplastie, permet de réduire le risque de thrombose secondaire (21). L'effet protecteur vasculaire peut s'expliquer par la baisse du taux de cholestérol LDL (22). Néanmoins, une action pléiotrope sur les parois artérielles, indépendamment de l'effet hypolipémiant *stricto sensu*, ne peut être exclue. Une diminution de l'inflammation pourrait jouer un rôle puisque les patients avec un taux élevé de C-réactive protéine hautement sensible (hs-CRP) tirent un plus grand bénéfice en termes de survie d'un traitement par statine précédant la procédure d'angioplastie (23).

Diverses études se sont intéressées à la protection exercée par les statines vis-à-vis des événements cliniques après angioplastie. Dans l'essai randomisé LIPS, la fluvastatine (80 mg/jour) réduit de 22% ($p = 0,01$) le risque de MACE par rapport au placebo après 4 ans de suivi (24). Dans une étude observationnelle américaine incluant 1.000 patients (environ 27,5% avec un diabète), le traitement par statine a été associé à une réduction de la mortalité à 30 jours (- 47%) et à 6 mois (- 33%), et est un facteur prédictif indépendant de la survie à 6 mois après ajustement pour les variables confondantes (25). Dans une étude allemande comportant 4.520 patients (26), dont environ 20% de diabétiques, le traitement par statine réduit de 49% (différence très significative après ajustement pour les facteurs confondants) la mortalité à un an. Cette différence est également significative dans l'important sous-groupe des patients diabétiques.

Même si la plupart de ces études, déjà anciennes, concernent des patients ayant subi une angioplastie simple, sans pose de stent, ces résultats confortent l'utilisation systématique d'une statine dans la population diabétique de type 2, *a fortiori* avant et dans les suites d'une procédure d'angioplastie, avec ou sans stent (1).

Il apparaît que le bénéfice clinique observé par l'emploi de statines après angioplastie s'explique principalement par leur action favorable sur la progression de l'athérosclérose plutôt que par un effet propice sur la resténose ou la thrombose de stent.

RÔLE DES ANTI-INFLAMMATOIRES

Nous avons vu que l'effet vasculaire bénéfique des statines après angioplastie serait dû, au moins en partie, à un effet anti-inflammatoire, comme en témoigne l'impact d'un taux élevé de hs-CRP sur l'effet protecteur de la statine (23). Il paraît donc intéressant d'évaluer l'impact des

anti-inflammatoires proprement dits sur l'évolution post-angioplastie.

La prednisone figure parmi les médicaments anti-inflammatoires les plus puissants. Les premiers effets des glucocorticoïdes par voie systémique sur l'incidence des resténoses ont été assez décevants (27). Une étude clinique a cependant montré que l'administration de fortes doses de prednisone (1 mg/kg/j pendant 10 jours, puis diminution lente et progressive) a permis de réduire drastiquement le risque de resténose (7% *versus* 36%, $p = 0,0007$) et la nécessité de recourir à une revascularisation ou le fait d'observer un événement clinique (RRR = - 66%, $p = 0,006$) par comparaison à un placebo (28). Cet effet n'est pas retrouvé si l'on diminue la dose de prednisone de moitié (27). Dès lors, il ne paraît pas indiqué de recourir à ce type de stratégie chez les patients diabétiques dont le contrôle glycémique risque de se détériorer fortement sous glucocorticoïdes à hautes doses, ce qui ferait sans doute perdre tout l'éventuel bénéfice escompté.

L'alternative pourrait être de recourir à des anti-inflammatoires non stéroïdiens. A notre connaissance, le célécoxib est le seul à avoir été testé dans une étude contrôlée. L'utilisation de fortes doses de cet inhibiteur sélectif de la COX-2 (400 mg avant l'angioplastie puis 2 x 200 mg par jour pendant 6 mois) permet d'obtenir une moindre perte de lumière intra-stent que dans le groupe contrôle (0,49 mm *versus* 0,75 mm, $p < 0,0001$) chez des patients ayant reçu un stent enrobé au paclitaxel (29). De plus, les événements cliniques à 6 mois sont moins fréquents dans le groupe célécoxib, principalement en raison d'une diminution de la nécessité de revascularisation de la lésion (RR = 0,35, IC 95% 0,15-0,80). Les résultats prometteurs de cet essai clinique isolé doivent être confirmés par de nouvelles études, notamment dans la population diabétique.

