



# Nouvelles approches en cardiologie interventionnelle

**Edoardo De Benedetti  
Ph. Gabriel Steg**

E. De Benedetti, P.G. Steg : Service de cardiologie A, Centre hospitalier Bichat-Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France.

► Depuis son introduction en 1977 par Gruentzig à Zürich, l'angioplastie transluminale coronaire (ATL) au ballonnet est rapidement devenue la technique de revascularisation myocardique la plus utilisée. Dix ans après, l'introduction d'endoprothèses coronaires (*stents*) a permis, d'une part, de réduire les complications aiguës ainsi que la fréquence des récurrences (la resténose) et, d'autre part, d'étendre le champ d'action de la cardiologie interventionnelle aux syndromes coronariens aigus. Parmi les nouvelles approches en cardiologie interventionnelle, nous discuterons essentiellement les endoprothèses coronaires, les nouveaux antiplaquettaires, le traitement de la resténose par les thérapies médicamenteuses, la thérapie génique et la radiothérapie endocoronaire (brachythérapie), enfin l'angiogénèse thérapeutique grâce aux facteurs de croissance angiogéniques, à la thérapie génique, voire au laser intramyocardique. ◀

**L**es maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans les pays occidentaux. Parmi celles-ci, la maladie coronarienne est la plus fréquente et celle qui comporte la morbidité et la mortalité les plus élevées.

Dans un premier temps, les seuls traitements disponibles étaient le traitement médicamenteux et, depuis la fin des années 1960, la chirurgie de pontage. En 1977, Gruentzig a pratiqué à Zürich les premières angioplasties transluminales au ballonnet (ATL), d'abord dans des vaisseaux périphériques puis dans les coronaires [1]. Depuis, cette technique a connu un essor considérable. Parallèlement, les traitements adjuvants, tels que les anti-plaquettaires, les endoprothèses coronaires et les traitements pour prévenir ou traiter la resténose ont eu un impact important sur les résultats immédiats et à moyen terme de la revascularisation percutanée. On estime qu'environ 500 000 ATL ont été effectuées en 1996 aux États-Unis et environ 300 000 en Europe. Cet article passe en revue les principales acquisitions thérapeutiques de ces dernières années.

## **Les endoprothèses coronaires (stents)**

L'introduction des endoprothèses coronaires (*stents*) a certainement marqué un tournant fondamental dans l'histoire de la cardiologie interventionnelle [2]. Ces dispositifs métalliques visent à étayer la paroi artérielle et luttent contre les forces de rappel élastique de la paroi (*figures 1 et 2*). Dans le même temps, ils contribuent à recoller à la paroi les lambeaux de dissection produits par l'angioplastie au ballon et ils permettent une optimisation du résultat immédiat et le maintien d'une lumière artérielle largement ouverte qui contribue à réduire les forces de cisaillement artériel (*shear stress*) et, ainsi, à limiter les phénomènes thrombotiques d'origine plaquettaire. Le largage de ces prothèses s'effectue après déploiement « passif » par le ballonnet d'angioplastie sur lequel elles sont serties (*figure 2*). Dans une minorité de cas, on utilise des prothèses auto-expansives, contenues dans une gaine et déployées par retrait de celle-ci. Dans les semaines qui suivent le largage, elles sont recouvertes d'endothélium puis

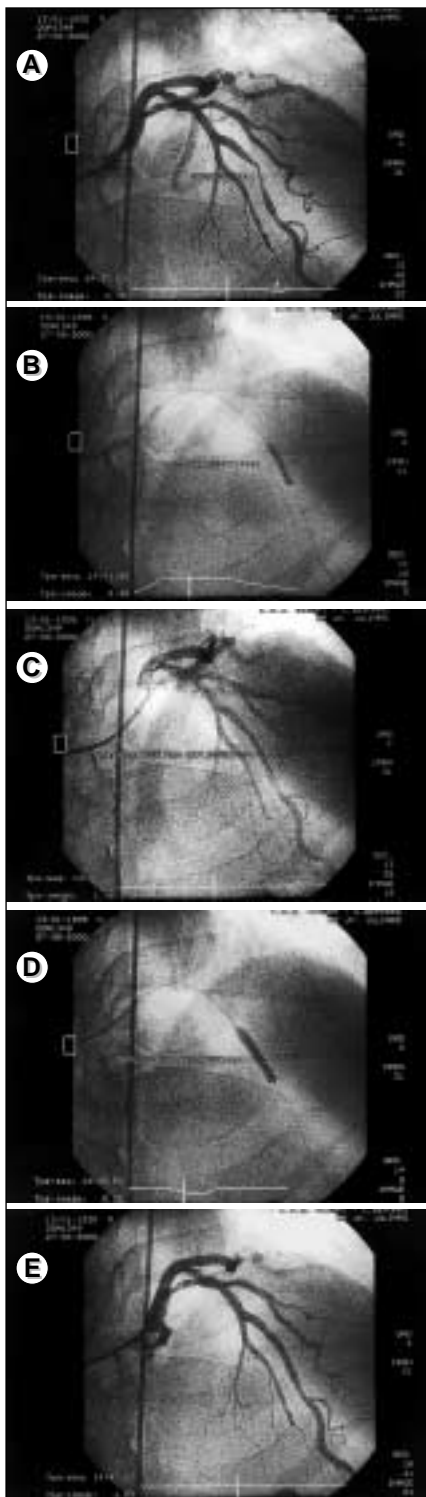


Figure 1. **Exemple d'implantation d'endoprothèse.** A. Sténose serrée sur l'artère interventriculaire antérieure. B. Angioplastie au ballonnet. C. Repérage pour le déploiement de l'endoprothèse. D. Déploiement de la prothèse par le ballonnet. E. Résultat final montrant l'absence de sténose résiduelle.



