

Revue Médicale Suisse

Revue Médicale Suisse N° 214 publiée le 26/08/2009

Prévention de la resténose et des accidents cardiaques après angioplastie coronaire chez le diabétique

Article de A. Nyssen V. Legrand A. J. Scheen

Différentes approches pharmacologiques systémiques ont été testées pour réduire le risque de resténose et de complications après angioplastie coronaire, avec ou sans stent, objectif prioritaire dans la population diabétique où ce risque 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 antiagrégants plaquettaires, des acides gras oméga 3, des statines, des anti-inflammatoires, des immunomodulateurs, des anti-oxydants et des inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Dans toute la mesure du possible, nous centrerons notre attention sur les résultats obtenus dans la population diabétique.

introduction

Le diabète est un facteur de risque de coronaropathie¹ et la population diabétique constitue environ un quart des patients subissant une procédure de revascularisation coronaire.² 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 deux revues antérieures, l'utilisation des stents enrobés de substances pharmacoactives (sirolimus, paclitaxel) permet de diminuer le taux de resténoses par rapport à l'utilisation de stents nus, dans la population générale, mais davantage encore dans la population diabétique.^{3,4} En effet, deux méta-analyses récentes des essais réalisés chez les patients diabétiques ont montré que les stents enrobés apportent une réduction d'environ 85% du risque de resténose par comparaison aux stents métalliques.^{5,6} Par ailleurs, les effets protecteurs angiographiques et cliniques apparaissent assez comparables avec les stents enrobés au paclitaxel et ceux enrobés au sirolimus dans une autre méta-analyse comparative.⁷ Cependant, le risque de resténose reste plus élevé (environ doublé) dans la population diabétique que dans la population générale, même avec l'utilisation d'endoprothèses pharmacoactives.⁸ Les raisons de ce moins bon pronostic en présence d'un diabète sont sans doute multiples. Ainsi, les mécanismes sous-jacents impliquent, par exemple, une plus forte réponse inflammatoire après la mise en place d'un stent chez les patients diabétiques en comparaison aux sujets non diabétiques⁹ ou encore une dysfonction endothéliale¹⁰ et un stress oxydatif accru, en relation avec l'insulinorésistance.¹⁰

Une première approche systémique chez le patient diabétique (en large majorité de type 2) est de mieux contrôler la glycémie grâce à des médicaments antihyperglycémiants spécifiques.¹¹ Les études ayant comparé les médicaments antidiabétiques se sont surtout intéressées au pronostic cardiovasculaire des patients, en termes d'événements cliniques sous forme d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), mais d'une façon générale et non dans les suites d'une procédure de revascularisation par angioplastie percutanée.¹² A notre connaissance, les sulfamides et les glinides n'ont pas été spécifiquement testés dans de grandes études cliniques dans cette indication particulière. Les résultats obtenus avec la metformine sont assez limités et ceux avec l'insuline suscitent certaines controverses. En fait, ce sont les thiazolidinediones (glitazones) qui ont fait l'objet de la plus grande attention dans cette

problématique particulière et qui ont donné les résultats les plus favorables, tant sur le risque de resténose que sur celui de la nécessité de recourir à une nouvelle procédure de revascularisation de la lésion.^{11,13}

Divers médicaments, administrés de façon systémique, ont été évalués dans le but de réduire le risque de resténose et l'incidence de complications cardiaques après angioplastie coronaire chez les patients diabétiques. Les résultats sont assez variables, mais dans l'ensemble les effets protecteurs obtenus sont loin d'être spectaculaires sur le processus de resténose et les complications qui s'en suivent.^{14,15} Par ailleurs, la plupart des études ont été réalisées chez des patients ayant bénéficié d'une angioplastie simple ou d'une angioplastie avec stent métallique nu, alors que les recommandations dans la population diabétique prônent maintenant plutôt le recours à des endoprothèses pharmacoactives.^{3,4}

Le but de cet article est d'évaluer les effets des approches pharmacologiques systémiques sur le risque de resténose après angioplastie coronaire, notamment chez les patients diabétiques, en dehors des médicaments antidiabétiques déjà analysés dans un autre article.¹¹ Nous envisagerons successivement le rôle des antiagrégants plaquettaires, des acides gras oméga 3, des statines, des anti-inflammatoires, des immunomodulateurs, des antioxydants et des inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

antiagrégants plaquettaires

Les études se sont intéressées à trois aspects, essentiellement du point de vue de l'incidence des événements cliniques : le type d'antiagrégants 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 stents (enrobé ou nu).

