



HAL
open science

Angioplastie des artères coronaires de petit calibre : DEB ou DES?

Charles Vester

► **To cite this version:**

Charles Vester. Angioplastie des artères coronaires de petit calibre : DEB ou DES?. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805957

HAL Id: hal-03805957

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805957v1>

Submitted on 7 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2020

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Charles VESTER

Le 22 septembre 2020

**Angioplastie des artères coronaires de petit calibre :
DEB ou DES?**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Nicolas SADOUL	Président du Jury
Monsieur le Professeur Edoardo CAMENZIND	Juge
Monsieur le Professeur Batric POPOVIC	Juge
Monsieur le Docteur Pierre Adrien METZDORF	Juge et Directeur



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Étudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND –
Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY –
Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE -
Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER –
Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN –
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
- Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE -
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL –
Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN -
Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER –
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER –
Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER -
Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET –
Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –
Luc PICARD - François PLENAT -
Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –

Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –

Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Batric POPOVIC

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (Médecine générale)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Nicolas SADOUL

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Cardiologie et Pathologies Cardiovasculaires

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Nous vous remercions pour votre disponibilité tout au long de notre cursus. Votre bienveillance et votre simplicité auprès de vos internes leurs inspirera toujours à votre égard une sincère affection.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Edoardo CAMENZIND

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Cardiologie et Pathologies Cardiovasculaires,

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Nous vous remercions chaleureusement de nous avoir confié le sujet de ce travail qui s'est avéré passionnant.

Nous vous sommes également reconnaissant de nous faire partager votre passion pour la cardiologie interventionnelle qui s'est avérée contagieuse.

Veillez trouver l'expression de notre vive reconnaissance et de notre plus grand respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Batric POPOVIC

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Cardiologie et Pathologies Cardiovasculaires

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de participer au jury de cette thèse.

Votre disponibilité et votre expertise ont permis d'avancer dans notre étude et d'optimiser ses résultats. Nous vous remercions d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Pierre Adrien METZDORF

Docteur en Médecine et Praticien Hospitalier de Cardiologie et Pathologies Cardiovasculaires

Nous vous remercions sincèrement et chaleureusement de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de diriger cette thèse.

Vous nous avez fait découvrir avec grand intérêt la réalisation d'une étude et vous nous avez guidé tout au long de ce travail avec toute la disponibilité, la patience et l'écoute dont vous avez fait preuve.

Nous vous sommes également profondément reconnaissant pour votre accompagnement régulier tout au long de ces années d'internat et pour votre initiation à la cardiologie interventionnelle.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance, de notre respect le plus profond et également de notre amitié sincère.

À mes Maîtres d'internat et tous les médecins ayant participé à ma formation :

- **À toute l'équipe médicale de cardiologie et des urgences d'Épinal :** Ce stage fut le parfait premier semestre, il m'a permis de me familiariser avec la spécialité en équilibre entre l'autonomie et l'encadrement.
- **À toute l'équipe de Thionville,** qui laissera des souvenirs gravés à vie dans les mémoires du trio infernal que j'ai eu le bonheur de former avec Hugo et Lionel.
- **Je remercie toute l'équipe médicale et paramédicale de l'hôpital de Metz MERCY.** Merci pour votre sympathie et pour le dynamisme d'une équipe qui restera comme l'un des meilleurs semestres de mon internat. Je pense bien sûr à **Mathieu BECKER et Marc** qui ont été des assistants au top. Je remercie tout particulièrement le Dr **KHALIFE** pour sa confiance, me permettant ainsi de poursuivre ma formation au sein du service de cardiologie interventionnelle de l'hôpital de Metz MERCY auprès de **Dr BOURSIER, Dr YASSINE, Dr VALLA, Dr BAYARD, Dr SIMON, Dr MANZI et Dr ATESLER.**
- **Merci à toute l'équipe du CHU de Nancy** avec laquelle j'ai passé 3 semestres riches : je pense en premier à mon ami et directeur de thèse **Pierre-Adrien** qui m'a accompagné sur tous mes lieux de stages à Nancy et qui m'a donné envie de faire de la coronarographie. Tu resteras une de mes plus belles rencontres au CHU chef. Je pense également à mes assistants : **Nefissa et Mathieu ECHIVARD,** et à nos longues discussions dans le bureau du secteur 1.
- **Merci à toute l'équipe de réanimation de Mercy :** service au top avec des médecins géniaux, drôles, compétents et pédagogues. Quel plaisir de travailler au sein d'une équipe aussi agréable, où tant les personnalités que les capacités sont variées et complémentaires. Merci tout particulièrement à **Serge Le Tacon** qui m'a prodigué tout au long de ce stage des cours passionnants et qui m'a aidé également à progresser dans la création des powerpoint.

- **Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale de la clinique Louis Pasteur d'ESSEY-LES-NANCY** : où j'ai pu approfondir mes compétences en interventionnel dans une équipe des plus compétentes. Merci à vous **Dr BRETON**, pour votre bienveillance et votre confiance, je me suis efforcé d'en être digne et j'espère vous avoir apporté toute la satisfaction qu'un maître de stage peut attendre. Merci à toi **Charly**, pour ton amitié et tes conseils. Je t'ai toujours écouté religieusement et je le ferai toujours. Merci à vous **Dr SIMON**, pour m'avoir accordé votre confiance en salle de cathétérisme et m'avoir fait partager votre expérience et votre bonne humeur. Merci à toi **Julien**, que je considère particulièrement. Chaque entrée en salle avec toi était pour moi un moyen d'apprendre de nouvelles choses. Ton talent et ton expertise en salle d'angiographie sont exemplaires, chacun de tes conseils étaient pour moi parole d'évangile. Je remercie également le **Dr ANGIOI** et le **Dr AMOR** avec qui j'aurais aimé travailler plus. Merci à vous **Arnaud et Jérôme**, pour m'avoir initié à la rythmologie interventionnelle et pour votre disponibilité quant à la prise en charge des patients dans le service. Je remercie bien sûr l'équipe infirmière et les manip radio de la clinique, qui m'ont appris autant de choses que l'équipe médicale, et qui m'ont laissé m'intégrer dans cette grande famille.

Je remercie également le **Pr Nelly AGRINIER de la Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique** qui nous a permis d'avancer dans l'étude statistique et nous a apporté son expertise dans le protocole de recherche.

À mes Co-internes de Cardiologie

- La (meilleure) promo : **Hugo, Lionel, Ugo, Kiki, Guigui, Benji**, ces 4 ans n'auraient pas été les mêmes sans vous. À noter une mention spéciale à Hugo et Lionel bien sûr, que je compte parmi mes meilleurs amis depuis ce semestre à Thionthion. Ugo et Killian se sont rajoutés depuis dans ce cercle fermé.
- Comment ne pas citer **Bibi, Alexis et Camille** avec qui j'ai vécu 6 mois formidables à Metz, et bien sûr **Sophie** que j'ai adoré supporter 6 mois supplémentaires au CHU ou encore **Pierrick** avec qui j'ai fait mes premiers pas à Epinal.

A mes autres Cointernes

- A mes amis que j'ai eu la chance de rencontrer à l'internat de Thionville et de Metz, vous êtes trop nombreux pour être tous cités. Merci à vous pour toutes ces soirées et ces week end dans les vosges.
- A mes cointernes de réanimation : super ambiance, super entente, super cointernes. Rien à redire !

À mes parents

Merci à vous, Maman et Papa, de m'avoir inculqué vos valeurs et de m'avoir soutenu tout au long de ma vie. Vous m'avez toujours permis de concilier sport, études et loisirs dans un cadre sain et équilibré. Votre soutien depuis le début de mes études m'a permis d'en arriver à cet instant. Je vous dois tout et j'espère arriver à vous rendre aussi fier de moi que je suis fier de vous.

À toi **Marie**, cela fait deux ans que tu me rends heureux. Malgré notre image de couple hyperactif, tu as su m'apaiser et je vois l'avenir sereinement à tes côtés. Je t'aime.

À mon meilleur ami, **Guillaume Desiro** et sa merveilleuse future épouse **Camille**. Félicitations à vous pour votre mariage à venir, je suis très fier de toi Guigui.

À mon trio d'enfance que l'on formait avec **Matthieu** que j'ai perdu de vue et **Victor** que j'ai pu retrouver avec bonheur.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES	19
TABLE DES TABLEAUX	20
ABRÉVIATIONS	21
PARTIE 1	22
1. INTRODUCTION	22
1.1. Historique	22
1.2. Épidémiologie : la cardiopathie ischémique	25
2. L'ANGIOPLASTIE AU BALLON.....	27
2.1. Premiers stades et développement de l'angioplastie au ballon	27
2.2. Physiopathologie de l'angioplastie.....	28
2.3. L'angioplastie au ballon de nos jours.....	31
2.3.1. Prédilatation / postdilatation	31
2.3.2. Les rares cas d'angioplastie au ballon nu seul.....	32
3. LE STENT.....	34
3.1. Développement.....	34
3.2. Le stent actif	34
3.3. Les différentes générations de stents actifs.....	35
3.4. La resténose	39
4. LE BALLON ACTIF	41
4.1. Développement.....	41
4.2. Le Ballon Actif : Composition.....	43
4.3. Le ballon actif dans la resténose intra-stent	44
4.4. Les lésions artérielles coronaires de novo	45
4.4.1. Modalité d'action du « Drug Coating Balloon »	45
4.4.2. Les lésions de novo de faible calibre	48
4.4.3. DEB et Stent actif au Paclitaxel.....	49
4.4.4. Particularité des patients diabétiques.....	51
4.4.5. Prise en charge des bifurcations.....	53
4.4.6. Le ballon actif et les stents de seconde génération.....	53

PARTIE 2 : ETUDE	56
1. ABSTRACT	56
2. INTRODUCTION	58
3. MATERIAL AND METHODS.....	59
3.1. Design	59
3.2. Population.....	59
3.3. Endpoints and definitions.....	59
3.4. Methods.....	61
3.5. Statistical Analysis	61
4. RESULTS	63
4.1. Patients.....	63
4.2. Angiographic criteria	67
4.3. Judgement criteria	70
4.4. Among patients with restenosis	73
5. DISCUSSION.....	74
5.1. Previous studies	74
5.2. Limitations	79
6. CONCLUSION	81
7. BIBLIOGRAPHY	82
PARTIE 3 : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	84
1. ÉTUDES RECENTES.....	84
2. PERSPECTIVES.....	84
3. CONCLUSION	85
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	86

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Premier cathéter d'angioplastie utilisé par Andreas Grüntzig pour réaliser la première angioplastie ¹	22
Figure 2 : La table de cuisine du Dr Grüntzig sur laquelle fut fabriqué le premier ballon d'angioplastie coronaire. ¹	23
Figure 3 : Coronarographie en 1977 ¹ :.....	24
Figure 4 : Mécanisme de l'hyperplasie intinale. ¹⁸	30
Figure 5 : Les différents types de dissection coronaires ²¹	32
Figure 6 : Types et compositions des différents stents actifs ³⁰	38
Figure 7 : L'utilisation du DCB selon les guidelines allemandes de 2011. ⁴⁹	46
Figure 8 : Phénomène de recoil. ⁵⁰	46
Figure 9 : Résultats à 6 mois d'une dissection sur réseau natif traité au ballon actif : ⁵¹	47
Figure 10 : Comparaison de la resténose binaire « In-stent/in-balloon » et « in-segment » avec DEB et DES entre les patients diabétiques et non diabetiques. ⁵⁵ ..	52

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les cinq gammes de stent actif 37

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques entre le LIMUS et le PACLITAXEL . 44

ABRÉVIATIONS

AHA : American Heart Association
ALD : Affection Longue Durée
AA : Acetylsalicylic Acid
BIAAP : Bi anti-agrégation Plaquettaire
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CAD : Coronary Atery Disease
CABG : Coronary Artery Bypass Grafting
DCB : Drug Coated Balloon
DEB : Drug Eluting Balloon
DES: Drug Eluting Stent
FFR : Fractional Flow Reserve
HAS : Haute Autorité de Santé
IVA : Interventriculaire Antérieure
IVUS : Intravascular Ultrasound
LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction
LADA : Left Anterior Descending Artery
LCA : Left Circumflex Artery
LDL : Low Density Lipoprotein
MLD : Minimum Lumen Diameter
MACE : Major Adverse Cardiovascular Events
NCAD : Native Coronary Artery Disease
NSTEMI : Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction
PCI : Percutaneous Coronary Intervention
PIB : Posterior Interventricular Branch
PRB : Posterior Retroventricular Branch
RIA : Ramus Intermedius Artery
RCA : Right Coronary Artery
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
SVD : Small Vessel Disease
TLR : Target Lesion Revascularisation
TVR : Target Vessel Revascularisation
TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction

PARTIE 1

1. Introduction

1.1. Historique

Il y a 40 ans, lors du congrès américain de l'AHA (American Heart Association) de novembre 1976, Andreas Grüntzig, de l'hôpital universitaire de Zurich, a présenté un poster décrivant le principe de l'angioplastie coronaire réalisée... sur un chien.

Le 16 septembre 1977, il a réalisé la première angioplastie au ballon dans l'artère interventriculaire antérieure d'un patient conscient de 38 ans au CHU de ZURICH.

Il a utilisé un ballon PIONEER accroché à un guide souple à extrémité pré formable (Grüntzig Dilaca DG 20-30, fabriqué par Schneider). Le système monorail n'existait pas : le guide et le cathéter avec le ballonnet ne faisaient qu'un (Fig. 1).



Figure 1 : Premier cathéter d'angioplastie utilisé par Andreas Grüntzig pour réaliser la première angioplastie¹.

Ce ballon présentait un orifice distal permettant la manométrie intra-coronaire. La pression aortique était mesurée à l'extrémité de la sonde et la pression en distalité de la lésion par l'extrémité du ballon. Ces mesures étaient primordiales à l'époque étant donné que les images angiographiques ne pouvaient être obtenues qu'après le geste en ciné film 35 mm.

En cas d'occlusion de l'artère, il était possible de vasculariser la distalité de l'IVA par la lumière du ballon en injectant du sang artériel prélevé en fémoral. Le geste s'étant déroulé sans encombre, cette procédure de secours n'a pas été nécessaire.