Figure 2. **Exemple d'une endoprothèse coronaire (Tetra™).** A. Sertie sur un ballonnet. B. Déployée. Reproduit avec la permission de Guidant™.

secondairement incorporées dans la paroi, sans engendrer de phénomène de rejet. Depuis leur première implantation à la fin des années 1980, leur utilisation n'a fait que croître et, actuellement, plus de 75 % des ATL au ballonnet sont complétées en France par l'utilisation d'une endoprothèse. Cette large utilisation est fondée d'une part sur les études multicentriques BENESTENT et STRESS, qui ont démontré que l'utilisation d'endoprothèses réduisait le risque de récurrence (resténose) de près de 50 % (passant d'un taux de nouvelle revascularisation dans les 6 mois suivant une angioplastie réussie d'environ 30 à 15 %) et d'autre part sur l'expérience clinique, confortée par de nombreuses observations, qui ont confirmé que les *stents* diminuaient le risque de complications aiguës, notamment le recours à la chirurgie de pontage en urgence désormais devenue anecdotique, avec un taux de pontage en urgence aujourd'hui nettement inférieur à 1 % [3, 4].

Le risque principal de la mise en place d'endoprothèses est le risque de thrombose subaiguë dans les premiers jours. Ce risque, initialement évalué à plus de 10 % malgré un traitement d'anticoagulation orale, a été réduit de manière importante par l'utilisation d'une association d'aspirine et de thiényridine (ticlopidine ou clopidogrel) qui a permis de ramener ce taux en dessous de 1 %. Trois essais cliniques (ISAR, STARS, FANTASTIC) ont clairement confirmé la supériorité de cette association antiplaquettaire par rapport au traitement anticoagulant oral [5-7]. Le traitement par aspirine est habituellement de durée indéfinie chez le coronarien, et il est établi que le traitement adjuvant par thiényridine doit être poursuivi

au minimum deux semaines, et généralement au moins un mois, après la mise en place de l'endoprothèse [8]. Parallèlement, des travaux utilisant l'échographie endocoronaire ont montré le caractère critique d'un déploiement complet de ces prothèses par gonflage à haute pression du ballonnet pour prévenir les risques d'apposition imparfaite des barreaux à la paroi, source de resténose et surtout de thrombose subaiguë dans les semaines suivant l'implantation [9]. L'industrie a progressivement développé de nombreux modèles d'endoprothèses utilisant de nouveaux dessins et des matériaux dont l'hémocompatibilité a été améliorée. Il en existe actuellement en Europe environ cinquante types différents. La grande variété de conception, de taille et de longueur permet en pratique leur implantation dans la quasi totalité des cas.

Aujourd'hui, les patients traités au quotidien en cardiologie interventionnelle sont moins sélectionnés que ceux qui ont participé aux essais randomisés. Les cardiologues interventionnels ont été tentés de s'attaquer à des lésions de plus en plus complexes, dans des vaisseaux au diamètre inférieur à 2,5 mm, chez des patients pluri-tronculaires. Dans ces circonstances, les résultats de l'angioplastie, tant immédiats qu'à moyen terme, sont moins bons, et on observe une augmentation du taux de complications et des récurrences. Ceci est particulièrement le cas chez les patients diabétiques [10]. Si l'on se fonde sur des études randomisées, on ne reconnaît aujourd'hui comme indications aux endoprothèses que: (1) le traitement de l'occlusion aiguë après ATL; (2) la réduction de la resténose dans des lésions focales dans des vaisseaux dont le diamètre est supérieur à 3 mm; (3) les lésions focales dans des greffons

veineux saphènes aorto-coronaires; (4) les occlusions chroniques; (5) le traitement de l'infarctus aigu. Dans la pratique, néanmoins, l'utilisation d'endoprothèses tend à se généraliser et on estime actuellement le pourcentage de patients traités par angioplastie coronaire et recevant au moins un stent à plus de 70% en France.

Les progrès dans le domaine des endoprothèses viendront de la mise sur le marché de stents conçus pour traiter les lésions siégeant aux bifurcations (constituant une des dernières difficultés techniques), ou de stents recouverts de matériel synthétique pour traiter les très rares perforations coronaires. En outre, les endoprothèses peuvent servir de plates-formes pour l'administration endo-artérielle de substances thérapeutiques dans le but de diminuer le risque de thrombose (héparine, phosphorylcholine, hirudine, iloprost, anticorps contre les glycoprotéines IIb/IIIa, etc.) ou d'améliorer la biocompatibilité et, ainsi, de réduire le risque de resténose (polymères, fibrine, cellules endothéliales, stents biodégradables). On peut par ailleurs imaginer de les utiliser en vue de délivrer des protéines, des oligonucléotides antisens ou même de l'ADN pour prévenir la resténose. Enfin, les stents radioactifs font l'objet d'essais cliniques, mais des données préliminaires récentes ont montré la fréquence des resténoses aux extrémités (en « papier de bonbon »), liées à des problèmes de dosimétrie aux berges de l'endoprothèse (*edge effect*), ce qui limite pour l'instant leur utilisation [11, 12].