RÔLE DES IMMUNOMODULATEURS

Le fait que la prednisone exerce des effets positifs à une posologie de 1 mg/kg/jour, et non à une posologie moitié moindre, laisse supposer que l'action protectrice pourrait dépendre, au moins partiellement, d'un effet immunosuppresseur plutôt que d'un effet anti-inflammatoire simple. Les immunomodulateurs sont bien connus pour exercer un effet protecteur sur le risque de resténose intra-stent puisqu'ils entrent dans la composition des endoprothèses pharmaco-actives (stents enrobés), comme le sirolimus ou le paclitaxel (2-5). Certains ont envisagé d'utiliser ces immunosuppresseurs par voie systémique plutôt que

localement. Une analyse récente de la littérature révèle que 3 études observationnelles et 3 essais contrôlés ont évalué les effets du sirolimus *per os* (30). Elles montrent qu'un traitement de 14 jours suivant l'angioplastie avec stent nu réduit significativement le risque de resténose et ce, de façon proportionnelle à la concentration plasmatique atteinte durant cette période. Une étude comparative avec les stents enrobés a montré des résultats assez comparables quant au recours à une procédure de revascularisation avec les deux méthodes, mais avec une tendance à moins d'événements cliniques du type infarctus ou décès dans le groupe traité par sirolimus *per os*, et avec un coût moindre que celui des stents enrobés (30). Il n'empêche qu'actuellement, la préférence est largement donnée à l'utilisation des endoprothèses pharmaco-actives, en particulier dans la population diabétique (3-5).

RÔLE DES ANTI-OXYDANTS

Des niveaux élevés d'espèces réactives de l'oxygène pourraient favoriser la resténose suite à la formation de lipides oxydés, la stimulation des macrophages et la diminution de la libération de monoxyde d'azote (31). Le probucol est un agent hypolipémiant qui a des propriétés anti-oxydantes et qui semble également inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses. Plusieurs études cliniques ont montré une efficacité du probucol dans la prévention de la resténose après angioplastie (31, 32). Cependant, le probucol est responsable d'une augmentation de l'intervalle QT et n'est plus guère utilisé en clinique (non commercialisé en Belgique, par ailleurs). Le succinobucol, métabolite du probucol actuellement en cours d'investigation, n'est pas associé à cet effet indésirable de prolongation de l'espace QT. Dans les études animales, il a montré des propriétés potentielles anti-oxydantes et anti-inflammatoires, en plus de ses effets hypolipémiants (31). L'étude clinique CART-1, comprenant environ 20% de patients diabétiques, a montré une meilleure conservation de la lumière du vaisseau ayant subi une angioplastie coronaire, avec ou sans stent, dans le groupe succinobucol par rapport au groupe placebo et ce, de façon dose-dépendante (32). L'effet est comparable à celui observé avec le probucol, mais sans augmentation de l'espace QT. Comme le patient diabétique est caractérisé par un stress oxydatif important, surtout lorsqu'il est mal équilibré et confronté à une hyperglycémie et une hyperlipidémie postprandiales, le recours à des agents anti-oxydants pourrait s'avérer particulièrement utile dans cette population. Force est

cependant de reconnaître que les études relatives à ce type d'intervention sont limitées et n'ont plus été entreprises depuis l'emploi des stents médicamenteux.

RÔLE DES GLITAZONES

Les thiazolidinediones sont des insulinosensibilisateurs qui agissent en se liant de façon spécifique aux récepteurs PPAR- γ (33). Ils occupent une place dans le traitement du diabète de type 2, surtout en association avec la metformine ou, éventuellement, un sulfamide (34). Bien que les glitazones soient dotées d'effets *a priori* favorables du point de vue cardio-vasculaire, il existe une controverse importante quant à savoir si elles exercent bien un effet protecteur (comme semble le montrer l'étude PROactive avec la pioglitazone) ou délétère (comme suggéré dans une méta-analyse des essais réalisés avec la rosiglitazone) vis-à-vis des accidents coronariens (34, 35). Par contre, plusieurs études plaident pour un effet bénéfique sur la resténose post-angioplastie coronaire, que ce soit avec la pioglitazone (36-39) ou la rosiglitazone (40-44).