Cette technique a constitué une étape cruciale et un véritable tremplin aux progrès qui furent accomplis dans les quatre décennies suivantes.

Une dizaine d'années auparavant, en 1964, Charles Dotter, radiologue américain et « père de la radiologie interventionnelle » et Melvin Judkins, ont décrit la technique de recanalisation des artères périphériques par l'utilisation de cathéters de taille croissante. Cette découverte fait suite à la recanalisation involontaire d'une artère iliaque avec un cathéter lors d'un bilan hémodynamique de sténose des artères rénales. Ils ont également envisagé l'utilisation « d'attelles vasculaires » permettant d'optimiser les angioplasties, mais sans avoir eu l'occasion de développer cette idée^{1,2}.

Andreas Grüntzig a découvert que les ballons d'embolectomie de Fogarty en latex n'étaient pas efficaces sur les sténoses vasculaires dues à l'athérosclérose. Il a cependant constaté que les plastiques en polychlorure de vinyle, moins élastiques, fournissaient une force suffisante dans ses premiers ballons. Ses premières expériences ont été réalisées dans sa cuisine, à domicile, où des ballons ont été personnalisés pour chaque patient, c'était l'ère du « traitement personnalisé » (Fig. 2).

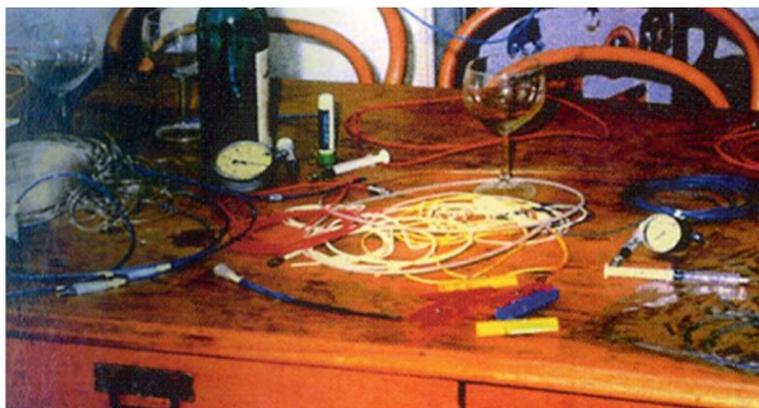


Figure 2 : La table de cuisine du Dr Grüntzig sur laquelle fut fabriqué le premier ballon d'angioplastie coronaire.¹

En 1973, un cathéter à ballonnet à lumière unique a été testé sur des animaux, et en 1974, ce ballonnet a été utilisé pour dilater l'artère fémorale superficielle d'un patient.

Grüntzig a ensuite développé des cathéters à ballonnet en polyvinyle à double lumière pour permettre la surveillance de la pression et des injections de contraste distal. Ces ballons avaient des pressions de dilatation constantes prédéfinies.

En 1975, le premier cathéter à ballonnet à double lumière a été utilisé pour une angioplastie fémorale. Ensuite, ces cathéters ont évolué et sont devenus suffisamment petits pour être utilisés dans les artères coronaires. Cette nouveauté a permis à Grüntzig de commencer des études coronariennes expérimentales sur des animaux et des cadavres.

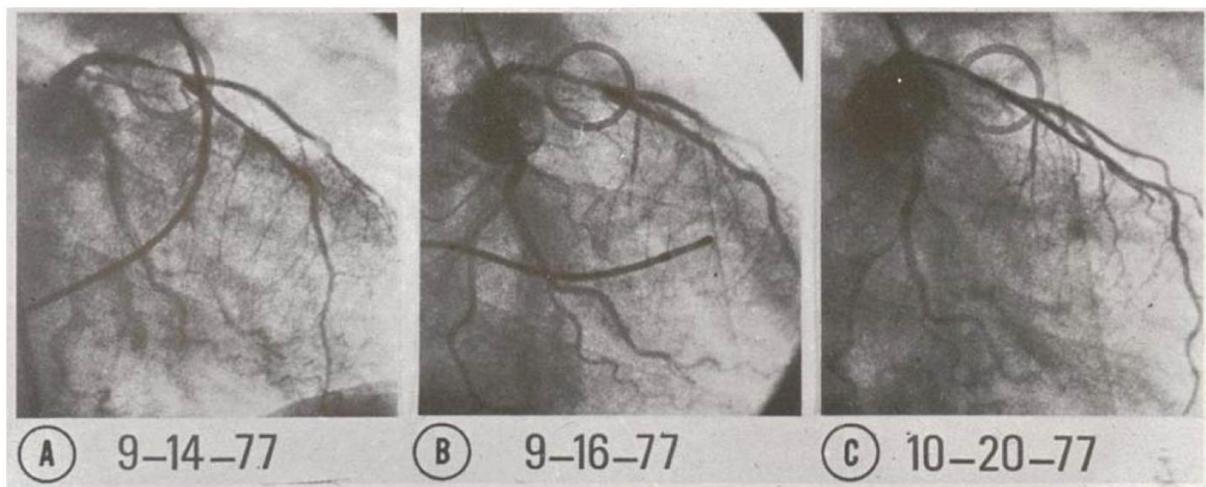


Figure 3 : Coronarographie en 1977 ¹ :

- A : Sténose IVA proximale**
- B : Post angioplastie au ballonnet**
- C : Contrôle à 1 mois**

En mai 1977, à San Francisco, il a utilisé ces ballons en collaboration avec Richard Myler chez des patients vivants devant bénéficier d'un pontage aorto-coronarien.

Ces lésions concernaient toutes des artères interventriculaires antérieures proximales. Elles ont été dilatées au bloc opératoire avant de procéder aux pontages (Fig. 3). Ces interventions ont été réalisées de manière quasi contemporaine à la première angioplastie coronaire réalisée avec succès à Zurich, et environ dix ans après l'invention du pontage aorto-coronarien^{3,4}.

En 1980, Andreas Grüntzig a rejoint l'Université Emory à Atlanta pour développer sa technique. Au départ, son système a été reçu par la communauté scientifique avec un grand scepticisme et des inquiétudes concernant les risques potentiels de rupture des vaisseaux, de dissection majeure ou d'embolisation coronaire distale. Andreas Grüntzig a reconnu les risques d'occlusion aiguë et de resténose tardive comme principales mises en garde de la procédure et a insisté sur la sélection prudente des patients.

Andreas Grüntzig est décédé le 27 octobre 1985, à l'âge de 46 ans, dans un accident, alors qu'il pilotait son bimoteur de retour à Atlanta⁵.

1.2. Épidémiologie : la cardiopathie ischémique

En dépit de la diminution importante de leur fréquence et de la mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronaire reste une des pathologies les plus courantes dans le monde ainsi que la principale cause de décès et d'hospitalisation chez les hommes comme chez les femmes. Plus de 7 millions de décès dans le monde chaque année sont liés à une pathologie coronaire, cette maladie représentant ainsi environ 15 % de la mortalité mondiale⁶.

Il s'agit de la deuxième cause de décès en France (avec 6,5 % de la mortalité globale et 25% de la mortalité cardiovasculaire) et les données obtenues à partir des certificats de décès rapportaient 34 000 décès liés aux cardiopathies ischémiques en 2013 ; le syndrome coronarien aigu (SCA) représentant 50 % des décès avec 10 245 décès chez les hommes et 7 333 chez les femmes .

Le coût global de la prise en charge des cardiopathies ischémiques est estimé à 4 milliards d'euros en 2013. La maladie coronarienne stable est par conséquent la troisième affection longue durée (ALD) la plus fréquente derrière le diabète et les affections malignes. Elle concerne un million de patients exonérés au titre de l'ALD n°13. Les hospitalisations concernaient 220 000 patients dont environ 60 000 (27 %) pour le SCA. Le taux de patients hospitalisés est quatre fois plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (d'un facteur de 1 à 1 000 entre les moins de 25 ans et les 85 ans ou plus)⁷.

En raison du caractère polymorphe de la maladie coronaire, sa prévalence et son incidence précises sont difficiles à évaluer. Cette maladie regroupe différentes formes cliniques : une forme stable chronique et des situations où l'obstruction coronaire domine la présentation clinique (SCA avec obstruction totale ou subtotale). En dehors des situations aiguës, les patients peuvent présenter des symptômes d'angor ou non.

Les chiffres varient selon les études épidémiologiques en fonction de la définition utilisée, notamment pour la maladie coronarienne stable pour laquelle le diagnostic repose essentiellement sur l'histoire de la maladie et s'appuie donc sur un jugement clinique.

Les principales données fiables et récentes dont on dispose en France sont celles concernant les patients ayant été revascularisés par angioplastie avec implantation de stent. En 2014, elles rapportent que 109 850 malades avec ont bénéficié de la pose d'un stent coronaire. Parmi eux, le motif d'hospitalisation était un SCA dans 58 % des cas ⁶.

2. L'angioplastie au ballon

2.1. Premiers stades et développement de l'angioplastie au ballon

La procédure était initialement nommée « dilatation transluminale percutanée » ou « recanalisation transluminale percutanée », mais a évolué vers « angioplastie transluminale percutanée » dans les vaisseaux périphériques ou « angioplastie coronarienne transluminale percutanée » dans le territoire coronaire.

Le terme « intervention coronarienne percutanée » (Percutaneous Coronary Intervention : PCI) est aujourd'hui préféré car des stents sont implantés dans la majorité des cas.

En moins d'une décennie, les cathéters à ballonnet (initialement volumineux et à faible pression d'éclatement) se sont améliorés de manière significative, ce qui a permis d'obtenir des profils plus petits et la possibilité d'atteindre des pressions de gonflage élevées. Dans le même temps, l'expérience clinique a considérablement augmenté et des procédures ont été tentées chez des patients plus complexes. Des procédures ad hoc (interventions au cours de la même procédure de diagnostic) et sur vaisseaux multiples ont également été largement adoptées.

D'un point de vue technique, l'utilisation de guides « orientables » et « préformables » a augmenté les taux de franchissement réussis des lésions de 70 % à plus de 90 %. Les guides fixes ont évolué vers des systèmes « over the wire » qui nécessitaient une seconde lumière pour le long guide longeant le cathéter.

Par la suite, la technologie du monorail (système d'échange rapide) a incorporé une seconde lumière mais uniquement limitée aux 10 - 25 cm distaux du cathéter, permettant l'exécution de la technique par un seul opérateur ⁸.

Les ballons en chlorure de polyvinyle étaient efficaces mais perdaient leur profil après le premier gonflage. Les ballons en polyéthylène téréphtalate ont permis de maintenir une taille de ballon relativement constante sur une large gamme de pressions.

L'évolution de la technique aux États-Unis a été bien décrite par le National Heart, Lung, Blood Institute Dynamic Registry reports ^{9 10}.

Ces rapports ont illustré l'évolution de la technique avec l'augmentation des taux de réussite. Une attention particulière a été accordée au rôle des caractéristiques liées au patient et à la procédure :

- cliniques : âge, sexe, présentation clinique [angor stable vs instable], diabète, maladie rénale,
- anatomiques : gravité et longueur des lésions, taille des vaisseaux, calcifications, tortuosité, bifurcation, occlusion totale, fraction d'éjection ventriculaire gauche,
- facteurs techniques : rapport ballon/artère, pression, temps de gonflage, sténose résiduelle, dissections résiduelles.

Ces caractéristiques sont corrélées aux résultats de la procédure en aigu et à long terme. Ces informations étaient essentielles pour mieux définir le risque de complications aiguës et éclairer les décisions de revascularisation. Une attention particulière a été accordée à l'identification des facteurs prédictifs de la resténose.

2.2. Physiopathologie de l'angioplastie

L'angioplastie au ballon produit un barotraumatisme majeur et crée une lésion profonde du vaisseau. Le mécanisme d'élargissement de la lumière comprend la rupture de la plaque d'athérome, la dissection du vaisseau et l'étirement excessif de toute l'épaisseur de l'artère ¹¹.

Ainsi, les principaux risques de cette technique, à savoir l'occlusion aiguë des vaisseaux et la resténose, sont étroitement liées à son mécanisme d'action, résultant du recul élastique (recoil) et de la dissection de la plaque occlusive.

L'occlusion aiguë du vaisseau peut toucher jusqu'à 5 % des patients et résulte d'une dissection occlusive avec ou sans thrombus. Au début, cette perte du vaisseau était une cause fréquente d'infarctus du myocarde et, à l'époque, elle était considérée comme une indication irréfutable de pontage aorto-coronarien en urgence.

La **resténose** a tendance à se produire dans les six premiers mois suivant la procédure en raison de la **prolifération néointimale et du remodelage négatif tardif de la limitante élastique interne**¹¹ :

- La définition angiographique de la resténose correspond à une sténose dans le segment traité et/ou ses extrémités (segments de 5 mm adjacents au segment traité) de plus de 50 % du diamètre du vaisseau sur les images de coronarographie¹².
- La définition clinique de la resténose nécessite la présence d'une sténose de diamètre > 50 % et l'un des symptômes suivants : symptômes cliniques d'angor récurrents, signes objectifs d'ischémie (modifications de l'électrocardiographie), évaluation hémodynamique coronaire positive avec réserve de débit fractionnaire (FFR) < 0,80, surface transversale minimale de l'échographie intravasculaire (IVUS) < 4 mm² (6 mm² pour le tronc coronaire gauche)¹³, ou resténose avec une réduction ≥ 70 % du diamètre de la lumière, même en l'absence de symptômes ou signes cliniques^{14,15}.

Les taux de resténose clinique à six mois après angioplastie par ballonnet sont de 20 à 25 %, tandis que les taux de resténose angiographique (sous surveillance angiographique systématique) peuvent varier de 30 à 50 %.

Le processus d'étirement qui agrandit la lumière provoque une fracture de la plaque sur rupture des composants rigides de l'athérome.