### Les nouveaux anti-plaquettaires

L'association d'aspirine à une thiéno-pyridine (ticlopidine ou clopidogrel) a permis de diminuer le risque de thrombose subaiguë d'endoprothèse à moins de 1%.

L'apparition de nouveaux agents anti-plaquettaires dirigés contre les récepteurs Gp IIb/IIIa a représenté un autre progrès thérapeutique important. Plusieurs études ont montré que l'utilisation d'abciximab lors d'une ATL diminuait le risque de complications [13, 14]. Ces résultats ont été également confirmés chez les patients instables traités par ATL [105]. Enfin, l'étude EPISTENT a étendu ces résultats

aux patients chez lesquels une endoprothèse était implantée (figure 3) [16]. Ces données convaincantes et convergentes devraient en principe justifier l'utilisation de l'abciximab chez la quasi-totalité des patients traités par l'ATL [17]. Cependant, son utilisation reste encore limitée, 7% des procédures en Europe en 1999, en raison d'un coût élevé quoique variable en fonction du système de santé et de remboursement [18]. Le plus souvent, ces traitements sont réservés aux patients à haut risque de complications thrombotiques, c'est-à-dire les patients cliniquement instables (notamment lorsqu'il existe des signes de thrombus intra-coronaire à l'angiographie), les diabétiques, les infarctus aigus ou encore en cas de thrombose d'endoprothèse. Les résultats récents encourageants

avec d'autres molécules anti-GpIIb/IIIa injectables nettement moins chères que l'abciximab (essais PRISM Plus, PURSUIT, ESPRIT), permettent d'espérer un accès plus large à l'utilisation des anti-Gp IIb/IIIa.

### La resténose

Malgré la large utilisation des endoprothèses, une resténose intra-stent survient encore chez 10 à 20% des patients, selon le type de lésion traitée et le terrain. Cette incidence est également influencée par la définition utilisée de la resténose. Cette resténose intra-stent revêt un caractère « plus agressif » et une propension à la récurrence plus grande que la resténose après angioplastie conventionnelle au ballonnet. On estime ainsi que le risque de nouvelle angioplastie

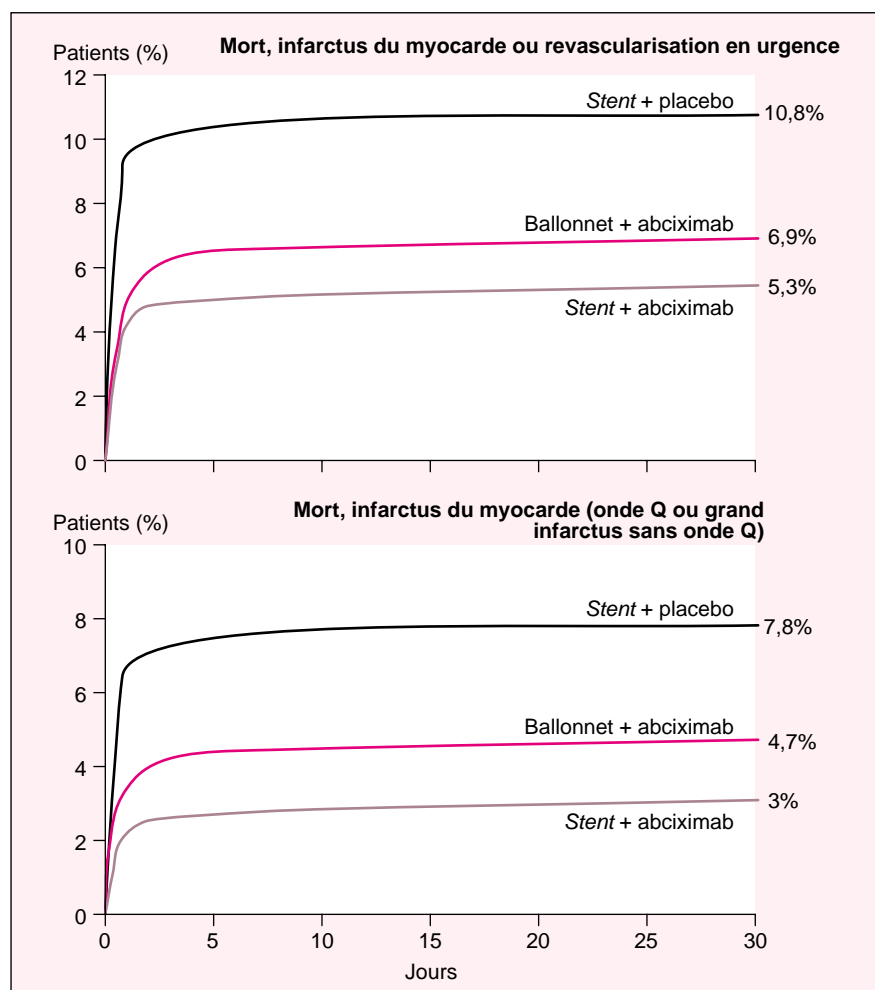


Figure 3. Courbes des événements dans l'étude EPISTENT montrant la supériorité de l'association stent et abciximab par rapport aux autres groupes. Reproduit avec permission de [16].

dans les 6 mois est de près de 50% pour une resténose intra-stent, contre environ 30% en cas d'angioplastie pour une resténose après ballonnet seul [19]. Elle constitue ainsi une nouvelle maladie créée par le cardiologue interventionnel [20].