Trois méta-analyses récentes (45-47) ont évalué l'effet des thiazolidinediones sur le taux de resténose et/ou de revascularisation chez les patients ayant subi l'implantation d'un stent coronaire, en comparaison au traitement standard sans thiazolidinedione. Dans la plupart des études, il s'agissait d'un stent métallique nu, avec un suivi de l'ordre de 6 à 9 mois. Toutes les données démontrent une diminution de taux de resténose (de 16 à 91%) et une réduction du taux de revascularisation (de 10 à 87%) (Tableau I). Par ailleurs, on note généralement un plus grand diamètre minimal de la lumière de la lésion dans le groupe de patients recevant une thiazolidinedione. Les résultats sont favorables aussi bien avec la rosiglitazone (dose habituelle de 4 mg/jour) qu'avec la pioglitazone (dose habituelle de 30 mg/jour) par comparaison avec un placebo. Peu d'études ont renseigné les effets du traitement sur les événements cliniques en dehors des revascularisations. Néanmoins, le nombre d'événements composites de type MACE est deux (40) à trois (41) fois moins important dans le groupe sous glitazone par rapport au groupe placebo, mais avec chaque fois un nombre limité d'événements ce qui doit inciter à la prudence.

Les études ayant eu recours à la méthode IVUS (ultra-sons intra-coronaires) suggèrent que les thiazolidinediones diminuent la prolifération tissulaire néointimale après implantation d'un stent métallique nu chez les patients diabétiques de type 2 et ce, indépendamment de

leur effet sur le contrôle glycémique (37). Il n'y a pas, actuellement, de travaux étudiant l'effet des thiazolidinediones exclusivement chez les patients diabétiques de type 2 ayant reçu des stents enrobés alors que ce type de stent est particulièrement recommandé dans cette population (3-5).

RÔLE DES AUTRES ANTIDIABÉTIQUES

La metformine est actuellement considérée comme le premier traitement pharmacologique dans la prise en charge d'un patient diabétique de type 2, notamment parce qu'elle a démontré sa capacité à réduire l'incidence des événements coronariens dans cette population, de façon plus marquée que les autres traitements classiques (sulfamides, insuline) (1, 35). Les mécanismes précis sous-tendant cette action protectrice restent mal connus. La metformine améliore quelque peu la sensibilité à l'insuline et permet d'obtenir un meilleur contrôle métabolique avec des taux circulants moindres d'insuline. Par ailleurs, elle jouerait un rôle favorable sur certains paramètres du syndrome métabolique. Le rôle du syndrome métabolique sur le taux de resténose après une angioplastie coronaire est cependant controversé et deux études récentes semblent exclure un rôle significatif de ce syndrome dans cette complication spécifique (48, 49). A notre connaissance, une seule étude rétrospective a évalué les effets de la metformine chez les patients diabétiques ayant subi une angioplastie coronaire. Elle n'a pas évalué le risque de resténose à proprement parler, mais elle a rapporté une diminution significative de l'incidence des MACE (odds ratio ou OR = 0,72; 0,57-0,91; $p < 0,005$) alors que le recours à une procédure de revascularisation de la lésion n'est pas significativement influencé (OR = 0,82; 0,65-1,05) (50).