En effet, la formation d'une plaque d'athérome est un processus long. Il débute par l'accumulation de LDLc dans l'endothélium formant les stries lipidiques qui apparaissent dès le plus jeune âge. Ce LDLc s'oxyde petit à petit et devient inflammatoire au fil des années. L'endothélium, en réponse à cette réaction inflammatoire, recrute des macrophages qui phagocytent le LDLc oxydé. Ils deviennent volumineux puis meurent par apoptose et s'accumulent dans la plaque.

En réaction à ce mécanisme, les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire migrent dans la plaque afin d'essayer d'isoler cet amas cellulaire inflammatoire. Elles vont former une **chape fibreuse constituée de fibres de collagène** : l'ensemble forme une plaque plus ou moins rigide et stable, c'est-à-dire sans risque de rupture à l'état de base¹⁶. C'est exactement cette partie qui est lésée lors de l'angioplastie au ballon.

Cette lésion aiguë de l'endothélium est un facteur majeur de resténose. Elle favorise :

- Une adhérence et une agrégation plaquettaires aiguës marquées en fonction du degré de lésion vasculaire, qui aboutit à la formation d'un thrombus.
- La prolifération des cellules musculaires lisses et un nouveau processus de prolifération fibrocellulaire.

Des efforts de prévention ont été tentés en inhibant l'accumulation de plaquettes, la formation de thrombus et la prolifération des cellules musculaires lisses, par des médicaments ou des moyens mécaniques, mais leur succès reste limité¹⁷.

La resténose est un processus multifactoriel.

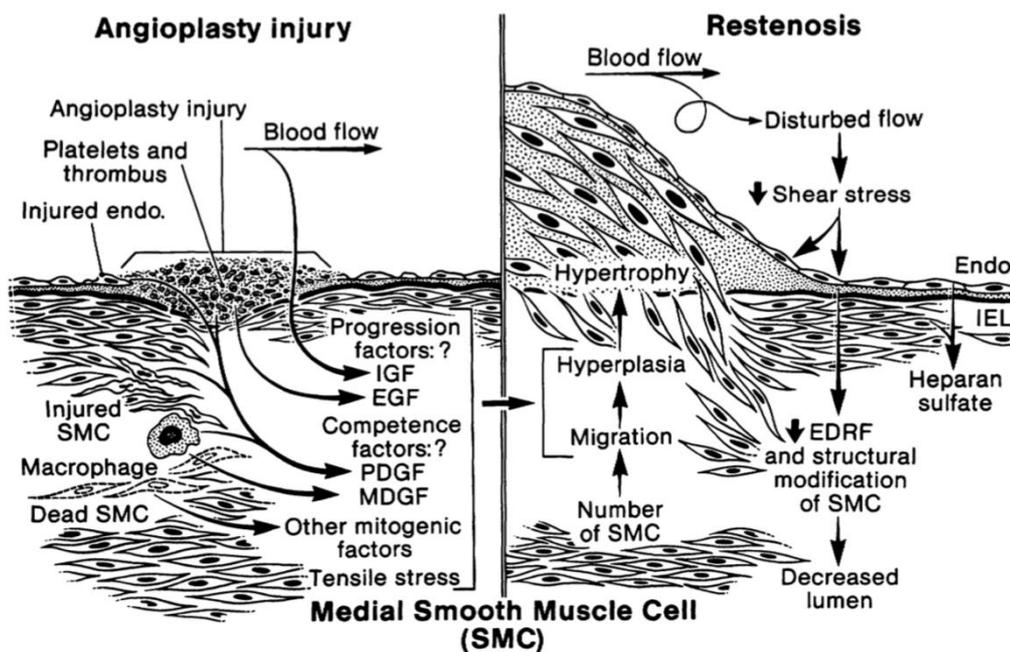


Figure 4 : Mécanisme de l'hyperplasie intimale.¹⁸

Les études suggèrent rapidement que **l'hyperplasie neointimale** serait le principal mécanisme de resténose (Fig. 4)¹⁸. L'hyperplasie intimale est un phénomène complexe impliquant les plaquettes, les facteurs de croissance, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et la contrainte de cisaillement des parois.

Les plaquettes contribuent à la sécrétion des facteurs de croissance et à l'organisation du thrombus. Ces facteurs de croissance déclenchent la prolifération des cellules musculaires lisses et leur migration vers l'intima.

Le diamètre minimal de la lumière et la plaque résiduelle sont apparus comme des prédictors de resténose, tandis que les dissections auraient plutôt un effet protecteur.

Des études d'imagerie ont supposé que le principal mécanisme de resténose après angioplastie par ballonnet était le remodelage négatif des vaisseaux (développement athéromateux en sous intimal) plutôt que l'hyperplasie néointimale¹⁹.

Depuis la fin des années 1980, plusieurs techniques ont été développées pour tenter de prévenir la resténose. Bien que bon nombre de ces techniques (athérectomie rotative ou directionnelle, laser à excimère) se soient révélées efficaces pour l'ablation de la plaque athérosclérotique, aucune d'entre elles n'a pu réduire le taux de resténose de façon constante¹⁰.

Les stents ont permis de fournir un « échafaudage » stable aux vaisseaux (réduisant le risque d'occlusion aiguë). Ils ont également fourni un moyen d'adaptation à la prolifération néointimale en raison de leur plus grand gain de lumière, tant en aigu que sur le suivi au long cours.

2.3. L'angioplastie au ballon de nos jours

2.3.1. Prédilatation / postdilatation

Actuellement, l'angioplastie au ballon est principalement considérée comme un geste complémentaire à l'endoprothèse coronaire. L'angioplastie par ballonnet est fréquemment utilisée pour préparer la lésion avant le stenting.

La prédilatation par ballonnet reste habituelle chez les patients présentant des lésions sévères, d'autant plus que les stents fortement sous sizés représentent un facteur de risque majeur de thrombose et de resténose du stent.

Un gonflage à haute pression du ballon est souvent requis après la pose d'un stent (post-dilatation) pour optimiser les résultats finaux.

2.3.2. Les rares cas d'angioplastie au ballon nu seul

La stratégie d'angioplastie au ballon seul est rarement indiquée chez les patients subissant des interventions coronaires.

Néanmoins, afin de limiter le risque de dissection, un équilibre prudent entre le gain de lumière et la dissection résiduelle doit être trouvé lorsqu'une stratégie au ballonnet seul est poursuivie. À noter que la plupart des dissections résiduelles non occlusives (type A, B voire C selon les études (Fig. 5)) guérissent spontanément au cours du suivi²⁰.

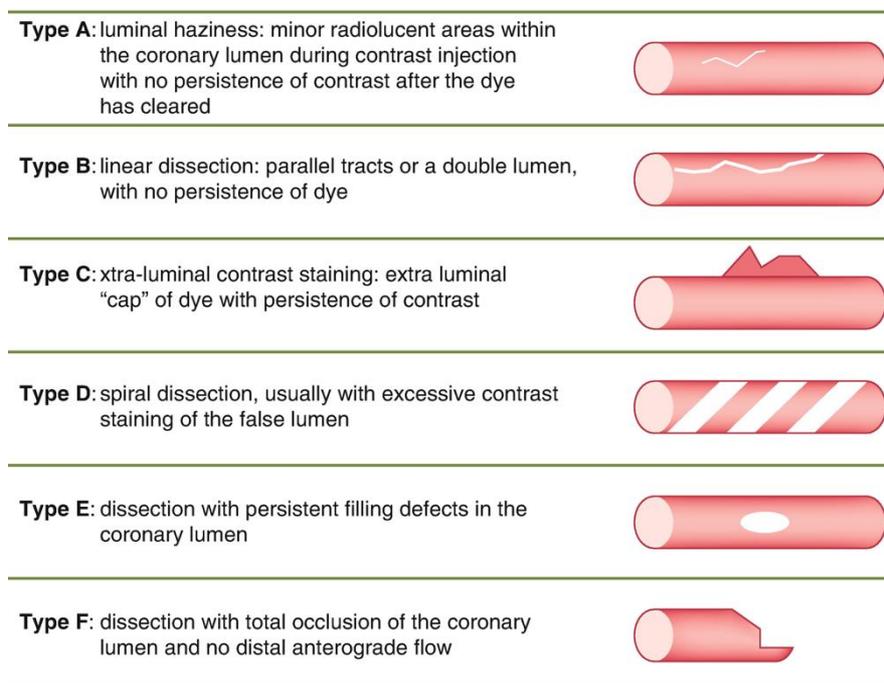


Figure 5 : Les différents types de dissection coronaires²¹

Le temps d'inflation est également important. Des temps de gonflage relativement longs peuvent être nécessaires pour stabiliser les dissections occlusives après angioplastie par ballonnet lorsque l'endoprothèse n'est pas indiquée.

L'angioplastie au ballon nu seul n'est quasiment plus d'actualité, hormis pour quelques cas précis⁵ :

- Les lésions très distales de vaisseaux tortueux ou calcifiés,
- Lésions diffuses sur petits vaisseaux nécessitant un stenting long et multiple,
- Dilatation de la branche fille,
- Forte charge thrombotique.

Dans le dernier cas, une prise en charge par angioplastie au ballon simple précédée ou non d'une thrombo-aspiration peut être acceptable en cas de reperfusion complète du vaisseau, accompagnée de critères de reperfusion électrique et clinique. Cette prise en charge pourrait éviter le phénomène de no reflow ou de mal-apposition du stent. L'implantation d'un stent peut ainsi être différée de quelques jours en espérant une résolution du thrombus sous traitement anti-thrombotique agressif.

Un cas particulier est la stratégie du stenting provisionnel, le ballon est utilisé pour dilater la branche fille d'une lésion de bifurcation en cas de maladie proximale importante ou lorsque son origine s'aggrave après l'endoprothèse vasculaire principale (ouverture des mailles du stent dans la branche mère).

3. Le stent

3.1. Développement

La pose d'un stent à la fin de la procédure d'angioplastie s'oppose au retour élastique des parois coronaires. Elle doit permettre de maintenir un flux coronaire stable et de réduire le risque de resténose à court et moyen terme. Le premier stent coronaire a été posé en France par Jacques Puel à Toulouse le 28 mars 1986.

Il a cependant fallu presque 10 ans pour faire accepter l'idée, a priori aberrante, d'insérer une structure métallique rigide dans une artère coronaire souple et perpétuellement en mouvement.

C'est après la publication en 1994 des études Benestent²² et Stress²³ que l'utilisation des stents s'est intensifiée et n'a pas cessé de croître.

En 2017, les données d'hospitalisation rapportaient 120 573 séjours avec actes de dilatation et pose de stents²⁴.

L'avantage apporté par le stent vis-à-vis du retour élastique immédiat après l'angioplastie était nuancé par un taux de thrombose de stent important (40 % sur les 17 premiers patients implantés). Le taux de resténose (remodelage constrictif) intra-stent n'était pas réduit de façon drastique et demeurait de l'ordre de 20 à 30 % à 6 mois.

3.2. Le stent actif

Le stent coronaire dit « actif » est recouvert d'un polymère imbibé d'un agent pharmacologique antimitotique ou cytostatique, capable de contrer le processus inflammatoire local et la prolifération des cellules musculaires lisses qui conduisent à la resténose.

La première génération de stents actifs (Cypher®, au sirolimus, et Taxus® avec le paclitaxel) est parue en décembre 1999. L'étude Ravel, présentée par le Dr Morice, a généré de très grands espoirs en faisant entrevoir la possibilité d'éradiquer la resténose. Le taux de resténose à 6 mois passe de 26 % avec un stent métallique à 0 % avec le Cypher®²⁵.

Cet enthousiasme initial a cependant été contrebalancé par la publication des résultats de l'étude BASKET LATE en décembre 2006 : la survenue de complications (thrombose intrastent, infarctus, décès, nécessité de revascularisation de la lésion traitée) à l'arrêt des antiagrégants à 6 mois était bien plus importante avec les stents actifs (4,9 %) par rapport aux stents « nus » (1,3 %) ²⁶. Ce risque s'est avéré majoré avec le Taxus® ²⁷.

Enfin la revue de la littérature par CAMENZIND et Al ²⁸ parue dans CIRCULATION en 2007 a corroboré ces résultats en affirmant un surrisque de thrombose tardive sur les stents actifs de première génération en comparaison avec les stent nus.

En sus des facteurs mécaniques comme le sous-déploiement et la mal-apposition (possibles également avec les stents « nus »), l'augmentation du risque de complications avec les stents actifs est également due aux facteurs chimiques, dérivés du polymère et des principes actifs, qui peuvent, de façon inattendue, aggraver la réaction locale. D'autre part, la libération des molécules cytostatiques non vectorisée vers la média mais impactant aussi l'endothélium peut également être mise en cause.

En effet, alors que la libération abluminale de médicament vers la média est souhaitable parce qu'elle empêche la croissance des cellules musculaires lisses (responsable de la resténose), sa libération du côté luminal empêche le recouvrement des mailles du stent par l'endothélium (« endothélialisation ») à cause de cet effet cytostatique qui s'exerce aussi sur les cellules endothéliales. Ceci peut expliquer la persistance du risque thrombogène dû au contact du métal avec le sang circulant, d'autant plus lorsque les stents présentent des montages complexes.

3.3. Les différentes générations de stents actifs

Quels que soient leur génération et leur type, tous les stents actifs sont composés d'une plateforme (structure métallique) recouverte complètement ou partiellement (du côté abluminal seulement) d'un polymère et d'une substance pharmacologique « active ».

Afin de pallier les problèmes mécaniques, les fabricants ont fait varier la composition de l'alliage métallique.

Dans les stents de deuxième génération, l'acier (alliage 316L) a été remplacé par le Cobalt Chrome (CoCr, Alliage L-605) qui facilite l'accès aux sites d'occlusion par un

profil de franchissement plus performant et une meilleure radio-opacité. Il procure une grande flexibilité tout en maintenant une force radiale suffisante et permet aussi de diviser par deux l'épaisseur des mailles.

Enfin, la composition du polymère étant l'un des facteurs impliqués dans la « néo-athérosclérose » qui se développe dans la lumière des artères implantées avec des stents actifs, la composition chimique des polymères a changé pour la rendre davantage « biocompatible ».