Ces dernières années ont été marquées par de grands progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la resténose. Ce qui était initialement considéré comme une simple hyperplasie néo-intimale s'est révélé être un phénomène bien plus complexe et très différent selon que l'on considère la resténose après ATL au ballonnet ou après implantation d'endoprothèse (figure 4). Après une ATL au ballonnet, la resténose est secondaire à une constriction du vaisseau (le remodelage négatif) alors qu'après implantation d'une endoprothèse, le vaisseau est étayé et la constriction est prévenue. C'est alors essentiellement la prolifération néo-intimale qui réduit le calibre de l'artère [21].

Les mécanismes exacts à la base du remodelage négatif sont mal connus mais les hypothèses actuelles font intervenir les forces de cisaillement (*shear stress*) et la libération de divers médiateurs cellulaires (tels que le NO, le PDGF, le TGF- $\beta$ ) qui agissent sur la paroi vasculaire [22]. En revanche, la resténose intra-stent est essentiellement secondaire à une prolifération néo-intimale plus marquée en regard des barreaux de l'endoprothèse. Des données expérimentales [23] et cliniques [24] ont montré que l'inflammation joue un rôle capital dans la survenue de la resténose.

### **Le traitement pharmacologique**

De très nombreux essais cliniques de prévention pharmacologique de la resténose ont été menés, avec des résultats assez uniformément décevants, de telle sorte qu'il n'y a pour l'instant aucun traitement pharmacologique adjuvant utilisé en routine clinique pour la prévenir. Les espoirs actuels proviennent de quelques molécules en cours d'investigation et surtout de nouveaux traitements adjuvants non pharmacologiques.

Un agent hypolipémiant avec des propriétés anti-oxydantes, le probu-

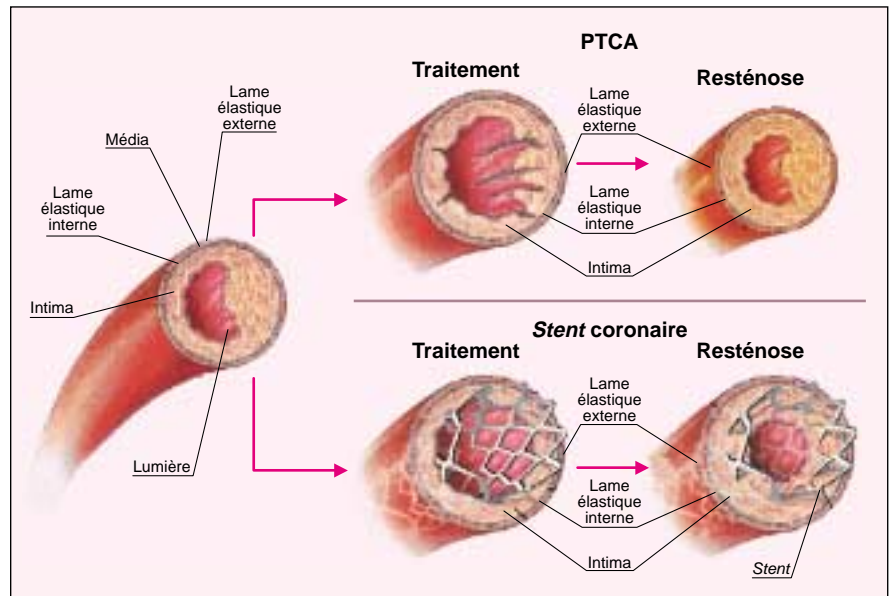


Figure 4. **Mécanisme de la resténose après une angioplastie au ballonnet.** Dans ce cas, la resténose est essentiellement secondaire au remodelage constrictif, alors qu'après une endoprothèse c'est l'hyperplasie intimale qui prédomine. Reproduit avec permission de [49].

col, s'est avéré efficace dans la prévention de la resténose après ATL au ballonnet seul, à la condition qu'il soit administré de manière préventive (ce qui rend difficile l'utilisation de ce traitement lorsque l'angioplastie est réalisée dans la foulée immédiate de la coronarographie, notamment dans le cadre des syndromes coronaires aigus) [25, 26]. Ces données n'ont pour l'instant pas été confirmées chez les patients traités avec endoprothèses. Le tranilast (molécule ayant des propriétés anti-TGF $\beta$ ) a donné des résultats précliniques prometteurs et un grand essai clinique (PRESTO) est en cours [27].

Enfin, notre groupe a montré que l'interleukine-10, administrée de manière systémique, est capable d'inhiber la prolifération néo-intimale aussi bien après ATL au ballonnet qu'après endoprothèse chez l'animal [23], suggérant l'intérêt des thérapies anti-inflammatoires dans la prévention de la resténose intra-stent.

### **La thérapie génique**

La thérapie génique se fonde sur la possibilité d'administrer un gène dans la paroi vasculaire, grâce à un cathéter, pendant ou immédiatement après une ATL. L'expression de ce gène, même transitoire, peut moduler la

migration et/ou la prolifération des cellules musculaires lisses, ainsi que l'accumulation de matrice extracellulaire [28, 29]. Il existe plusieurs moyens pour administrer ces gènes. Le micro-transfert utilise soit seulement de l'ADN « nu » (plasmidique), soit un vecteur (viral, un liposome contenant un plasmide), capable de transporter le gène dans les cellules cibles de la paroi vasculaire, notamment les cellules musculaires lisses. Le macro-transfert utilise un système de délivrance (le plus souvent un ballon de perfusion ou une endoprothèse recouverte) qui met en contact direct le vecteur avec la paroi vasculaire.