L'intérêt de l'utilisation d'aspirine après angioplastie coronaire pour réduire le risque de complications cardiovasculaires est bien démontré dans la population générale.¹⁶ 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 (Percutaneous coronary intervention in the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events)¹⁷ démontre la supériorité de l'association clopidogrel-aspirine après angioplastie coronaire, par rapport à l'aspirine seule, chez 2658 patients dont 19% sont diabétiques. Après 30 jours, le risque de décès d'origine cardiovasculaire, 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 huit mois de suivi (-17% , $p = 0,03$). Une autre étude¹⁸ 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).

Compte tenu de la variabilité individuelle de la réactivité plaquettaire, il a été envisagé d'orienter le traitement en fonction des résultats d'un test in vitro préalable. Ainsi, une étude récente a montré qu'une augmentation de la dose de charge de clopidogrel (4 x 600 mg au lieu de 1 x 600 mg) avant l'angioplastie et la pose d'un stent permet de réduire significativement le risque de thrombose aiguë (0,5 vs 4,2%, $p < 0,01$) et l'incidence de MACE (0,5 vs 8,9%, $p < 0,001$) dans le premier mois suivant la procédure chez les personnes présentant une hyperréactivité plaquettaire in vitro.¹⁹ Par ailleurs, 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 resténoses et des MACE après six à neuf mois de suivi.²⁰⁻²² Le cilostazol, inhibiteur de la phosphodiesterase de type III, possède un effet vasodilatateur et

antiagrégant.

La durée de l'antiagrégation joue également un rôle très important. Une étude rétrospective 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 six mois, 9,4% entre six et neuf mois et 3,2% lors d'un traitement de plus de neuf mois.²³ Dans ce travail, l'influence de la durée du traitement antiagrégant a été observée chez les 251 patients traités par stents métalliques et chez les 498 patients traités par stents enrobés (voir ci-après). Malgré ces résultats qui semblent assez convaincants, une grande étude prospective actuellement en cours (ISAR-SAFE : Safety and efficacy of six months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting) vise à comparer l'efficacité clinique d'un traitement combiné aspirine-clopidogrel pendant douze mois vs six mois après la mise en place d'un stent enrobé, en faisant l'hypothèse qu'avec ce type de stents, un traitement de six mois ne s'avérera pas inférieur en termes d'efficacité clinique par rapport à un traitement prolongé pendant douze mois.²⁴ 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 vs 6,9%, $p < 0,001$) et ce, jusqu'à un suivi de dix-huit mois.²⁵

Malgré l'absence de différence selon le type de stents (nu ou enrobé) rapportés dans une étude rétrospective déjà mentionnée ci-dessus,²³ le type d'endoprothèses coronaires semble également devoir influencer la durée d'un traitement antiagrégant plaquettaire agressif. Ainsi, il a été rapporté que le bénéfice de l'utilisation au long terme de clopidogrel est plus marqué chez les patients porteurs de stents enrobés par rapport aux patients ayant un stent métallique.²⁶ 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.²⁵

Diverses données suggèrent que l'abciximab, un anti agrégant plaquettaire agissant comme bloqueur des récepteurs aux glycoprotéines 2b/3a administré en aigu par voie intraveineuse, réduit le risque de resténose chez les patients diabétiques traités par angioplastie avec stents métalliques nus.² Dans l'étude ISAR-SWEET (Intracoronary stenting and antithrombotic regimen : Is Abciximab a superior way to eliminate elevated thrombotic risk in diabetics study), le risque de resténose était significativement réduit de 24%, mais sans impact significatif sur le taux d'infarctus ou de décès chez des patients diabétiques ayant subi une angioplastie avec pose d'un stent nu après une dose de charge de 600 mg de clopidogrel.²⁷ Une autre étude a montré que l'abciximab exerce un effet bénéfique sur la nécessité de recourir à une nouvelle procédure de revascularisation lors d'un suivi moyen de 25 mois après angioplastie avec mise en place d'un stent (nu ou enrobé) (15,8 vs 26,8% ; $p = 0,02$).²⁸ Le bénéfice est particulièrement évident chez les patients diabétiques insulino-traités (12,2% sous abciximab vs 32,7% sans abciximab, respectivement ; $p = 0,05$), alors que la différence n'est pas significative chez les sujets diabétiques non insulino-traités (19 vs 23,5% ; NS). Une autre étude récente n'a cependant pas montré d'impact significatif de l'abciximab sur le degré de perte luminale tardive chez des patients diabétiques ayant bénéficié d'une angioplastie élective avec un stent enrobé au paclitaxel.²⁹