Les stents de troisième génération sont caractérisés par l'utilisation de polymères à base d'acide polylactique qui est biodégradable. L'utilisation de ces derniers, dont l'accès au marché est plus récent, vise à réduire le risque de thrombose tardive associée à l'utilisation des stents actifs.

Ces polymères résorbables permettent de transformer les « Drug Eluting Stent » (DES) en stents nus, prétendument plus sûrs une fois passée la période de la resténose. Les polymères résorbables dérivent tous de l'acide polylactique L (PLLA) et se dégradent par hydrolyse en se transformant en CO₂ et en H₂O au cours des mois suivant l'implantation, en laissant une plateforme métallique simple, équivalente à celle d'un stent nu, dans l'artère traitée.

Il est toutefois important de noter que toutes les études cliniques évaluant les dernières générations de stents sont des études dites de « non-infériorité » et ne permettent donc pas de conclure quant à leur supériorité par rapport aux générations précédentes.

Une méta-analyse de 2016 a conclu à l'absence de différence, en termes de complications, entre les stents de seconde génération et les stents de troisième génération à polymère biodégradable²⁹.

Tableau 1 : Les cinq gammes de stent actif

Tableau I. Les cinq gammes de stents actifs.					
Génération	1 ^{re}	1 ^{re}	2 ^e	2 ^e	3 ^e
Abréviation	PES	SES	ZES	EES	BP-EES
Principe actif	Paclitaxel	Sirolimus	Zotarolimus	Éverolimus	Biolimus = éverolimus + polymère biodégradable
Nom commercial	Taxus®	Cypher®	Endeavor®, Resolute® et Integrity®	Promus® et Xience®	Biomatrix® et Nobon®
Design					
Plateforme	Acier	Acier	CoCr	CoCr	Acier
Épaisseur (µm)	132	140	91	81	120
Polymère	Durable	Durable	Durable	Durable	Dégradable
Épaisseur (µm)	22 (contour)	13 (contour)	6 (contour)	8 (contour)	10 (abluminal)

X « ES » = X « Eluting Stent ».

(Source : Caligiuri et al. Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux – Pratique. 2017)

Au vu du coût plus élevé (68 % de plus qu'un stent nu) et du potentiel de complications plus dangereuses par rapport aux stents nus, sur la base des données de la littérature médicale et médico-économique et des données cliniques fournies par les fabricants, la Haute Autorité de santé (HAS) a établi que devant une indication cliniquement justifiée de revascularisation myocardique, le choix de la technique (pontage ou angioplastie) et, le cas échéant, le choix du stent (nu ou actif) et de la gamme de matériel dépendent des caractéristiques cliniques et lésionnelles. La pose d'un stent actif est écartée si le traitement antiagrégant est contre-indiqué (par exemple, intervention chirurgicale programmée à bref délai présentant un risque hémorragique) ou si son observance par le patient est incertaine.

Les stents actifs avaient un intérêt chez des patients sélectionnés, à haut risque de resténose :

- Lésions supérieures à 15 mm,
- Diamètre du vaisseau atteint inférieur à 3 mm,
- Présence de diabète et/ou insuffisance rénale chronique,
- Resténose intra-stent,
- Occlusion coronaire totale,
- Sténose du tronc commun gauche non protégé.

La sténose d'un greffon veineux n'était pas une indication formelle de pose de stent actif.

À partir des données nationales de remboursement des soins par l'Assurance maladie reliées aux données d'hospitalisation, une étude de 2014 a cependant montré qu'en France, la grande majorité des stents coronaires mis en place sont des stents actifs. Les seules patients qui ne bénéficient pas de stents actifs sont ceux ayant un risque hémorragique élevé et/ou une faible espérance de vie.

Dans les années suivantes, l'utilisation de stents actifs a continué à progresser. Les données de 2015 rapportent que seuls 16 % des stents posés à l'hôpital étaient des stents nus.

Cinq gammes de stents actifs, avec indications et bénéfices variables, sont ouvertes au remboursement en France : ceux recouverts de biolimus (Biomatrix®, Nobori®, Biofreedom®), d'évérolimus (Promus®, Xience®,), de paclitaxel (Taxus®), de sirolimus (Cypher®, Orsiro®, Ultimaster®), et de zotarolimus (Endeavor®, Endeavor Resolute® et Resolute Integrity®) (Fig.6).

Les plus implantés en 2014 étaient le Xience® (58,5 %), le Resolute® (21,7 %) et le Nobori® (12 %).

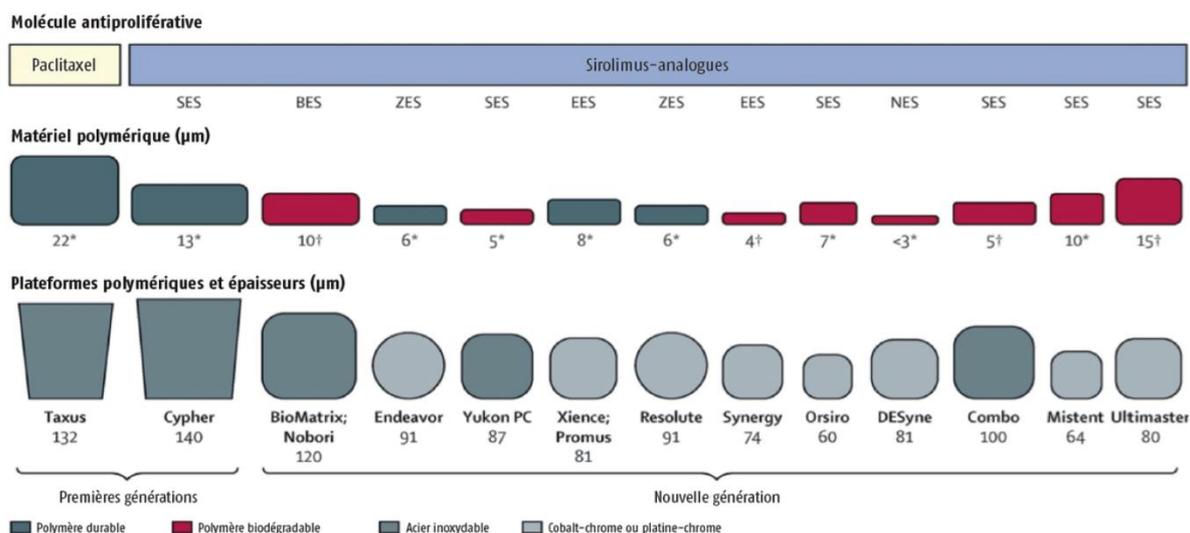


Figure 6 : Types et compositions des différents stents actifs³⁰.

(Source : Rell et al. Stents à polymère biodégradable - Une réelle avancée en cardiologie interventionnelle ? – 2017)

3.4. La resténose

La resténose intra-stent n'a pas été éradiquée par le stent actif. Sa prévalence est estimée entre 5 et 15 % à 6 mois.

Le stent actif présente comme avantage principal de limiter la prolifération des cellules musculaires lisses par son agent anti prolifératif et d'augmenter le MLD (minimum lumen diameter). Il limite également le recoil et le remodelage négatif par ses composantes mécaniques.

Les stents actifs sont composés d'une plateforme métallique recouverte d'un polymère permettant le relargage contrôlé de produit actif. La resténose débute par le barotraumatisme de l'angioplastie, associé à une prolifération de cellules musculaires lisses de la média et leur migration vers l'intima, ainsi que la sécrétion de facteurs cellulaires pro-inflammatoires et pro-thrombotiques. Le processus global est programmé pour se terminer en 6 à 9 mois. L'utilité première du polymère est principalement de permettre un relargage au site du barotraumatisme de fortes concentrations de molécule active, sur une durée de temps assez longue pour couvrir les différentes phases cellulaires de la resténose.

À l'heure actuelle, pour contenir ces processus, il faut accepter les effets secondaires liés :

- à la libération des médicaments anti-inflammatoires/cytostatiques au niveau local (retard de l'endothélialisation),
- à l'utilisation par voie systémique d'une double antiagrégation plaquettaire au long cours (à cause du retard de l'endothélialisation qui prolonge le temps au cours duquel les mailles du stent restent exposées au sang circulant).

On retient donc comme principaux inconvénients du stent actif :

- son caractère pro-inflammatoire et pro-thrombotique dû aux polymères,
- son risque de thrombose tardive,
- son défaut de ré-endothélialisation,
- la néo-athérosclérose.

Les lésions coronaires sur des artères de petits diamètres représentent une part importante des lésions traitées lors des angioplasties (de l'ordre de 40 %). Avec l'avancement des technologies en termes de stenting, ce type de lésions pourrait devenir majoritaire.

Cependant, on sait que plus le diamètre de la lumière intra-stent est petit et plus le risque de resténose est important. De plus, le traitement des artères coronaires de petits diamètres présente un risque plus important d'évènements cardiovasculaires.

Les stents actifs à polymère durable entraînent un retard d'endothélialisation, ainsi qu'une inflammation chronique des artères coronaires qui serait, à la longue, à l'origine de resténose et de nouveaux processus d'athérosclérose. Il semblerait également que ce phénomène survienne tardivement, au-delà de la 1^{ère} année.

Les nouvelles générations de stents, comme le stent à polymère biodégradable Orsiro® (SES) et Synergy® (EES) sont moins épais et leur intérêt par rapport au risque de resténose pourrait s'avérer d'autant plus utile que le diamètre de l'artère traitée est de petite taille.

L'angioplastie par ballon actif est également développée dans cet optique. L'agent antiprolifératif est déposé au contact de la paroi artérielle par un vecteur amovible, en ne laissant aucune structure permanente dans l'artère.

4. Le ballon actif

4.1. Développement

L'hyperplasie néointimale est considérée comme un processus lent suggérant la nécessité d'une libération prolongée du médicament pour la prévention de la resténose³¹. La principale exigence pour une administration locale de médicament indépendante d'un stent serait une absorption rapide du médicament par les tissus et la persistance du médicament dans la paroi vasculaire pour compenser la courte période de contact.

À la fin des années 1990, Christian Herdeg et ses collègues ont étudié l'application locale du paclitaxel à l'aide de cathéters à « double ballon » ou à « ballon poreux » sur le modèle animal.

Creel et al³² ont rapporté que l'absorption de paclitaxel dans la paroi artérielle était vingt fois plus élevée que l'héparine après 15 minutes d'exposition. Bien qu'un processus prenant 15 minutes soit trop long pour être applicable pendant l'angioplastie (en raison de l'évidente occlusion de l'artère lors de l'inflation du ballon et donc de la libération du produit), l'expérience a indiqué que les médicaments lipophiles sont rapidement absorbés par le tissu. De plus, ils ont démontré que les liaisons compétitives, par exemple par l'albumine et d'autres protéines plasmatiques, entraîne une diminution de l'accumulation de paclitaxel dans la paroi artérielle.

En 1999, Ulrich Speck et Bruno Scheller ont commencé leurs projets de recherche conjoints sur de nouveaux concepts dans l'administration locale de composés des Taxanes³³. Ils ont découvert sur modèle porcin que l'injection de produit de contraste associé aux taxanes permettait une absorption suffisante dans la paroi vasculaire pour prévenir la resténose. Mais elle nécessitait un moyen de délivrance intravasculaire plus spécifique à la lésion qu'au vaisseau.

Un ballon imprégné d'iopromure comme excipient a montré une réduction dose-dépendante de la prolifération néointimale dans le modèle coronaire porcin à un mois de suivi³³. Après avoir présenté ces résultats, le groupe de recherche a été exposé à un refus presque complet de leur concept DCB (Drug Coating Balloon). Ni les médecins, ni les fabricants de dispositifs médicaux, ne voulaient admettre que la

libération de principe actif par un cathéter à ballonnet pendant le temps de gonflage de courte durée pourrait être aussi efficace qu'une libération prolongée par l'implantation permanente d'un stent.

À cette époque, le financement de nouvelles recherches était compliqué. Les premières demandes de brevet ont été déposées avec le soutien du CHU de Charité à Berlin en Allemagne.

À la fin de l'année 2003, un premier essai chez l'homme sur les resténoses intra-stent a été lancé (PACCOCATH ISR)³⁴.

L'essai **PACCOCATH In-Stent Restenosis I** était une étude prospective, multicentrique allemande, contrôlée, randomisée, première chez l'homme, avec une évaluation angiographique en aveugle comparant l'efficacité et la tolérance du ballon actif PaccocathTM par rapport au ballon non actif sur 52 patients.

Les résultats étaient significativement meilleurs dans le groupe ballon actif (late luminal loss 0.74 ± 0.86 mm versus 0.03 ± 0.48 mm ; $p = 0.002$) avec des résultats cliniques concomitants sur 12 mois.

Un deuxième essai a ajouté 56 patients avec des données cliniques et angiographiques de bases similaires. Le résultat le plus marquant est que les effets bénéfiques du Paccocath DCB ont été maintenus jusqu'à cinq ans après l'intervention³⁵.

Contrairement au DES, le traitement antiplaquettaire combiné n'a été poursuivi que pendant un mois puis poursuivi par une monothérapie par de l'aspirine seule.

Actuellement, le paclitaxel est le médicament de choix, la posologie typique étant comprise entre 2 et $3,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de surface du ballon.

Par la suite, le revêtement d'origine «Paccocath» a été optimisé pour une utilisation coronaire (SeQuent Please® ; B. Braun) et étudié dans différents essais cliniques, conduisant à une recommandation de classe I niveau A pour le traitement de la resténose intra-stent coronaire dans les directives européennes^{36,37}, au même titre que le stent intra-stent.

4.2. Le Ballon Actif : Composition

Actuellement, le ballon actif est composé de paclitaxel associé à un excipient, variable selon les firmes, qui permet l'adhésion du principe actif sur le ballon au sein d'une matrice hydrophile. Cet excipient détruit également la structure cristalline et insoluble du paclitaxel et facilite son transfert vers le vaisseau. Il est soluble et se dégrade spontanément dans la circulation sanguine.

Le paclitaxel est libéré lors du déploiement du ballon et pénètre facilement dans la paroi artérielle grâce à son caractère lipophile. Il migre ensuite vers la média pour agir contre la prolifération des cellules musculaires lisses.