Compte tenu de leur efficacité de transfection, la plupart des travaux utilisent des adénovirus recombinants rendus défectifs pour la réplication. La possibilité de réaliser un transfert de gène efficace percutané par délivrance de vecteurs adénoviraux est établie [30], cependant certains obstacles restent à surmonter :

- l'expression transgénique est transitoire et disparaît après quelques semaines, probablement en raison de l'importante réaction inflammatoire déclenchée par les protéines virales. Théoriquement, cette expression limitée dans le temps pourrait être suffisante pour empêcher la resténose qui est elle-même un processus transi-

toire, mais la réaction inflammatoire induite par les vecteurs adénoviraux reste pour l'instant une des craintes principales liées à la thérapie génique artérielle;

- le transfert génique est très efficace dans les artères saines. Il en va autrement dans des artères athérosclérotiques. Il faut alors avoir recours à des traitements adjuvants pour augmenter le rendement du transfert. Il est parfois possible de se contenter d'un taux de transfert médiocre lorsque le gène transféré code pour une protéine sécrétée qui remplit alors une fonction paracrine [31];

- il existe un risque au moins théorique de persistance d'adénovirus compétents pour la réplication.

Il est impératif de développer de nouveaux vecteurs viraux moins pro-inflammatoires et sans risque de génération de virus compétents. L'expression de ces vecteurs doit être ciblée à certains types cellulaires (tels que les cellules musculaires lisses) et peut être rendue modulable [32].

Malgré les limites des vecteurs de première génération, la thérapie génique préventive de la resténose s'est avérée efficace dans différents modèles expérimentaux de resténose après angioplastie [33] grâce à l'utilisation de diverses stratégies. La stratégie cytotoxique consiste à utiliser des gènes qui codent pour des protéines qui tuent les cellules en prolifération. Un exemple en est l'utilisation du gène de la thymidine-kinase du virus Herpes simplex, HSV-1, qui induit la mort des cellules musculaires lisses par apoptose lorsque celles-ci sont sensibilisées par du ganciclovir ou de l'acyclovir [29]. La stratégie cytostatique a pour but de stopper la division des cellules transfectées sans les tuer. Un de ses avantages est l'absence de libération de produits cellulaires susceptibles d'induire une inflammation et/ou une prolifération. Deux exemples en sont le transfert du gène *Rb* [34], un inhibiteur du cycle cellulaire, et du gène *gax* [35], un régulateur négatif de la prolifération spécifique des cellules musculaires lisses. D'autres stratégies se fondent sur l'induction de la régénération de l'endothélium, qui semble à son tour inhiber l'hyperplasie intimale, en utilisant le gène *VEGF* [36] ou en transférant des NO-synthases pour améliorer la fonction endothéliale [37].

Sur le plan théorique et expérimental, la thérapie génique semble donc prometteuse dans la prévention de la resténose. Néanmoins, des craintes quand à la sécurité à court et à long termes, notamment lorsque des vecteurs viraux sont employés, des facteurs psychologiques (utilisation d'OGM), et des contraintes réglementaires très lourdes s'appliquant aux essais cliniques de thérapie génique font qu'il n'est pas sûr qu'elle puisse être testée rapidement dans cette indication, d'autant que la resténose ne constitue pas une maladie mortelle à court terme et qu'il existe des thérapeutiques alternatives. De fait, alors que des résultats expérimentaux encourageants ont été obtenus dès le milieu des années 1990, il n'y a pour l'instant aucun essai clinique en cours dans cette indication.

### La brachythérapie

La resténose intra-stent est essentiellement secondaire à une prolifération néo-intimale. Un des moyens puissants de réduire la prolifération cellulaire, utilisé depuis fort longtemps en oncologie, est la radiothérapie. Différents résultats précliniques ont confirmé son efficacité dans la prévention de la resténose (figure 5). C'est une équipe vénézuélienne qui a conduit la première étude démontrant l'efficacité de la radiothérapie intracoronaire (brachythérapie) dans la prévention de la resténose chez l'homme [38]. Ces données ont été progressivement étendues au traitement de la resténose intra-stent. Depuis lors, de nombreux travaux ont confirmé l'efficacité de ce traitement

dans la prévention de la resténose aussi bien dans les lésions coronaires natives que dans le traitement de la resténose dans les endoprothèses [39]. Cependant, ce traitement soulève encore des débats houleux au sein de la communauté cardiologique et un certain nombre de questions restent en suspens :

1. Faut-il utiliser des sources radioactives gamma ou bêta ? La plupart des travaux publiés ont utilisé des sources gamma qui se sont avérées efficaces [39]. Cependant elles imposent des contraintes lourdes en terme de radioprotection, difficilement compatibles avec le fonctionnement et l'équipement de la plupart des salles de cathétérisme. De plus, la source radioactive doit être laissée en place dans l'artère coronaire pendant 20 à 30 min, et le personnel soignant ne peut rester près du patient. Ceci a conduit à développer des systèmes utilisant les radiations bêta qui permettent d'avoir des temps d'exposition de quelques minutes seulement, le personnel soignant pouvant alors rester sans danger auprès du patient. Leur handicap théorique pourrait être celui de ne pas délivrer une dose suffisante dans des lésions très calcifiées. Cependant, les résultats très récents de l'étude START semblent confirmer l'efficacité de la brachythérapie bêta [40].