acides gras oméga 3

Les acides gras de la lignée oméga 3 sont réputés exercer des effets protecteurs sur le plan cardiovasculaire (notamment un effet antiarythmique avec diminution du risque de mort subite)³⁰ et ont aussi été testés pour prévenir la resténose après angioplastie coronaire.³¹ Le mécanisme d'action reste mal connu, mais un effet antiagrégant plaquettaire des oméga 3 est évoqué.³⁰ Une revue systématique de la littérature, concernant 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.³¹ 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 d'un stent, a fortiori s'il s'agit d'endoprothèses pharmacoactives. En fait, les résultats concernant les effets protecteurs cardiovasculaires 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.³⁰

statines

Les statines sont bien connues pour leur protection cardiovasculaire, aussi bien dans la population générale que chez les patients diabétiques. Cependant, les études spécifiquement consacrées à la population diabétique sont rares (étude CARDS (Collaborative atorvastatine diabetes study) avec l'atorvastatine, sous-groupe important dans la Heart protection study avec la simvastatine) et, à notre connaissance, aucune ne concerne le suivi postangioplastie 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 (avec ou sans stent) 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 resténoses angiographiques (définies 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%, $p < 0,005$).³² Une autre étude rétrospective a confirmé qu'un traitement par statine diminue le risque de resténose intrastent et le taux de revascularisations après implantation d'un stent coronaire,³³ avec une réduction du risque relatif (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 intrastent analysées par la méthode IVUS (Intravascular ultrasound) (ultrasons intracoronaires et non par coronarographie) chez des sujets normocholestérolémiques, mais la dose utilisée était relativement faible (20 mg seulement).³⁴ Une étude récente a montré qu'un prétraitement par statine, précédant la procédure d'angioplastie, permet de réduire le risque de thrombose secondaire.³⁵ L'effet protecteur vasculaire peut s'expliquer par la baisse du taux de cholestérol LDL.³⁶ 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 spécifique (hs-CRP) tirent un plus grand bénéfice, en termes de survie, d'un traitement de statine précédant la procédure d'angioplastie.³⁷

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 (Lescol intervention prevention study), la fluvastatine (80 mg/jour) réduit de 22% ($p = 0,01$) le risque de MACE par rapport au placebo après quatre ans de suivi.³⁸ Dans une étude observationnelle américaine incluant 1000 patients (environ 27,5% avec un diabète), le traitement par statine a été associé à une réduction de la mortalité à trente jours (- 47%) et à six mois (- 33%), et s'avère être un facteur prédictif indépendant de la survie à six mois après ajustement pour les variables confondantes.³⁹ Dans une étude allemande^{29,40} comportant 4520 patients, 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 cependant que le bénéfice clinique observé avec 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.

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.³⁷ Il paraît donc intéressant d'évaluer l'impact des anti-inflammatoires proprement dits sur l'évolution postangioplastie.

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.⁴¹ Une étude clinique a cependant montré que l'administration de fortes doses de prednisone (1 mg/kg/j pendant dix jours puis diminution lentement progressive) a permis de réduire drastiquement le risque de resténose (7 vs 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.⁴² Cet effet n'est pas retrouvé si l'on diminue la dose de prednisone de moitié.⁴¹ 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 six mois) permet d'obtenir une moindre perte de lumière intrastent que dans le groupe contrôle (0,49 mm vs 0,75 mm, $p < 0,0001$) chez des patients ayant reçu un stent enrobé au paclitaxel.⁴³ De plus, les événements cliniques à six 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.

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 qu'un effet anti-inflammatoire simple. Les immunomodulateurs sont bien connus pour exercer un effet protecteur sur le risque de resténose intrastent puisqu'ils entrent dans la composition des endoprothèses pharmacoactives (stents enrobés), comme le sirolimus.^{3,4} Certains ont envisagé d'utiliser cet immunosuppresseur par voie systémique plutôt que localement. Une analyse récente de la littérature révèle que trois études observationnelles et trois essais contrôlés ont évalué les effets du sirolimus per os.⁴⁴ Elles montrent qu'un traitement de quatorze jours suivant l'angioplastie avec stent nu réduit significativement le risque de resténose et ce, de façon proportionnelle à la concentration plasmatique de sirolimus 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.⁴⁴ Il n'empêche qu'actuellement, la préférence est largement donnée à l'utilisation des endoprothèses pharmacoactives, en particulier dans la population diabétique.³⁻⁵

antioxydants

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.¹⁴ Le probucol est un agent hypolipémiant qui a des propriétés antioxydantes 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.^{45,46} Cependant, le probucol est responsable d'une augmentation de l'intervalle QT et n'est plus guère utilisé en clinique. 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 antioxydantes et anti-inflammatoires, en plus de ses effets hypolipémiants.¹⁴ L'étude clinique CART-1 (Canadian antioxidant restenosis trial-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.⁴⁵ 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 antioxydants pourrait s'avérer particulièrement utile dans cette population. Force est cependant de reconnaître que les études relatives à ce type d'interventions sont limitées et n'ont plus été entreprises depuis l'emploi des stents médicamenteux.