Les disparités mises en évidence entre les différents modèles de ballon actif ³⁸ peuvent être expliquées entre autres par les variations dans la présence ou la nature de l'excipient (urée, iopromide, ...).

Les principaux ballons actifs étudiés sur modèle in vitro ont été comparés en mesurant le pourcentage de principe actif restant sur le ballon après son inflation :

- Elutax® (Aachen Resonance) : 97 %,
- Dior® (Eurocor) : 93 %,
- Pantera Lux® (Biotronik) : 57 %,
- Inpact Falcon® (Invatec) : 55 %,
- Sequent Please® (Braun) : 51 %.

Concernant le paclitaxel :

Les stents de première génération étaient imprégnés de paclitaxel. Depuis lors, il a été développé des stents de deuxième puis troisième génération imprégnés de dérivés du limus. Cette molécule présente une meilleure prévention de la resténose que le paclitaxel : ce qui constitue une des principales raisons pour laquelle les stents de première génération ne sont actuellement plus remboursés en France.

Pourtant, le limus n'est quasiment pas utilisé sur les ballons actifs, car il présente plusieurs inconvénients : son instabilité le rend pour le moment inutilisable et son caractère peu lipophile complique sa pénétration dans la paroi vasculaire.

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques entre le LIMUS et le PACLITAXEL

	LIMUS	PACLITAXEL
Mode d'action	Cytostatique	Cytotoxique
Prévention de la resténose	Optimale	Bonne
Absorption tissulaire	Difficile	Facile
Niveau de compétition	Faible	Fort

À ce jour, la seule étude publiée concerne le ballon actif au Limus **MAGIC TOUCH**. L'étude éponyme³⁹ publiée dans le Journal of the American College of Cardiology incluait 277 patients pour 299 lésions. Ces lésions pouvaient aussi bien être intra-stent (44,48 %) que sur réseau natif. Le critère principal composite comportait le MACE à 6 mois et le résultat de l'angioplastie en analyse quantitative. Le résultat clinique était satisfaisant avec 5 % de MACE à 12 mois et 5 % de TLR/TVR (Target Lesion Revascularisation/Target Vessel Revascularisation).

4.3. Le ballon actif dans la resténose intra-stent

L'implantation d'un deuxième stent pour le traitement de la resténose intra-stent (ISR : intrastent restenosis) se traduit par un meilleur gain initial de lumière.

L'essai espagnol **RIBS IV** publié en 2015 et portant sur 309 patients a montré un avantage significatif du stent actif à l'évérolimus par rapport au ballon actif pour le traitement de la resténose intrastent sur les paramètres angiographiques et la revascularisation des lésions cibles (TLR)⁴⁰.

Néanmoins, le traitement par ballon actif évite plusieurs couches de métal, réduit le besoin d'une double thérapie antiplaquettaire prolongée, permet de répéter la procédure et pourrait influencer positivement les paramètres cliniques durs (mortalité, MACE) sur un suivi plus long⁴¹⁻⁴⁶.

En effet, comparé au stenting intra stent, la bi antiagrégation plaquettaire (BIAAP) est plus courte lors d'une angioplastie au ballon actif pour prise en charge de l'ISR :

- 1 mois en cas de resténose intra-stent nu,
- 1 mois +/- durée restante de BIAAP en cas de resténose intra-stent actif durant l'année suivant l'angioplastie.

Dans l'étude **ISAR-DESIRE-3**⁴¹ de 2013, portant sur 402 patients, le Hazard ratio à 3 ans⁴² pour ce qui est de la mortalité globale et de la mortalité cardiaque était en faveur du ballon actif en comparaison avec le stent actif de première génération (respectivement 0,36 : p = 0,02 et 0,27 : p = 0,03), les deux procédures étaient supérieures à l'angioplastie au ballon nu.

Dans l'étude **RIBS V**⁴⁷ de portant sur 189 patients, la sécurité du stent et du ballon actif dans la prise en charge de la resténose intra-stent est confirmée au cours d'un suivi à 3 ans⁴⁸.

La pré-dilatation des lésions avant l'utilisation du DCB (Drug Coating Balloon) est obligatoire pour garantir un gain initial de lumière suffisant.

L'utilisation du ballon actif est utile uniquement si le résultat après préparation est jugé acceptable⁴⁹.

Les critères d'exclusion sont :

- Dissections limitant le flux artériel (dissection autres que type A, B, voir C selon les recommandations),
- Flux TIMI réduit,
- Sténose de diamètre > 30 %.

Les DCB ont été développés pour surmonter l'hyperplasie néointimale et ont été largement testés pour le traitement des resténoses intra-stent, pour lequel ils ont montré une efficacité comparable aux stents actifs en termes de revascularisation des lésions cibles (TLR).

Pour cette indication, le DCB a obtenu une classe IA comme niveau de preuve dans les recommandation ESC de 2014³⁶.

4.4. Les lésions artérielles coronaires de novo

4.4.1. Modalité d'action du « Drug Coating Balloon »

Le ballon actif ne sert pas à dilater l'artère mais à déposer le principe actif. De ce fait, une préparation soigneuse des lésions est la première et la plus importante étape de la stratégie de DCB. Elle permet d'assurer un gain initial de lumière suffisant et d'identifier les lésions à risque d'occlusion aiguë des vaisseaux⁴⁹.

En cas de résultat acceptable après la préparation de la lésion, la procédure se termine par un gonflage du DCB pendant 30 à 60 secondes à la pression nominale. En cas de résultat non acceptable, l'implantation d'un stent est recommandée (Fig.7).

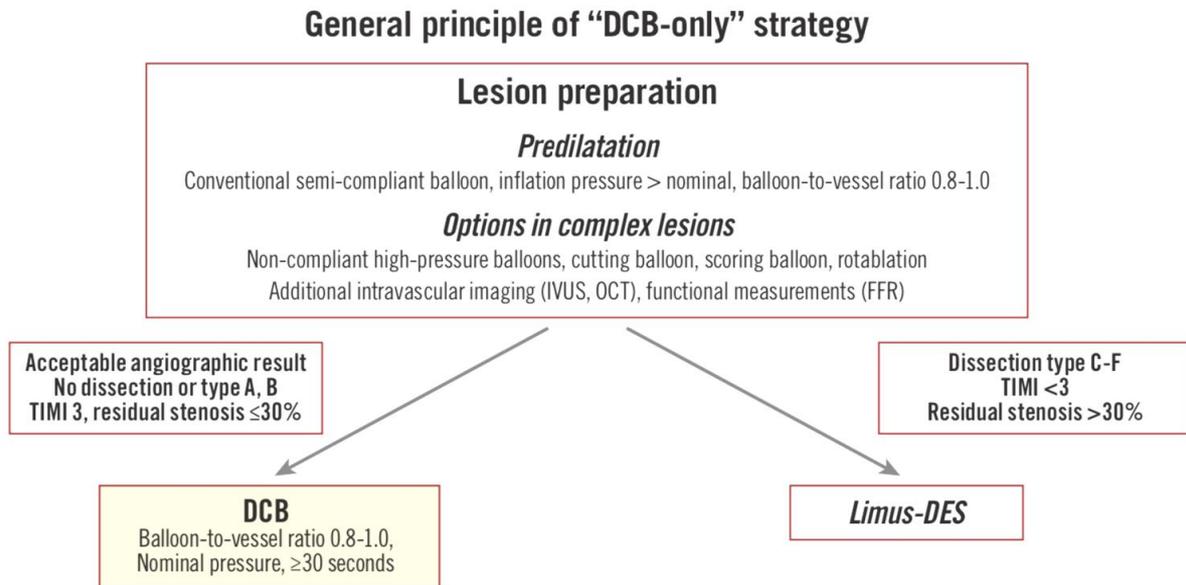


Figure 7 : L'utilisation du DCB selon les guidelines allemandes de 2011.⁴⁹

Du point de vue mécanique, les DCB se comportent comme de simples ballons, ils partagent donc certaines des principales limitations de ces dispositifs après angioplastie, à savoir la dissection coronaire et le recoïl.

Le recoïl ou « retour élastique » est défini comme la diminution du diamètre de la lumière interne de l'artère après angioplastie au ballonnet (Fig. 8).

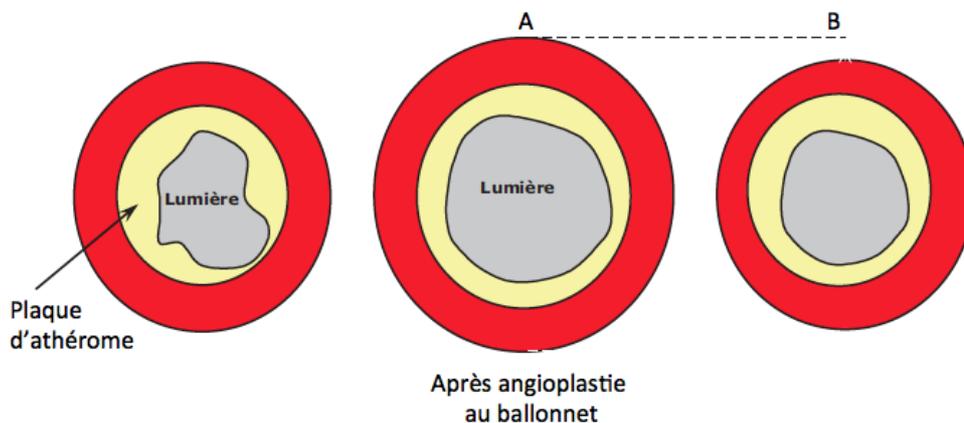


Figure 8 : Phénomène de recoïl.⁵⁰

Il a été prouvé que la dissection induite lors de l'utilisation du ballon actif n'était pas délétère lorsqu'elle ne limitait pas le flux (Type A, B +/- C selon les recommandations) (Fig. 9)⁵¹. Elle cicatrisait spontanément et sans hyperplasie néointimale significative.

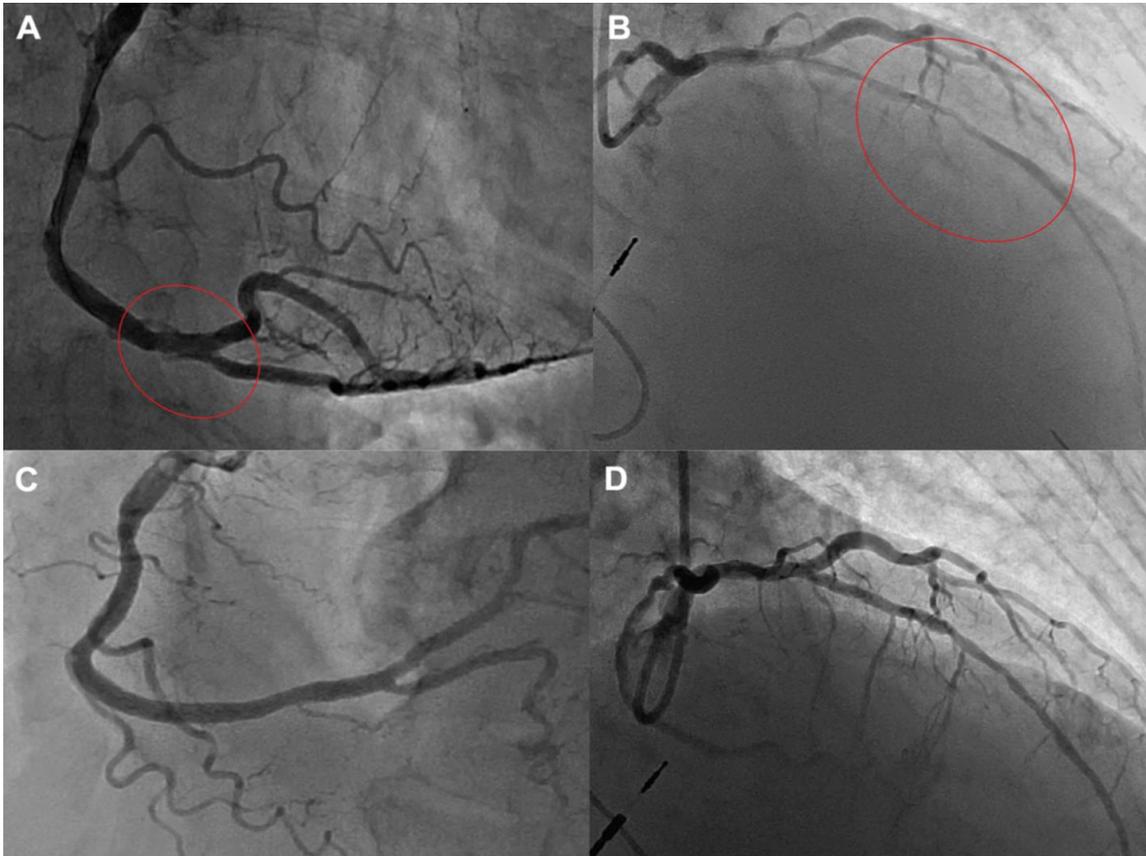


Figure 9 : Résultats à 6 mois d'une dissection sur réseau natif traité au ballon actif : ⁵¹

- Image A et B : dissections finales (respectivement type C et type A long).
- Image C et D : contrôle à 6 mois objectivant leur guérison.

Certaines études ont par ailleurs évoqué la possibilité que l'angioplastie par ballon actif permettrait un gain luminal en comparaison avec des lésions non traitées contrôlées à 6 mois ⁵².

Ann et al. ⁵³ ont réalisé une étude observationnelle prospective en 2016 incluant 27 patients atteints de coronaropathie traités par DEB et ayant bénéficié d'une angiographie coronarienne avec contrôle IVUS-VH et FFR avant, immédiatement après l'intervention, et à 9 mois. Les diamètres des vaisseaux et de la lumière ont augmenté significativement à 9 mois : respectivement de $12,0 \pm 3,5 \text{ mm}^2$ à $13,2 \pm 3,9 \text{ mm}^2$ ($p < 0,001$), et $5,4 \pm 1,2 \text{ mm}^2$ à $6,5 \pm 1,8 \text{ mm}^2$ ($p < 0,001$).