2. Faut-il utiliser une source centrée ou non centrée dans le vaisseau ? Lorsque la source de radiothérapie est positionnée en intra-coronaire, elle n'est jamais au centre de l'artère, d'autant que l'athérosclérose coronaire a le plus souvent un caractère excentrique. La quantité de radioacti-

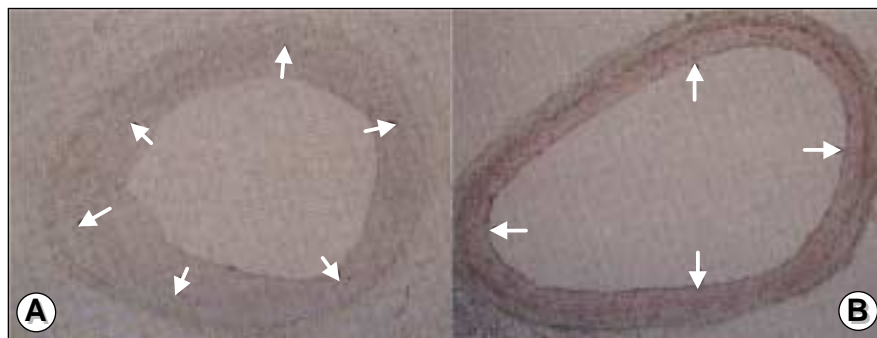


Figure 5. **Coupes d'artères iliaques de lapin, 6 semaines après angioplastie.** A. Artère contrôlée. B. Artère irradiée à 18 Gy. Noter l'absence d'hyperplasie intimale après irradiation. Les flèches indiquent la lame élastique interne. Reproduit avec permission de [50].

tivité reçue par l'ensemble de la section du vaisseau est ainsi très inégale. Il apparaît donc logique de centrer la source au moyen d'un ballonnet; cependant, l'importance du centrage n'a pas encore été démontrée en clinique.

**3. Le risque de manquer la cible ?** Dans les différentes études de brachythérapie, l'angioplastie au ballonnet traumatise très souvent (environ 30% des cas) un segment d'artère qui n'est ensuite pas complètement recouvert par la source radioactive. Ce phénomène, appelé le « *geographical miss* », terme bien connu des radio-oncologues, traduit des difficultés de repérage de la zone-cible à irradier. Afin de diminuer ce risque, l'opérateur doit choisir des repères anatomiques précis et utiliser des longues sources radioactives disponibles depuis peu.

**4. Le problème de la thrombose tardive ?** Plusieurs études ont fait état d'un risque accru (6 %-15 %) de thrombose tardive de *stent* après brachythérapie, peut-être secondaire à un retard d'endothélialisation de la zone de déploiement de l'endoprothèse [41, 42]. La prolongation du traitement anti-plaquettaire au-delà de 6 mois et l'absence d'implantation de nouvelle endoprothèse semblerait réduire ce risque [43].

**5. Le devenir à long terme ?** Certains patients ayant reçu une radiothérapie externe pour une maladie de Hodgkin développent une maladie coronaire sévère, par fibrose radique, 10 à 20 ans après l'exposition. Certes, les données de suivi clinique et angiographique à 3 ans des patients irradiés pour une resténose sont pour l'instant rassurantes [39]. Néanmoins les effets à long terme de la brachythérapie endocoronaire sont encore mal connus. Les doses utilisées sont faibles et administrées en une fois, mais le risque théorique d'éventuels effets secondaires à très long terme existe et doit nous inciter à beaucoup de prudence. C'est la raison pour laquelle il est pour l'instant admis que la brachythérapie doit être réservée aux patients avec une resténose intra-*stent* comportant un risque élevé de complication ou de récidive.

**L'angiogénèse**

Malgré les progrès thérapeutiques évoqués, il existe des patients qui ne

peuvent être revascularisés ni par l'ATL ni par la chirurgie. Une des méthodes explorées ces dernières années consiste à créer des canaux au travers de la paroi du ventricule gauche afin d'irriguer directement le myocarde. Il a été proposé de « forer » des canaux intra-myocardiques à l'aide de rayonnement laser pour irriguer directement la paroi musculaire à partir de la cavité ventriculaire. On s'est rapidement aperçu que ces canaux se thrombosaient très vite mais il a été évoqué, devant l'amélioration symptomatique parfois spectaculaire de ces patients, que l'inflammation induite par l'irradiation laser, engendrait une angiogénèse. En utilisant le laser, d'abord par thoracotomie, puis de manière percutanée, différentes équipes ont traité quelques patients très symptomatiques et réfractaires à tout traitement et ont constaté une amélioration subjective qui, malheureusement, n'était pas corrélée la plupart du temps avec des améliorations de la perfusion myocardique [44, 45]. Il faut néanmoins noter que, dans ces collectifs de patients à risque, la mortalité opératoire est de l'ordre de 10% et la morbidité reste élevée [46]. On peut

espérer que ces risques diminuent grâce à la technique percutanée, et après une courbe d'apprentissage. En conclusion, il est possible que la revascularisation au laser puisse être un traitement pour un faible contingent de patients très symptomatiques qui ne sont pas accessibles, pour des raisons techniques, aux méthodes de revascularisation par angioplastie ou par pontage. En tout état de cause, cette approche n'apporte qu'une amélioration symptomatique et comporte un coût et des risques non négligeables.