inhibiteurs du système rénine-angiotensine

Plusieurs études, déjà anciennes, et donc essentiellement réalisées avec des stents nus, ont montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) n'exerçaient pas d'effet protecteur sur le phénomène de resténose coronaire après angioplastie et mise en place d'une endoprothèse.^{46,47} Une étude réalisée avec l'antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (étude VAL-PREST (Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions)) a pourtant montré que l'administration de 80 mg de valsartan permet de réduire le risque de resténose (19,2 vs 38,6% sous placebo, $p < 0,005$) après un suivi de six mois.⁴⁸ Ces résultats ont été confirmés dans une grande étude prospective comparant le valsartan 80 mg par jour (32% de patients diabétiques) avec divers IECA (25% de sujets diabétiques), l'étude VALVACE (VALsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation).⁴⁹ Dans la population diabétique, la resténose survient dans 24% des patients traités par valsartan, environ deux fois moins que dans le groupe traité par IECA (43%, $p < 0,01$) après un suivi de six mois. Lors d'un suivi prolongé moyen de 2,6 années, le taux de MACE dans la population totale (diabétique ou non) a été de 7% sous valsartan et de 22% sous IECA ($p < 0,0001$). Des études plus récentes du même groupe, mais toujours réalisées avec des stents nus, ont montré que la protection offerte par le valsartan était dose-dépendante entre 80 et 320 mg par jour.^{50,51} On ne sait pas si les autres antagonistes des récepteurs AT1 offrent le même avantage sur le risque de resténose par comparaison aux IECA.

conclusions

La resténose après une angioplastie coronaire est un événement relativement fréquent dans la population diabétique, qui peut avoir des conséquences graves dont 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,¹¹ mais cette classe pharmacologique est actuellement controversée, précisément en raison de certaines incertitudes quant à la sécurité cardiovasculaire, surtout pour ce qui concerne la rosiglitazone. Par ailleurs, la prescription d'antiagrégants 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 de type 2, d'autant plus qu'il est coronarien. Il en est de même pour les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, premier choix comme antihyper tenseur dans la population diabétique, a fortiori s'il existe une microalbuminurie ou une protéinurie. Par contre, le recours à des anti-inflammatoires par voie systémique n'est pas recommandé. Il en est de même des immunomodulateurs alors que ces agents (le sirolimus notamment) 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 pharmacoactives libérant in situ diverses substances capables d'en traverser le phénomène de resténose et de thrombose, comme le paclitaxel, le sirolimus ou d'autres agents en cours de développement.⁵² 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 spécifiquement une 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, y compris le contrôle de la glycémie.^{11,53} Il faut insister, par ailleurs, sur l'importance d'une bonne observance thérapeutique, parfois hypothéquée par une polymédication relativement lourde.⁵⁴

Auteur(s) : **A. Nyssen V. Legrand A. J. Scheen**

Contact de(s) l'auteur(s) : **Astrid Nyssen Prs Victor Legrand et André J. Scheen Université de Liège Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique Département de médecine CHU Sart Tilman 4000 Liège, Belgique**

Bibliographie : 1 ** 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. 2 Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes part II : Recent advances in coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol 2007;49:643-56. 3 Legrand V. Therapy insight : Diabetes and drug-eluting stents. Nature Clin Pract 2007;4:143-50. 4 * Nyssen A, Legrand V, Scheen AJ. Endoprothèses coronaires pharmaco-actives chez les patients diabétiques. Rev Med Suisse 2008;4:1806-10. 5 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;99:1399-402. 6 Patti G, Nusca A, Di Sciascio G. Meta-analysis comparing (nine trials) of outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2008;102:1328-34. 7 Mahmud E, Bromberg-Marin G, Palakodeti V, et al. Clinical efficacy of drug-eluting stents in diabetic patients : A meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008;51:2385-95. 8 Scheen AJ, Warzee F. Diabetes is still a risk factor for restenosis after drug-eluting stent in coronary arteries. Diabetes Care 2004;27:1840-1. 9 Paiva MS, Serrano CV, Nicolau JC, et al. Differences in the inflammatory response between patients with and those without diabetes mellitus after coronary stenting. J Interv Cardiol 2008;21:403-9. 10 Piatti P, Di Mario C, Monti LD, et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. Circulation 2003;108:2074-81. 11 * Nyssen A, Legrand D, De Flines J, Legrand V, Scheen AJ. Effets des médicaments antidiabétiques sur le risque de resténose et sur l'incidence des complications cardiaques après angioplastie coronaire. Sang Thrombose Vaisseaux 2009;21:133-9. 12 Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications : A systematic review. Arch Intern Med 2008;168:2070-80. 13 * Geng D, Jin D, Wu W, et al. Effect of thiazolidinediones on in-stent restenosis in patients after coronary stenting : A meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis 2009;202:521-8. 14 * Douglas JS. Pharmacologic approaches to restenosis prevention. Am J Cardiol 2007;100(Suppl.):10K-6. 15 Nyssen A, Legrand V, Scheen AJ. Risque de resténose et d'événements cardiaques après angioplastie coronaire chez le patient diabétique : réduction par des approches pharmacologiques systémiques. Rev Med Liège 2009;64:192-8.