Bien que la surface moyenne de la plaque soit restée inchangée (de $6,6 \pm 2,6 \text{ mm}^2$ à $6,6 \pm 2,4 \text{ mm}^2$ ($p = 0,269$)), le pourcentage de volume d'athérome a diminué de manière significative (de $53,4 \pm 7,9 \%$ à $49,5 \pm 6,4 \%$ ($p = 0,002$)). La proportion de composition de plaques comprenant du calcium fibreux, des lipides gras, du calcium dense et du noyau nécrotique par contrôle IVUS est restée inchangée à 9 mois. La FFR de la lésion traitée était de $0,71 \pm 0,13$ avant l'intervention, de $0,87 \pm 0,06$ après l'intervention et de $0,84 \pm 0,06$ lors du suivi.

Dans différents essais dont l'étude **BELLO**^{54 55}, la nécessité d'implanter un stent était de l'ordre de 15 à 30 % après la pré-dilatation dans le but d'implanter un ballon actif^{56 57}. Ce taux de résultat non acceptable est équivalent aux 20 à 40 % de stenting après angioplastie au ballon simple (PTCA) ou de « provisionnal stenting » dans le registre de grande ampleur de 2003 par **BROPHY et al.**⁵⁸.

→ Un intérêt majeur du DEB est sa faible durée de bi antiagrégation plaquettaire, qui est de 1 mois en cas d'utilisation d'un DEB seul, et de 3 mois en cas d'utilisation synergique avec un stent nu.

4.4.2. Les lésions de novo de faible calibre

Le traitement des petites artères coronaires (SVD : small vessel disease) par intervention coronarienne transluminale percutanée représente environ 35 à 40 % de toutes les procédures. Les résultats à long terme sont limités par un taux de récurrence élevé. Les stents nus n'ont pas réussi à réduire le taux d'événements cardiaques indésirables majeurs par rapport à l'angioplastie seule. Les stents actifs dans les petits vaisseaux coronaires semblent être bénéfiques, malgré le fait que la délivrance locale de la molécule antimototique puisse être associée à une endothélialisation retardée et incomplète, et au risque potentiel de thrombose subaiguë et tardive du stent.

L'étude prospective non randomisée **PEPCAD I**⁵⁹ en 2010 portait sur 120 patient. Elle a été la première à montrer que l'angioplastie au DCB avec la technologie Paccocath DCB dans les artères de petit calibre ($> 2,25 \text{ mm}$ et $< 2,8 \text{ mm}$) avait de bons résultats cliniques et angiographiques à 6 mois et à 12 mois : faible taux

d'événements cardiaques indésirables (MACE) de 6,1 % à 1 an et taux de TLR de 4,9 % à 12 mois.

Le suivi à 3 ans ⁵⁹ a corroboré les résultats de la première étude.

4.4.3. DEB et Stent actif au Paclitaxel

Les deux premiers essais randomisés qui ont suivi ce rapport initial sur la SVD ont comparé le DCB au Taxus® DES (Boston Scientific, Natick, Massachusetts), qui est un stent de première génération à élution de paclitaxel, et n'est plus remboursé actuellement.

Les résultats étaient contradictoires :

L'essai **PICCOLETO** ⁶⁰ réalisé en 2010 recensait 57 patients coronariens sur petits vaisseaux de 2,75 mm de diamètre. Le ballon actif Dior® (Eurocor GmbH, Bonn, Allemagne) n'a pas montré d'équivalence au stent Taxus Liberté® (Boston Scientific, Natick, MA, USA) en termes de pourcentage de sténose angiographique à 6 mois (critère primaire) et de TLR à 9 mois. L'étude a été interrompue après l'inscription de deux tiers des patients en raison d'une nette supériorité du groupe PES (Paclitaxel Eluting stent).

Cela a été attribué à la plus faible dose tissulaire-médicament de paclitaxel dans le DCB (Dior® de première génération ; Eurocor, Bonn, Allemagne), et à des différences de procédure telles que des taux de prédilatation plus faibles dans le groupe DCB (seulement 25 % des cas). Il est important de noter que sur le ballon Dior®, le paclitaxel adhère à la surface rugueuse sans matrice, contrairement au Sequent Please® utilisant l'iopromide comme matrice ou l'Inpact Falcon® utilisant l'urée.

On peut insister sur les disparités entre les modèles de ballon actif en citant le registre **SCAAR** ³⁸ : le ballon Elutax® qui ne possède pas d'excipient (Aachen Resonance GmbH, Aix-la-Chapelle, Allemagne) était nettement inférieur au ballon recouvert de paclitaxel-iopromide (Sequent Please® ; B. Braun AG, Melsungen, Allemagne) tant dans la resténose intra-stent que sur le réseau natif. Ce registre met en évidence l'intérêt du modèle de ballon actif et de la présence d'un excipient.

L'étude **BELLO**⁵⁴ (Balloon Elution and Late Loss Optimization), en 2012, a montré que son critère d'évaluation principal, la perte tardive de lumière, était significativement moindre avec les ballons à élution médicamenteuse (DEB) par rapport aux PES (0,08 mm contre 0,29 mm, $p = 0,001$) dans les artères natives de petit calibre.

BELLO est un essai clinique contrôlé randomisé, prospectif, multicentrique, en simple aveugle, incluant 182 patients présentant des lésions sur des vaisseaux de référence inférieurs à 2,8 mm.

Elle compare l'angioplastie au DEB, Inpact Falcon®, (n = 90), à l'implantation d'un stent actif au paclitaxel de première génération, Taxus Liberté®, (n = 92). Il était possible d'implanter un stent nu en « bail out stenting » dans le groupe ballon actif si nécessaire.

Le critère d'évaluation principal était la non-infériorité de la perte tardive angiographique (LLL : Late Lumen Loss) avec un delta de 0,25 mm. Les critères d'évaluation secondaires étaient : la resténose angiographique, la revascularisation des lésions cibles (TLR) et les événements cardiaques indésirables majeurs (MACE : décès, infarctus du myocarde, revascularisation des vaisseaux cibles) à 6 mois.

Lors du contrôle à 6 mois, le DEB et le PES étaient associés à des taux similaires de resténose angiographique, de revascularisation des lésions cibles (TLR) et d'événements cardiaques indésirables majeurs (MACE). Le bail out stenting concernait 21,1 % des patients DCB.

Un suivi à deux ans puis trois ans a été réalisé^{61 62} et une différence significative dans les événements indésirables majeurs a été rapportée en faveur du DCB en ce qui concerne le MACE (14,4 % vs 30,4 %, $p = 0,015$). Par ailleurs, on ne retrouvait pas de différence significative entre le DCB et le PES sur la revascularisation des lésions cibles.

En plus de ces essais randomisés, deux grands registres (le registre espagnol **DIOR**⁶³ et le registre **Sequent Please Small Vessel «PCB only»**⁵⁷) ont également signalé des TLR et MACE inférieurs à 5 % à un an de suivi. Contrairement aux études précédentes, le bail out stenting avec BMS n'était nécessaire que dans respectivement 7 % et 6 % des cas.

Une **étude de registre menée en 2016** ⁶⁴ retrouvait des résultats comparables sur des lésions de 2,5 mm et moins, traitées par DCB (172 patients) et DES (163 patients). Ils ne retrouvaient pas de différence significative tant sur le MACE pour le plan clinique ($p = 1,000$) que sur le TLR pour le plan angiographique ($p = 0,601$). Le DCB a néanmoins l'avantage d'être suivi d'une bi antiagrégation plaquettaire d'une durée plus courte.

4.4.4. Particularité des patients diabétiques

Les patients atteints de diabète ont de moins bons résultats cliniques après une intervention coronarienne percutanée par rapport à leurs homologues non diabétiques.

Cela a été attribué à :

- un plus petit calibre des vaisseaux traités,
- un degré plus élevé d'inflammation vasculaire sous-jacente,
- un milieu pro-thrombotique,
- une plus grande incidence de facteurs de risque cardiovasculaire associés tels que l'insuffisance rénale chronique,
- une charge athéromateuse plus importante, entraînant un risque de sous sizing de la lésion, ou de sous déploiement du stents
- une prolifération néointimale.

Bien que les stents actifs (DES) réduisent la resténose angiographique et clinique par rapport aux stents nus (BMS), le diabète reste un facteur prédictif significatif d'effets indésirables. Les ballons actifs (DEB) peuvent délivrer des agents antiprolifératifs sur la paroi vasculaire sans avoir besoin d'être implantés et peuvent ainsi offrir une alternative thérapeutique intéressante dans cette cohorte de patients.

L'essai BELLO a bénéficié d'une sous-analyse :

- Chez les patients diabétiques et non diabétiques, la perte tardive de lumière in stent/in ballon était significativement moindre dans les lésions traitées avec le DEB par rapport au PES, alors que la perte tardive de lumière globale était significativement moindre dans le groupe DEB chez les patients diabétiques mais pas dans le groupe non diabétique.

- Bien qu'aucune différence n'ait été observée dans la resténose binaire in-stent/in-ballon entre DEB et PES chez les patients diabétiques et non diabétiques, la resténose binaire dans le vaisseau était significativement moins importante dans les lésions traitées par DEB mais uniquement chez les patients diabétiques (Fig. 10).
- Aucune différence dans les résultats cliniques à 1 an n'a été notée entre le DEB et le PES, indépendamment de la présence de diabète.

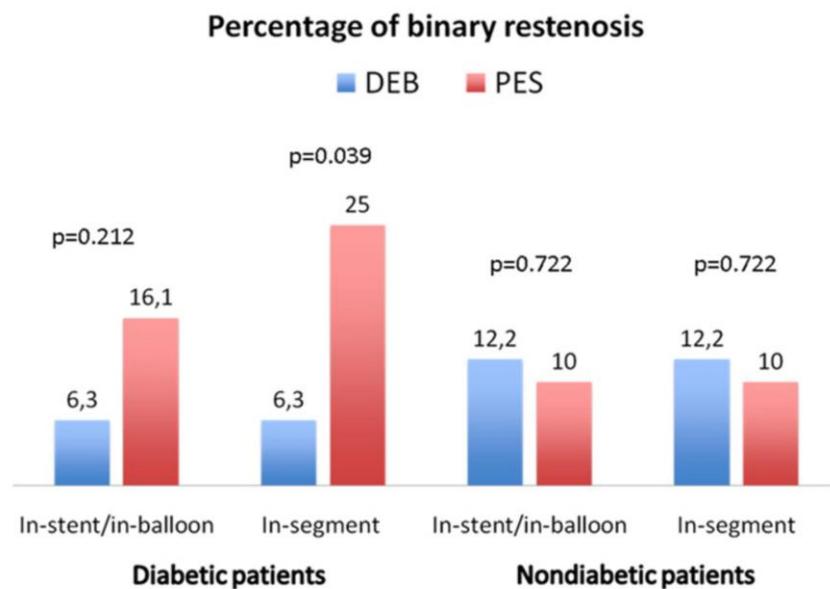


Figure 10 : Comparaison de la resténose binaire « In-stent/in-balloon » et « in-segment » avec DEB et PES entre les patients diabétiques et non diabétiques.⁵⁵

Un détail intéressant concernait cependant le sous-groupe des patients diabétiques lors du suivi à 3 ans⁶² : 6 patients sont décédés et 4 ont été perdus de vue. Au moins 1 MACE est survenu chez 6 patients (15,4 %) dans le groupe DEB et chez 14 patients (38,9 %) dans le groupe PES. **Ce résultat est en faveur du traitement par DEB.** Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne les TVR et le TLR.

Le critère clinique, dur, ne retrouvant pas de différence à 1 an a donc penché significativement en faveur du groupe ballon actif à 3 ans.

4.4.5. Prise en charge des bifurcations

Le DCB dans les bifurcations a d'abord été étudié en synergie avec le stent nu ⁶¹. Le rôle du DCB dans les bifurcations a ensuite été étudié différemment : avec angioplastie au ballon actif dans la branche principale et latérale sans implantation de stent ⁶⁵ ou un DES limus dans la branche principale et DCB dans la branche latérale. Deux études randomisées ^{66,67} ont montré une réduction significative de la LLL et de la resténose binaire dans la branche latérale par DCB (critère d'évaluation primaire LLL dans **PEPCAD-BIF** : 0,13 mm dans le DCB vs 0,51 mm dans le groupe de ballons conventionnels, $p = 0,013$).

4.4.6. Le ballon actif et les stents de seconde génération

Une étude avec appariement par score de propension ⁶⁸ en 2017 a recruté 90 patients du bras de traitement DCB par Inpact Falcon® de l'essai BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) et 2000 patients traités par EES (Everolimus Eluting stent) au San Raffaele Scientific Institute. L'appariement du score de propension a permis de sélectionner les 91 patients traités par EES les plus comparables avec ceux de l'étude BELLO. Cet appariement a été effectué pour ajuster les différences dans les caractéristiques cliniques et angiographiques de base, ce qui a produit un total de 181 patients : 90 patients avec 94 lésions recevant le DCB et 91 patients avec 94 lésions recevant l'EES. Les événements cardiaques indésirables majeurs (MACE) ont été définis comme le composite de la mort cardiaque, de l'infarctus du myocarde récurrent non fatal et de la revascularisation des vaisseaux cibles.

Après l'appariement du score de propension, les caractéristiques cliniques et angiographiques initiales étaient similaires entre les deux groupes. Le taux de MACE cumulé à 1 an était de 12,2 % avec DCB et de 15,4 % avec EES ($p = 0,538$). Les patients du groupe DCB avaient des taux de TLR similaires à ceux de l'EES sur le même intervalle (4,4 % contre 5,6 %, $p = 0,720$). Il n'y a eu aucun cas de thrombose de stent ou de vaisseau.

Les auteurs ont suggéré que la différence dans la technologie des ballons aurait pu contribuer aux résultats favorables avec l'Inpact Falcon® DCB, par rapport à ceux avec le ballon Dior® utilisé dans l'essai PICCOLETO.