La thérapie génique angiogénique a également été testée chez l'animal puis en clinique chez des patients très symptomatiques ne pouvant pas être revascularisés [47]. Le principe de cette technique est d'induire une néovascularisation myocardique vers des territoires ischémiques. Différentes équipes ont administré des gènes tel que celui du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) grâce à un adénovirus ou à un plasmide injectés de manière intramyocardique directe ou en percutané. Les résultats se sont révélés encourageants avec une amélioration des symptômes d'angor et la diminution des anomalies de perfu-

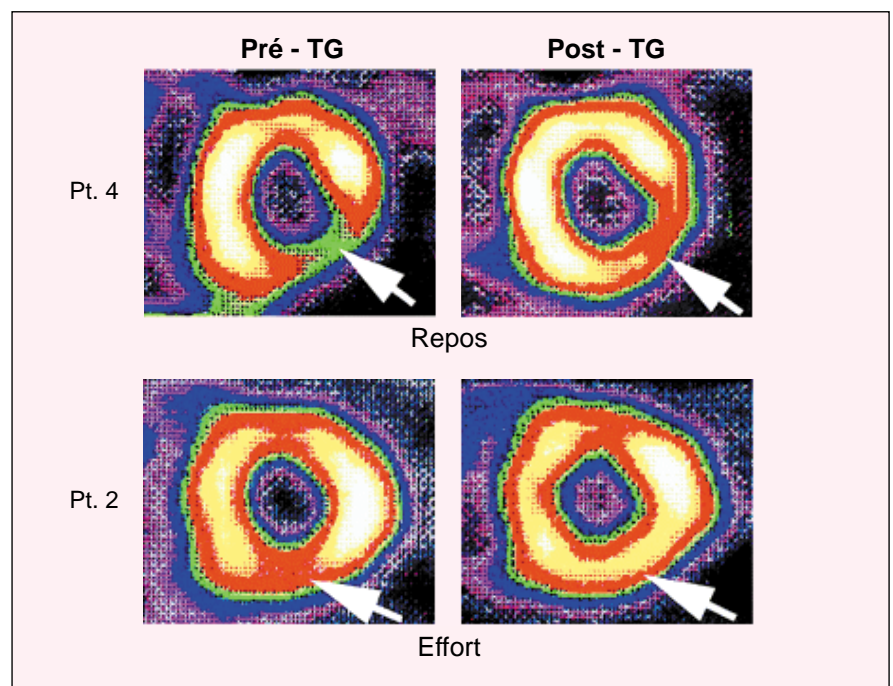


Figure 6. **Images de perfusion au SPECT-sestamibi.** En haut, amélioration de la perfusion au repos sur un défaut « fixe » (flèche). En bas, amélioration d'une zone d'ischémie à l'effort (flèche). Pre-GT: avant thérapie génique, Post-GT: après thérapie génique. Reproduit avec permission de [51].

sion à la scintigraphie myocardique (figure 6) et l'apparition d'une néo-vascularisation parfois visible à l'angiographie. Ces résultats prometteurs doivent cependant être confirmés par des études contrôlées en double aveugle et la sécurité à moyen et long terme de ce type de traitement devra être établie rigoureusement [48]. Des essais de phase II sont actuellement en cours et représentent un réel espoir pour les patients coronariens très symptomatiques, réfractaires à toute forme de revascularisation plus classique. Il est concevable, si une angiogénèse thérapeutique efficace et sûre est possible, que ce traitement réduise un jour les indications des techniques de revascularisation myocardique.

## Conclusions

La cardiologie interventionnelle a vécu des progrès majeurs au cours de ces vingt dernières années. Malheureusement, bien que sa fréquence ait été réduite par l'utilisation des *stents*, la resténose demeure la vraie limite de l'angioplastie. Le traitement pharmacologique préventif et la thérapie génique sont en phase d'évaluation clinique alors que, si les données actuellement disponibles se confirment, la brachythérapie pourrait très bientôt faire partie de notre arsenal thérapeutique en pratique courante. Enfin, les essais d'angiogénèse thérapeutique ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques pour l'avenir ■