Le rôle de l'insuline sur le pronostic cardiovasculaire des patients diabétiques fait l'objet d'une controverse importante (51). En effet, diverses études ont rapporté que les sujets diabétiques de type 2 insulino-traités avaient un moins bon pronostic cardio-vasculaire que les personnes sous antidiabétiques oraux. Il faut cependant noter que les caractéristiques des deux sous-groupes sont assez différentes, avec généralement un âge plus avancé, une durée de diabète plus longue et un moins bon contrôle glycémique chez les patients recevant l'insuline. Dès lors, il est difficile d'incriminer l'insuline en tant que telle, comme nous l'avons discuté à propos d'une possible moindre efficacité des anti-agrégants plaquettaires chez les patients diabétiques de type 2 insulino-traités (52). Néan-

moins, cette hormone est connue comme étant un facteur de croissance et des études sur des animaux ont montré qu'elle était capable d'augmenter la prolifération néointimale, comme discuté par Kumar et al (53). Dans les différents registres de stents, plusieurs analyses montrent que le risque de resténose est accru chez les patients diabétiques traités par insuline, mais la différence n'est plus significative après ajustement pour les principaux facteurs confondants (53). Néanmoins, il a été rapporté que le traitement par insuline est un facteur prédictif de MACE et de thrombose de stent. Ces données ont été confirmées dans des sous-analyses réalisées chez les patients diabétiques ayant participé aux essais randomisés SIRIUS (stents enrobés de sirolimus) ou TAXUS-IV (stents enrobés de paclitaxel), mais l'interprétation de ces données est limitée par le fait qu'il s'agissait d'analyses *post-hoc* sur un relativement petit nombre d'événements (53). Quoi qu'il en soit, ces observations ont été confirmées dans une analyse récente comparant le devenir de 297 patients diabétiques ayant bénéficié d'un stent au sirolimus avec celui de 541 patients non diabétiques. A nouveau, le risque relatif de revascularisation de la lésion (OR = 2,48) et de décès ou d'infarctus (hasard ratio ou HR = 2,85) est significativement accru, et cette fois de façon indépendante, chez les patients traités par insuline alors que l'augmentation du risque n'est pas significative dans le sous-groupe diabétique non insulino-traité. Cette étude a, cependant, une série de limitations de telle sorte qu'il serait intéressant de pouvoir disposer d'une étude parfaitement contrôlée (par exemple comparant insuline *versus* metformine ou *versus* glitazone) pour pouvoir conclure de façon définitive.

CONCLUSION

La resténose après une angioplastie coronaire est un événement relativement fréquent dans la population diabétique, qui peut avoir des conséquences graves pouvant aller jusqu'à l'infarctus et le décès. Plusieurs approches pharmacologiques ont été investiguées et ont montré une certaine efficacité après implantation d'un stent métallique non enrobé. Les effets les plus spectaculaires semblent obtenus par les glitazones, mais cette classe pharmacologique est actuellement fort débattue, précisément en raison de certaines incertitudes quant à la sécurité cardio-vasculaire, surtout pour ce qui concerne la rosiglitazone. Par ailleurs, la prescription d'anti-agrégants plaquettaires et de statines, qui ont montré des effets neutres ou favorables sur le

risque de resténose, est de toute façon recommandée chez tout patient diabétique, d'autant plus s'il est coronarien. Par contre, le recours à des anti-inflammatoires ou des immunomodulateurs par voie systémique n'est pas recommandé, alors que ces agents se sont montrés efficaces lorsqu'ils sont délivrés par les stents eux-mêmes.

L'alternative aux approches pharmacologiques générales est donc de faire appel à des endoprothèses pharmaco-actives libérant *in situ* diverses substances capables d'entraver le phénomène de resténose et de thrombose, comme le paclitaxel, le sirolimus ou d'autres agents en cours de développement (54). L'efficacité des stents enrobés pour réduire la resténose est de loin supérieure aux traitements médicamenteux systémiques proposés lors de l'emploi de stents métalliques nus, ce qui rend peu utile d'envisager la plupart des approches pharmacologiques discutées dans le présent article, en dehors des interventions avec mise en place d'un stent nu métallique. Quoi qu'il en soit, une prise en charge globale optimisée, comme chez tout diabétique de type 2, *a fortiori* coronarien, doit être recommandée tant qu'à présent, en insistant, par ailleurs, sur l'importance d'une bonne observance thérapeutique parfois hypothéquée par une polymédication relativement lourde (55).