Le premier essai randomisé comparant le DCB au DES de deuxième génération est l'essai multicentrique ouvert **BASKET-SMALL 2**⁶⁹ (Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial Drug Eluting Balloons vs Drug Eluting Stents in Small Vessel Interventions). Publié en 2018 dans le LANCET, il a rapporté des résultats sur un large panel de 758 patients atteints de SVD (Small Vessel Disease : < 3 mm de diamètre) et une indication d'angioplastie, recrutés sur une période de 5 ans.

Après une prédilatation réussie, les patients ont été randomisés en DCB ou DES. L'essai a commencé à comparer le DCB Sequent Please® avec le stent Taxus Element® de première génération, mais après qu'il ne soit plus disponible, le comparateur était le DES Xience® de deuxième génération, avec un rapport de 1 : 3. Le critère d'évaluation principal était le MACE à 12 mois. Il ne différait pas entre les deux groupes (7,3 % pour DCB vs 7,5 % pour DES). L'utilisation de DCB était sûre, sans cas de thrombose vasculaire.

Cette étude présente cependant plusieurs limites :

- Le changement dans le groupe contrôle : l'essai a été initialement conçu avec un stent à élution de paclitaxel de première génération comme comparateur au ballon à élution de paclitaxel pour utiliser le même médicament et rendre les comparaisons possibles. Cependant, étant donné que l'endoprothèse est devenue indisponible pendant l'étude (fin 2013), le stent à élution de paclitaxel a été remplacé par un stent à élution d'évérolimus et la taille de l'échantillon a été augmentée. Par conséquent, l'essai est passé d'une comparaison de deux dispositifs à une comparaison de deux stratégies interventionnelles,
- Le déséquilibre dans la répartition des sexes entre les groupes randomisés, avec plus de patients masculins assignés au hasard au groupe DCB qu'au groupe DES. Cependant, une analyse spécifique a révélé que les patients masculins avaient des taux d'événements plus élevés que les femmes, soulignant ainsi l'efficacité du DCB et qu'il n'y avait pas d'interaction significative entre le sexe et le traitement,
- L'impossibilité d'extrapoler les résultats à d'autres types de DCB,
- L'absence de suivi angiographique de routine dans l'étude : par conséquent, les taux d'événements auraient pu être sous-estimés.

La deuxième étude randomisée est sortie la même année dans le Journal of the American College of Cardiology : l'essai **RESTORE SVD** ⁷⁰.

Cet essai prospectif, ouvert, randomisé et multicentrique concernait 223 patients présentant des lésions coronariennes de petit calibre (entre 2,25 et 2,75 mm de diamètre). Le critère primaire était angiographique : la resténose du segment traité au contrôle à 9 mois.

C'était une étude de non-infériorité comparant le DCB Restore® (n = 110) et le DES Resolute Integrity® (n = 113).

Le bail out stenting a été réalisé dans 5,2 % des cas pour le DCB et dans 1,8 % pour le groupe DES.

Le résultat post procédural est significativement meilleur dans le groupe DES ($p < 0.001$) avec moins de sténose résiduelle ($p < 0.001$).

Le DCB n'était pas inférieur au DES pour le critère d'évaluation principal du pourcentage de resténose du segment traité à 9 mois ($p < 0,001$).

En outre, une cohorte à part, **VSV** (very small vessel), évaluait l'efficacité et l'innocuité des DCB dans le traitement des vaisseaux coronaires avec un diamètre de référence visuel compris entre 2,0 mm et 2,25 mm. Le taux de sténose intra-segmentaire à 9 mois dans la cohorte VSV (38,4 %) était apparemment plus élevé que celui de la cohorte SVD, soulignant une fois de plus qu'une plus petite taille de vaisseau peut entraîner des résultats moins bons. Le DCB et le DES ont été associés à des taux similaires de resténose angiographique, de MACE et de revascularisation répétée.

→ **L'étude BASKET-SMALL 2 a donc évoqué la non-infériorité clinique tandis que l'étude RESTORE-SVD a évoqué la non-infériorité angiographique du DCB par rapport au DES de deuxième génération.**

PARTIE 2 : ETUDE

Angioplasty of small caliber native coronary arteries: DEB or DES?

1. Abstract

Background: Drug eluting balloon (DEB) angioplasty is a proven, reliable strategy to treat in-stent restenosis and benefits from a high-grade recommendation.

Its indication for native coronary artery disease (NCAD) is still under investigation. In this setting, drug eluting stents (DES) are retained as “gold standard”, even though not unanimously accepted for small vessels.

The aim of our study is to compare the DES versus DEB in the management of small native coronary artery disease.

Methods: Our retrospective study included 200 patients with de novo lesion of a small coronary vessel ($\leq 2,5$ mm in diameter). All patients had clinical and angiographic follow up between 6 months and 2 years after the intervention. Dual antiplatelet therapy was given according to the current guidelines.

The primary endpoint was to evaluate angiographic restenosis of DES versus the DEB treated small NCAD, which was defined as recurrent stenosis in the treated segment and/or its extremity (5 mm segments adjacent to the treated segment) of more than 50% of the vessel diameter, as determined by angiography.

Secondary endpoints were clinical and included major adverse cardiac events (MACE) and all cause deaths at one year.

Results: Between October 2008 and February 2019, 108 patients received a DES and 92 patients were treated by a DEB angioplasty.

The proportion of angiographic restenosis at the angiographic monitoring were similar in both groups (28% in the DES group vs 24% in the DEB group, $p = 0.50$). There was also no difference concerning TIMI flux (95,3% of TIMI 3 in the DES group vs 92,4% in the DEB group, $p = 0.75$).

The secondary clinical endpoints showed as well no significant difference, with an incidence of MACE at 1 year comparable in both groups; DES group: 29 events (26.9%) and DEB group : 20 events (21.8%) ($p = 0.25$). All-cause mortality at 1 year was 2 deaths (1.9%) in the DES group versus none in the DEB group ($p = 0,50$).

Interpretation: This retrospective study showed neither significant angiographic nor clinical differences between DES or DEB treatments of small native coronary arteries.

2. Introduction

Small coronary arteries are a therapeutically challenge in interventional cardiology, mainly concerning the implantation of stents which are affected by higher rates of restenosis and thrombosis. It represents about 35-40% of all procedures ¹.

Restenosis is promoted by the barotrauma of angioplasty, associated with the proliferation of smooth muscle cells from the media and their migration to the intima. The secretion of pro-inflammatory and pro-thrombotic cellular factors has also been described. The overall process is theoretically completed in 6 to 9 months ^{2,3}.

DEB angioplasty has shown promising results allowing rapid local administration (30 seconds to 1 minute) and high concentration (approximately 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) of paclitaxel without the need of a carrier (e.g. stent).

Conceptually it may limit inflammation in comparison with the permanent implantation of a stent acting chronically against the vessel wall. In addition, it has been shown that DES slows down re-endothelialization, possibly by its high dose of active molecule left in contact for a long time (a high dose is necessary to compensate that the stent mesh only covers 15% of the stent surface)⁴.

Alternatively, inflammation and thrombosis could be induced by the polymeric matrix covering the stent and incorporating the antiproliferative molecules.

However, the use of DEB is confronted to limitations inherent to balloon angioplasty as elastic recoil and flow limiting dissections. Therefore, prior to DEB use, optimal plain balloon angioplasty is indicated as outlined in the recommendations.

The DEB has proven itself for instent restenosis and currently has a high Class IA recommendations at ESC along with the DES ^{5,6}.

In native coronary vessels, several randomized prospective studies first compared the paclitaxel eluting stents to the paclitaxel eluting balloon, and more recently to second-generation limus-derived stents ⁷⁻¹³.

The aim of this retrospective, single center study was to compare the safety and efficacy of angioplasty using DES versus DEB in small native coronary arteries (vessel diameter $\leq 2,5$ mm).

3. Material and Methods

3.1. Design

Our study is a single-center, retrospective, non-randomized, comparative registry, using the interventional cardiology database of the department of Cardiology of the University Hospital of Nancy, France between October 2008 and February 2019.

3.2. Population

All patients with an indication for coronary angiography due to acute coronary syndrome, chronic coronary syndrome or silent ischemia and with lesions in the native coronary arteries with a diameter of 2 mm to 2.5 mm were eligible for inclusion.

Further all patients should have received an angiographic follow up between 6 months and 2 years of the procedure.

It is important to note that patients didn't benefit from an arbitrary and systematic angiographic check-up. Indeed, the retrospective nature of the study implies that each control was originally motivated by a specific indication.

The sorting of the cases in the database was performed according to the used angioplasty material and performed using a dedicated program (Angioquery™ software included in the Cardio Report™).

The exclusion criteria were the absence of pre-dilation in the DEB group, a too short time to angiographic follow up (< 6 months), STEMI, Stent thrombosis or a missing angiographic follow-up.

3.3. Endpoints and definitions

The purpose of this study was to compare the DEB to the DES in the management of small native coronary arteries (between 2 and 2.5 mm in diameter).

The primary endpoint was the percentage of angiographic restenosis of the target lesion.

The angiographic definition of restenosis was described as a stenosis in the treated segment and/or its extremity (5 mm segments adjacent to the treated segment) of more than 50% of the vessel diameter, as determined by angiography ^{14,15}.

The secondary endpoints included the MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), overall mortality at 12 months and TIMI flow.

MACE was defined as:

- Target vessel revascularization (TVR) which includes every part of the coronary artery treated primarily outside the lesion.
- Target lesion revascularization (TLR) concerning only the part of the artery that has been dilated.
- Non-fatal Myocardial Infarction (all the coronary network included), defined in the clinical follow up and dichotomized in two parts: with or without target lesion revascularization.
- Cardiac Death

These clinical criteria were routinely dated at one year. If accurate follow-up at one year was not possible, the absence of intercurrent events reported during subsequent (routine) hospitalization concluded that there was no MACE at one year.

The coronary angiograms of patients with restenosis were further analyzed to describe type of restenosis (focal vs diffuse), the quality of the downstream vessel (thin vs wide):

- Was the restenosis focal or diffuse?
- Was the downstream vessel network thin?

3.4. Methods

The used DEB were the Sequent Please® model from the Braun © laboratory, Germany (n = 90) and in a few cases the In pact Falcon® balloon from the Medtronic © laboratory, USA (n = 2).

Depending on the time period, patients in the stent group were treated with first to third generation DES.

Angioplasties have been performed in strict compliance with contemporary recommendations:

- Coronary angiography was performed according to standard techniques by radial (preferential route) or femoral access. The data were acquired from standardized angiographic projections and analyzed retrospectively
- DES angioplasty was either performed using direct stenting or preceded by balloon angioplasty according to the operator.
- The selected DES was 2 to 4 mm longer than the target lesion.
- DEB angioplasty was systematically preceded by a pre-dilatation with a standard balloon of the same diameter size than the thereafter used DEB.
- DEB angioplasty was not performed in cases of flow limiting dissection (C, D, E or F) or significant residual stenosis following pre-dilatation.
- The selected DEB was 2 to 4 mm longer of the used angioplasty balloon to cover on each side of the lesion to prevent geographical miss and an inflation time of at least 30 seconds was used.
- Dual antiplatelet therapy was achieved using acetylsalicylic acid (75 mg) and a P2Y₁₂ antagonist (clopidogrel 75 mg, prasugrel 10 mg or ticagrelor 90 mg) for a duration adapted to contemporary recommendations and shorten in case of systemic anticoagulation.

3.5. Statistical Analysis

Differences in baseline characteristics between patients treated with DEB and DES were assessed using the Chi-2 or Fisher's Exact Test for qualitative variables, and the Student or Wilcoxon test for quantitative variables.

A difference between two groups is significant when the p-value is inferior to 5% (p < 0.05).

The statistical analyses were carried out in collaboration with Pr AGRINIER of the “Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique”.

In each table, the qualitative data are accompanied by their percentage in the group in brackets. Quantitative data presented as averages are systematically accompanied by their standard deviation.

4. Results

4.1. Patients

Included and excluded patients are according to the flowchart (Figure 1)

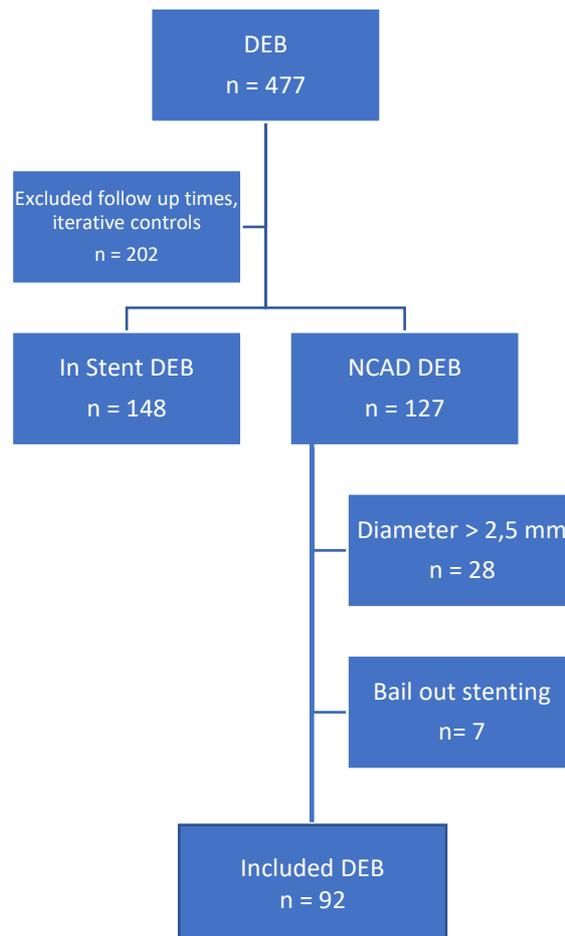


Figure 1: DEB Flowchart

Recruitment was based on the CardioReport database of the Institut Louis Mathieu at Nancy University Hospital and first concerned all patients treated with a DEB between 2009 and 2018 who had undergone an angiographic check-up (n = 477).

Patients whose follow-up times were too short or too long were removed (less than 6 months or more than 2 years). Iterative controls following the first angiographic control were not taken into account. (n = 202)

These patients were divided into a group for intrastent angioplasty (n = 148, excluded) and a group for native network angioplasty (n = 127).