16 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;318:1714-9. 17 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;358:527-33. 18 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;288:2411-20. 19 Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored Clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:5-10. 20 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;51:1181-7. 21 Ahn Y, Jeong M, Jeong J, et al. Randomized comparison of cilostazol vs clopidogrel after drug-eluting stenting in diabetic patients. *Circ J* 2008;72:35-9. 22 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: 1081-9. 23 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;51:2220-7. 24 Byrne R, Schulz S, Mehilli J, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months clopidogrel therapy after implantation of drug-eluting stent : The intracoronary stenting and antithrombotic regimen : Safety and efficacy of 6 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting (ISAR-SAFE) study. *Am Heart J* 2009; 157:620-4. 25 Ho PM, Fihn SD, Wang L, et al. Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation for acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007;154:846-51. 26 Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-68. 27 Mehilli J, Kastrati A, Scühlen H, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004;110:3627-35. 28 Lopez-Minguez JR, Nogales JM, Gonzalez R, et al. Abciximab offers greater benefits to insulin-dependent diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Cardiovasc Revasc Med* 2007;8:175-82. 29 De Luca L, Sardella G, De Persio G, et al. Impact of abciximab on coronary restenosis in diabetic patients undergoing elective paclitaxel-eluting stent implantation. A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Acute Card Care* 2008;10:93-9. 30 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;27:367-78. 31 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;184:237-46. 32 Walter DH, Schächinger V, Elsner M, et al. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000;85:962-8. 33 Kamishirado H, Inoue T, Sakuma M, et al. Effects of statins on restenosis after coronary stent implantation. *Angiology* 2007;58:55-60. 34 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;149:520-6. 35 Nishino M, Hoshida S, Kato H, et al. Preprocedural statin administration can reduce thrombotic reaction after stent implantation. *Circ J* 2008;72:232-7. 36 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: 885-90. 37 Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003;107:1750-6. 38 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;287:3215-22. 39 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;105:691-6. 40 Schömig A, Mehilli J, Holle H, et al. Statin treatment following coronary artery stenting and one-year survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:854-61. 41 Ferrero V, Ribichini F, Pesarini G, et al. Glucocorticoids in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Therapeutic potential. *Drugs* 2007;67:1243-55. 42 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;40:1935-42. 43 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;370:567-74. 44 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;3:201-8. 45 Tardif JC, Grégoire J, Schwartz L, et al. Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003;107:552-8. 46 Peters S. Can angiotensin receptor antagonists prevent restenosis after stent placement ? *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2:143-8. 47 Wilensky R. Angiotensin-receptor blockers : Revival of the systemic prevention of restenosis ? *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:63-73. 48 Peters S, Götting B, Trümmel M, et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions : The VAL-PREST trial. *J Invasive Cardiol* 2001; 13:93-7. 49 Peters S, Trümmel M, Meyners W, et al. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation - results of the VALVACE trial. *Int J Cardiol* 2005; 98:331-5. 50 Peters S. Comparison of efficacy of low- (80mg/day) and high- (160-320mg/day) dose valsartan in the prevention of in-stent restenosis after implantation of bare-metal stents in type B2/C coronary artery lesions. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:88-90. 51 Peters S, Koehler B, Steffen H, et al. Late lumen loss and follow-up percent diameter stenosis at different doses of oral valsartan six months after bare-metal stent implantation in type B2/C coronary lesions. *Int J Cardiol* 2009 ; epub ahead of print. 52 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: 116-24. 53 Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus : A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72. 54 * 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;53:267-75. * à lire ** à lire absolument

Mots-clef :

Numéro de revue : **214**

Numéro d'article : **34243**