BIBLIOGRAPHIE

- Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al.— Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007, **28**, 88-136.
- Nyssen A, Legrand V, Scheen AJ.— Rapport bénéfice/risque des endoprothèses coronaires pharmaco-actives. 1ère partie : analyse dans la population générale. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 542-548.
- Nyssen A, Legrand V, Scheen AJ.— Rapport bénéfice/risque des endoprothèses coronaires pharmaco-actives. 2ème partie : analyse dans la population diabétique. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 654-661.
- Legrand V.— Therapy insight : diabetes and drug-eluting stents. *Nature Clin Pract*, 2007, **4**, 143-150.
- Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, et al.— Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2007, **99**, 1399-1402.
- Scheen AJ, Warzée F.— Diabetes is still a risk factor for restenosis after drug-eluting stent in coronary arteries. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1840-1841.
- Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, et al.— Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 1988, **318**, 1714-1719.
- Mehta S, Yusuf S, Peters R, et al.— Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001, **358**, 527-533.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al.— Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **288**, 2411-2420.
- Lee S, Park S, Kim Y, et al.— Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus. The DECLARE-DIABETES trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**, 1181-1187.
- Ahn Y, Jeong M, Jeong J, et al.— Randomized comparison of cilostazol vs clopidogrel after drug-eluting stenting in diabetic patients. *Circ J*, 2008, **72**, 35-39.
- Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Anselmino M, et al.— Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials appraising the impact of cilostazol after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 2008, **155**, 1081-1089.
- Brar SS, Kim J, Brar SK, et al.— Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**, 2220-2227.
- Ho PM, Fihn SD, Wang L, et al.— Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation for acute coronary syndrome. *Am Heart J*, 2007, **154**, 846-851.
- Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al.— Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*, 2007, **297**, 159-168.
- Jenkins DJ, Josse AR, Dorian P, et al.— Heterogeneity in randomized controlled trials of long chain (fish) omega-3 fatty acids in restenosis, secondary prevention and ventricular arrhythmias. *J Am Coll Nutr*, 2008, **27**, 367-378.
- Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al.— Effects of omega-3 fatty acids on coronary restenosis, intima-media thickness, and exercise tolerance: a systematic review. *Atherosclerosis*, 2006, **184**, 237-246.
- Walter DH, Schächinger V, Elsner M, et al.— Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol*, 2000, **85**, 962-968.
- Kamishirado H, Inoue T, Sakuma M, et al.— Effects of statins on restenosis after coronary stent implantation. *Angiology*, 2007, **58**, 55-60.
- Petronio AS, Amoroso G, Limbruno U, et al.— Simvastatin does not inhibit intimal hyperplasia and restenosis but promotes plaque regression in normocholesterolemic patients undergoing coronary stenting: a randomized study with intravascular ultrasound. *Am Heart J*, 2005, **149**, 520-526.
- Nishino M, Hoshida S, Kato H, et al.— Preprocedural statin administration can reduce thrombotic reaction after stent implantation. *Circ J*, 2008, **72**, 232-237.
- Iwata A, Miura S, Shirai K, et al.— Lower level of low-density lipoprotein cholesterol by statin prevents progression of coronary restenosis after successful stenting in acute myocardial infarction. *Intern Med*, 2006, **45**, 885-890.
- Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al.— Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation*, 2003, **107**, 1750-1756.

24. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C.— Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **287**, 3215-3222.
25. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al.— Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2002, **105**, 691-696.
26. Schömig A, Mehilli J, Holle H, et al.— Statin treatment following coronary artery stenting and one-year survival. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 854-861.
27. Ferrero V, Ribichini F, Pesarini G, et al.— Glucocorticoids in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Therapeutic potential. *Drugs*, 2007, **67**, 1243-1255.
28. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al.— Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 1935-1942.
29. Koo B, Kim Y, Park K, et al.— Effect of celecoxib on restenosis after coronary angioplasty with a Taxus stent (COREA-TAXUS trial): an open-label randomised controlled study. *Lancet*, 2007, **370**, 567-574.
30. Rodriguez AE, Fernandez-Pereira C.— Systemic immunosuppressive therapy with oral sirolimus after bare metal stent implantation: the missing alternative in the prevention of coronary restenosis after percutaneous coronary interventions. *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov*, 2008, **3**, 201-208.
31. Douglas JS.— Pharmacologic approaches to restenosis prevention. *Am J Cardiol*, 2007, **100**, 10K-16K.
32. Tardif J-C, Grégoire J, Schwartz L, et al.— Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions. *Circulation*, 2003, **107**, 552-558.
33. Scheen AJ, Paquot N.— Récepteurs PPAR- γ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 89-95.
34. Scheen AJ, De Flines J, Paquot N.— Le point sur la controverse à propos de la rosiglitazone. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 560-565.
35. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2008, **31**, Oct 22. [Epub ahead of print].
36. Marx N, Wöhrle J, Nusser T, et al.— Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patient. *Circulation*, 2005, **112**, 2792-2798.
37. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, et al.— Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study. *Am Heart J*, 2003, **146**, e1-e5.
38. Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, et al.— A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 101-106.
39. Katayama T, Ueba H, Tsuboi K, et al.— Reduction of neointimal hyperplasia after coronary stenting by pioglitazone in non-diabetic patients with metabolic syndrome. *Am Heart J*, 2007, **153**, 762-767.
40. Cao Z, Zhou Y, Zhao Y, et al.— Rosiglitazone could improve clinical outcome after coronary stent implantation in nondiabetic patients with metabolic syndrome. *Chin Med J*, 2006, **119**, 1171-1175.
41. Wang G, Wei J, Guan Y, et al.— Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist rosiglitazone reduces clinical inflammatory responses in type 2 diabetes with coronary artery disease after coronary angioplasty. *Metabolism*, 2005, **54**, 590-597.
42. Choi D, Jang Y, Klim S, et al.— Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 2654-2660.
43. Osman A, Otero J, Brizolará A, et al.— Effect of rosiglitazone on restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J*, 2004, **147**, e21-25.
44. Fang C, Jao Y, Yi-Chen, et al.— Angiographic and clinical outcomes of rosiglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus after percutaneous coronary interventions: a single center experience. *Angiology*, 2007, **58**, 523-534.
45. Riche AM, Valderrama R, Henyan NN.— Thiazolidinediones and risk of repeat target vessel revascularization following percutaneous coronary intervention. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 384-388.
46. Rosmarakis ES, Falagas ME.— Effect of thiazolidinedione therapy on restenosis after coronary stent implantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*, 2007, **154**, 144-150.
47. Geng D, Jin D, Wei Wu, et al.— Effect of thiazolidinediones on in-stent restenosis in patients after coronary stenting: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 2008, May 28, sous presse.
48. Rana JS, Monraats PS, Zwinderman A, et al.— Metabolic syndrome and risk of restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 873-877.
49. Canibus P, Faloia E, Piva T, et al.— Metabolic syndrome does not increase angiographic restenosis rates after drug-eluting stent implantation. *Metabolism*, 2008, **57**, 593-597.
50. Kao J, Tobis J, McClelland R, et al.— Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol*, 2004, **93**, 1347-1350.
51. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al.— Contrôle glycémique et morbi-mortalité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 511-518.
52. Scheen AJ, Legrand D.— Platelet dysfunction associated to insulin therapy in patients with type 2 diabetes : please do not throw the baby out with the bath water (Letter). *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49**, 628.
53. Kumar R, Lee TT, Jeremias A, et al.— Comparison of outcomes using sirolimus-eluting stenting in diabetic versus nondiabetic patients with comparison of insulin versus non-insulin therapy in the diabetic patients. *Am J Cardiol*, 2007, **100**, 1187-1191.
54. Kiernan TJ, Yan BP, Cruz-Gonzalez I, et al.— Pharmacological and cellular therapies to prevent restenosis after percutaneous transluminal angioplasty and stenting. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2008, **6**, 116-124.
55. Delcré S, Anselmino M, Moretti C, et al.— Clinical and pharmacological management of a high risk diabetic population undergoing percutaneous coronary interventions. *Minerva Cardioangiol*, 2008, **53**, 267-275.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.