## RÉFÉRENCES

- Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-6.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij P, et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
- Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
- Leon ML, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *New Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
- Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomised multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1998; 98: 1597-603.
- Berger PB, Bell MR, Hasdai D, et al. Safety and efficacy of ticlopidine for only 2 weeks after successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 248-53.
- Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-88.
- Elezi ES, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866-73.
- Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, et al. Short- and intermediate-term results of P32 radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease. The Milan dose-response study. *Circulation* 2000; 101: 18-26.
- Serruys PW, Kay PI. I Like the candy, I hate the wrapper. The P32 radioactive stent. *Circulation* 2000; 101: 3-7.
- The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
- The EPILOG Investigators. Effect of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor abciximab with lower heparin dosages on ischemic complications of percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
- The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
- The EPISTENT Investigators. Randomized controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of abciximab. *Lancet* 1998; 352: 85-90.
- Topol EJ, Serruys PW. Frontiers in interventional cardiology. *Circulation* 1998; 98: 1802-20.
- Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J, et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440-9.
- Eltchaninoff H, Koning R, Tron C, et al. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 980-4.
- Mehran R, Dangas G, Abizad AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis. *Circulation* 1999; 100: 1872-8.
- Mintz GS, Popma JJ, A D Pichard, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35-43.
- Feuvre CL, Tahlil O, Paterlini P, et al. Arterial response to mild balloon injury in the normal rabbit: evidence for low proliferation rate in the adventitia. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 805-14.
- Feldman L, Aguirre L, Ziolo M, et al. Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 2000; 101: 908-16.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Buffon A, Maseri A. The variable role of inflammation in acute coronary syndromes and in restenosis. *Semin Interv Cardiol* 1999; 4: 105-10.
- Cote G, Tardif JC, Lesperance J, et al. Effects of probucol on vascular remodeling after coronary angioplasty. *Circulation* 1999; 99: 30-5.
- Tardif JC, Cote G, Lesperance J, et al. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1997; 337: 365-72.
- Fukuyama J, Ichikawa K, Hamano S, Shibata N. Tranilast suppresses the vascular intimal hyperplasia after balloon injury in rabbits fed on high-cholesterol diet. *Eur J Pharmacol* 1996; 318: 327-32.
- Steg PG, Feldman LJ. Prospects for gene therapy of postangioplasty restenosis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1997; 26: 121-31.
- Steg PG, Tahlil O, Aubailly N, et al. Reduction of restenosis after angioplasty in an atheromatous rabbit model by suicide gene therapy. *Circulation* 1997; 96: 408-11.
- Varenne O, Gerard RD, Sinnaeve P, Gilijns H, Collen D, Janssens S. Percutaneous adenoviral gene transfer into porcine coronary arteries: is catheter-based gene delivery adapted to coronary circulation? *Hum Gene Ther* 1999; 10: 1105-15.
- Feldman LJ, Pastore CJ, Aubailly N, et al. Improved efficiency of arterial gene transfer by use of poloxamer 407 as a vehicle for adenoviral transfer. *Gene Ther* 1997; 4: 189-98.
- Nabel GJ. Development of optimized vectors for gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 324-6.
- Feldman LJ, Steg PG. Optimal techniques for arterial gene transfer. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 391-404.
- Chang MW, Seltzer J, Jiang YQ, et al. Cytostatic gene therapy for vascular proliferative disorders with a constitutively active form of the retinoblastoma gene product. *Science* 1995; 276: 518-22.

**RÉFÉRENCES**

35. Maillard L, van Belle E, Smith RC, *et al.* Percutaneous delivery of the gax gene inhibits vessel stenosis in a rabbit model of balloon angioplasty. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 536-46.

36. van Belle E, Tio FO, Chen D, *et al.* Passivation of metallic stents after arterial gene transfer of phVEGF165 inhibits thrombus formation and intimal thickening. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1371-9.

37. Varenne O, Pislaru S, Gillijns H, *et al.* Local adenovirus-mediated transfer of human endothelial nitric oxide synthase reduces luminal narrowing after coronary angioplasty in pigs. *Circulation* 1998; 98: 919-26.

38. Condado J, Waksman R, Gurdziel O, *et al.* Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997; 96: 727-32.

39. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, *et al.* Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation* 1999; 99: 243-7.

40. Popma JJ. Final results of the Stents and Radiotherapy Trial (START). 49th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology. Anaheim, CA, USA, 12-15 March 2000.

41. Costa MA, Sabaté M, van der Giessen WJ, *et al.* Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999; 100: 789-92.

42. Waksman R. Late thrombosis after radiation. Sitting on a time bomb. *Circulation* 1999; 100: 780-2.

43. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, *et al.* Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patient with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 65-8.

44. Lauer B, Junghans U, Stahl F, *et al.* Catheter-based percutaneous myocardial laser revascularisation in patients with end-stage coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1663-70.

45. Brinker JA. A tunnel at the end of the light? *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1671-4.

46. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, *et al.* Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 519-24.

47. Losordo DW, Vale PR, Isner JM. Gene therapy for myocardial angiogenesis. *Am Heart J* 1999; 138: S132-41.

48. Simons M, Bonow RO, Chronos NA, *et al.* Clinical trials in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus. An expert panel summary. *Circulation* 2000; 102: e73-e86.

49. Bittl JA. Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1996; 335: 1290-302.

50. Verin V, Popowski Y, Urban P, *et al.* Intra-arterial beta irradiation prevents neointimal hyperplasia in a hypercholesterolemic rabbit restenosis model. *Circulation* 1995; 92: 2284-90.

51. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, *et al.* Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 1998; 98: 2800-4.

**TIRÉS À PART**

E. De Benedetti.

**Summary**

**New approaches in interventional cardiology**

Since its inception in 1977, percutaneous coronary intervention (PCI) has become the main technique for revascularisation of patients with coronary artery disease with more than 1 million procedures performed worldwide each year. Ten years later, the introduction of coronary stents has decreased the incidence of acute complications as well as the frequency of restenosis that is still a therapeutic dilemma. On the other hand, stents extended the indication of PCI to acute coronary syndromes such as unstable angina and acute myocardial infarction. In this paper we will discuss the more recent therapeutic advances in the field of interventional cardiology with a special interest to the following points: -Stents: current indication and the new technological innovations; -Antiplatelet agents: ADP receptor inhibitors (ticlopidine and clopidogrel) and IIb/IIIa receptor inhibitors; -treatment of restenosis: we will discuss the pharmacological aspect, gene therapy, and the recent data of the most promising therapeutic technique, brachytherapy; -angiogenesis: growth factors, gene therapy and laser-based revascularisation.