Patients who required a bail out stenting were also withdrawn (n = 7); as the trial was retrospective, we did not find any interest in including them in the study ("DEB only" strategy).

The group of interest concerning DEB angioplasty on native arteries was further reduced in order to keep only DEB diameters between 2 and 2.5 mm (n = 92).

The control group treated angioplasties with Drug Eluting Stents. We chose to include all types of 2.25 mm diameter DES implanted in the database between 2008 and 2018 and having an angiographic follow up between 9 and 24 months. (n = 108) There were 39 first-generation stents, 63 second-generation stents, 6 third-generation stents.

Table 1: Baseline characteristics.

	Drug eluting stent (n = 108)	Drug eluting balloon (n = 92)	p
Mean Age	64,6 (13)	68,4 (10,8)	0,0255
Sex :			0,6798
- Male	78 (72,2%)	64 (69,6%)	
- Female	30 (27,8%)	28 (30,4%)	
Cardiovascular risk factor :			
- Arterial hypertension	75 (69,4%)	67 (72,8%)	0,5994
- Hypercholesterolemia	69 (63,9%)	46 (50%)	0,0477
- Diabetes	37 (34,3%)	41 (44,6%)	0,1364
- Obesity	25 (23,1%)	17 (18,5%)	0,4190
- Smoker	57 (52,8%)	46 (50%)	0,6952
- Family history of CAD	12 (11,1%)	11 (12%)	0,8518
Previous Heart disease :			
- Ischemic	60 (55,6%)	56 (60,9%)	0,4479
- Valvular	3 (2,8%)	11 (12%)	0,0112
- Rhythmic	11 (10,2%)	16 (17,4%)	0,1372
- Dilated	0 (0%)	1 (1,1%)	0,4600
- Heart transplant	3 (2,8%)	1 (1,1%)	0,6261
Previous PCI	51 (47,2%)	50 (54,3%)	0,3151
Previous CABG	12 (11,1%)	16 (17,4%)	0,2021
Previous number of vessel disease :			0,1476
- 0	45 (41,7%)	30 (32,6%)	
- 1	24 (22,2%)	15 (16,3%)	
- 2	22 (20,4%)	22 (23,9%)	
- 3	17 (15,7%)	25 (27,2%)	
LVEF	51,7 (9,5)	48,8 (11,7)	0,0357

CAD: Coronary Artery Disease; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; CABG : Coronary Artery Bypass Grafting; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction.

The two groups were relatively balanced in terms of the initial demographic and clinical characteristics of the patients (Table 1).

However, there were some disparities:

- Age was higher in the DCB group ($p = 0.0255$; Table 1),
- Hypercholesterolemia predominated in patients treated with DES ($p = 0.0477$; Table 1),
- Diabetes predominated in DEB group (44% versus 34% In the DES group) without significance ($p = 0,1364$)
- The DEB group had significantly more heart valve disease ($p = 0.0112$),
- LVEF was lower in the DEB group (49% versus 52% in the DES group; $p = 0.0357$).

An important detail concerning diabetes which is a major risk factor for restenosis. There were more diabetic patients in the DEB group (44% versus 34% in the DES group). However, this imbalance was not significant ($p = 0.1364$).

4.2. Angiographic criteria

Table 2 : Lesions data.

	DES (n = 108)	DEB (n = 92)	p
Indication for PCI :			0,0260
- Positive ischemia Testing	17 (15,7%)	14 (15,2%)	
- Angor	18 (16,7%)	25 (27,2%)	
- Programmed PCI	30 (27,8%)	12 (13%)	
- NSTEMI	35 (32,4%)	32 (34,8%)	
- Hypokinetic heart disease	1 (0,9%)	3 (3,3%)	
- Control	3 (2,8%)	3 (3,3%)	
- Intraoperative	0 (0%)	2 (2,2%)	
- Cardiogenic shock	0 (0%)	1 (1,1%)	
- Major arrhythmia	4 (3,7%)	0 (0%)	
Target Vessel :			< 0,001
- LADA	39 (36,1%)	14 (15,2%)	
- Diagonal branch	15 (13,9%)	17 (18,5%)	
- LCA	8 (7,4%)	16 (17,4)	
- Left marginal artery	12 (11,1%)	23 (25%)	
- RCA	18 (16,7%)	3 (3,3%)	
- PIB	7 (6,5%)	8 (8,7%)	
- PRB	4 (3,7%)	9 (9,8%)	
- RIA	5 (4,6%)	2 (2,2%)	
Bifurcation lesion :	38 (35,5%)	39 (42,4%)	0,3206
TIMI before PCI *:			0,0776
- 0	19 (17,8%)	7 (7,6%)	
- 1	3 (2,8%)	6 (6,5%)	
- 2	3 (2,8%)	1 (1,1%)	
- 3	83 (76,6%)	78 (84,8%)	
Stenosis :			0,0045
- 50%	0 (0%)	3 (3,3%)	
- 50-70%	28 (25,2%)	12 (13,0%)	
- 70-90%	47 (43,9%)	59 (64,1%)	
- 90-99%	13 (12,1%)	10 (10,9%)	
- 100%	20 (18,7%)	8 (8,7%)	

LADA: Left anterior descending artery; LCA: Left circumflex artery; RCA: Right coronary artery; PIB: Posterior interventricular branch; PRB: Posterior retroventricular branch; RIA : Ramus intermedius artery; PCI : Percutaneous Coronary Intervention; NSTEMI : Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction.

*Every TIMI score after PCI are 3.

Regarding angiographic management :

The indication for coronary angiography differed between the DES group and the DEB group. ($p = 0.0260$; Table 2). However, in both cases, a majority of NSTEMI was found, with a proportion of around 30%. The second predominant indication was angina; this indication clearly predominated in the DEB group (27.2% versus 16.7%). The affected vessel was also significantly different ($p < 0.001$; Table 2), with a predominance of stenting over LADA, while DEB angioplasty predominates over the marginal artery.

DES was used twice as much in LADA lesion, even if, unlike DES, DEB leaves a “nude” lesion on which we can perform a CABG in case of iterative restenosis.

There was no significant difference in TIMI flow or the presence of bifurcation lesions.

Of relevance was the observation of **a high proportion of bifurcation lesions described in both groups** (35% in the DES group and 42% in the DEB group) which is a major factor in stent restenosis ¹⁷. This characteristic may partly explain why these patients required remote angiographic monitoring.

Concerning stenosis, it can be reported that 3 lesions were intermediate (50%) in the DEB group: these lesions were associated with $FFR < 0.8$.

There was also a higher proportion of coronary occlusions managed by stenting (18.7% in the DES group versus only 8.7% in the DCB group) despite similar incidences of NSTEMI. This data can be explained the fact that DES are preferred in case of high thrombotic lesion.

Table 3: PCI Data

	DES (n = 108)	DEB (n = 92)	p
Predilatation	70 (65,4%)	92 (100%)	< 0,0001
Mean inflation pressure (atm)	14 (2,8)	10,4 (2,0)	< 0,0001
Mean duration of inflation (sec)	22,7 (10,4)	66,8 (27,0)	<0,0001
Mean effective diameter of stent or DEB (mm)	2,25 (0,0)	2,2 (0,2)	0,3489
Length of DES or DEB:			0,1741
- <10 mm	18 (15,9%)	8 (8,7%)	
- 10-20 mm	54 (50,5%)	57 (62%)	
- >20 mm	36 (33,6%)	27 (29,3%)	
Stenosis after PCI:			0,6255
- < 30%	105 (97,2%)	91 (98,9%)	
- 30-50%	3 (2,8%)	1 (1,1%)	
Type of dual antiplatelet therapy after PCI:			0,0514
- AA + CLOPIDOGREL	80 (75,5%)	57 (62%)	
- AA + TICAGRELOR	17 (15,1%)	27 (29,3%)	
- AA + PRASUGREL	11 (9,4%)	8 (8,7%)	

AA: Acetylsalicylic acid; DES: Drug Eluting Stent; DEB: Drug Eluting Balloon; PCI: Percutaneous Coronary Intervention.

All patients in the DEB group were treated by pre-dilatation while only 65.4% of the stenting patients required pre-dilatation. All stents used were 2.25 mm in diameter in order to meet the inclusion criterion of a lesion diameter not to exceed 2.5 mm.

The lengths of DES and DEB used were broadly comparable (p = 0.1741).

Immediate results after angioplasty were all acceptable.

The type of bi-platelet anti-aggregation was also comparable (p = 0.0514). We choose not to focus on the duration of treatment since duration of Bi-therapy was conform to the contemporary guidelines, no major bleeding events were found and all especially since we since we have ruled out stent thrombosis

4.3. Judgement criteria

Table 4: Angiographic primary endpoints.

	DES (n = 108)	DEB (n = 92)	p
Indication for angiography:			< 0,0001
- Positive ischemia Testing	35 (31,8%)	14 (15,2%)	
- Angor	38 (35,5%)	29 (31,5%)	
- Programmed PCI	1 (0,9%)	19 (20,7%)	
- Myocardial infarction	20 (18,7%)	16 (17,4%)	
- Hypokinetic heart disease	4 (3,7%)	1 (1,1%)	
- Control	7 (6,5%)	9 (9,8%)	
- Intraoperative	2 (1,9%)	1 (1,1%)	
- Cardiogenic shock	1 (0,9%)	2 (2,2%)	
- Major arrhythmia	0 (0%)	1 (1,1%)	
TIMI:			0,7527
- 0	4 (3,7%)	5 (5,4%)	
- 1	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
- 2	1 (0,9%)	1 (1,1%)	
- 3	103 (95,3%)	85 (92,4%)	
Percentage of stenosis:			0,4897
- < 30%	62 (57,9%)	55 (59,8%)	
- 30-50%	10 (8,4%)	13 (14,1%)	
- 50%	6 (5,6%)	2 (2,2%)	
- 50-70%	7 (6,5%)	2 (2,2%)	
- 70-90%	16 (15%)	12 (13,0%)	
- 90-99%	2 (1,9%)	3 (3,3%)	
- 100%	5 (4,7%)	5 (5,4%)	
Restenosis (> 50%)	30 (28,0%)	22 (23,9%)	0,5091

DES: Drug Eluting Stent; DEB: Drug Eluting Balloon; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction.

All included patients had an angiographic follow up at 412.8 + 81.9 days (DES group) vs 415.8 + 292.3 days (DEB group).

Indications for angiographic control differed with more positive ischemia tests in the DES group, more scheduled angioplasties in the DEB group, and overall similar incidences of myocardial infarctions and angina among the two groups.

We note that the indication of angiographic control is not necessarily concerning the target vessel.

Primary endpoint :

The primary angiographic criteria did not differ between the two groups on angiographic restenosis (28% in the DES group vs 24% in the DEB group, $p = 0.5091$) as well as TIMI flow (95,3 % of TIMI 3 in the DES group vs 92,4 % in the DEB group, $p = 0.7527$).

Table 5: Clinical endpoints.

	DES (n = 108)	DEB (n = 92)	p
MACE at 1 year:			0,9352
- None	79 (72,9%)	72 (78,2%)	
- TLR	14 (13,1%)	10 (10,9%)	
- MI without TLR	7 (6,5%)	6 (6,5%)	
- MI with TLR	6 (5,6%)	3 (3,3%)	
- TVR	2 (1,9%)	1 (1,1%)	
- Cardiac death	0 (0%)	0 (0%)	
Total MACE at 1 year	29 (26,9%)	20 (21,8%)	0,2599
All cause death at 1 year	2 (1,9%)	0 (0,0%)	0,5003

DES: Drug Eluting Stent; DEB: Drug Eluting Balloon; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; TLR: Target Lesion Revascularization; TVR: Target Vessel Revascularization.

Secondary endpoint :

The clinical results did not find a significant difference between the DES and the DEB.

Note that there was no cardiac death at one year.

MACE at 1 year was broadly comparable with 29 events in the DES group (26.9%) and 20 events in the DEB group (21.8%) ($p = 0.2599$; Table 4).

This very high proportion of MACE was partially explained by one of the main inclusion criteria for patients: systematic angiographic monitoring. Indeed, this inclusion of patients routinely controlled by angiography induced a much higher MACE (more than 20%) compared to prospective studies including the "all-coming" patient who were not always angiographically controlled as in BASKET SMALL 2 (MACE around 7%).

All-cause mortality at 1 year, subject to the low number of events, was 2 deaths (1.9%) in the stent group and none in the DEB group ($p = 0,5003$).

In univariate analysis, those hard clinical criterions therefore did not conclude that there was a difference between DEB and DES.

According to the three clinical criteria of revascularization, myocardial infarction and all-cause death, a non-significant but consistent benefice for DEB can be observed.

4.4. Among patients with restenosis

Table 6: Angiographic data concerning restenosis.

	DES (n=30)	DEB (n=22)
Focal restenosis	16 (53,3%)	13 (59%)
Thin downstream	16 (53,3%)	11 (50%)

DES: Drug Eluting Balloon; DEB: Drug Eluting Stent

Twenty-two patients treated with DEB presented an angiographic restenosis defined by a stenosis of > 50% of the diameter of the treated segment (and within 5 mm adjacent to the treated segment). Among these patients, 10 patients were diabetic, corresponding to 45% of the patients, which is approximately the same proportion as in the entire DEB group. Thus, the proportion of diabetic patients is the same in the whole group as in the restenosis group.

Paradoxically, only 16.6% of diabetic patients are found in the DES group (5 diabetic patients out of 30 patients having restenosed), a very low proportion for a complete population presenting approximately 35% of diabetic patients.

So, we can observe that the proportion of diabetic patients did not increase in restenosis group, whether concerning DES or DEB.

Patients who had a restenosis benefited from a new rereading of the angiographic images focused not only on the lesion, but also on the downstream. We practiced analyzation on the focal or diffuse nature of the restenosis on the target lesion and characterization of the downstream coronary arteries, which may be hail or not.

Overall, a similar distribution of all these characteristics was found between the two groups, which means the downstream was the same in both groups and didn't predispose one group to have a restenosis. (attached Table 6).

5. Discussion

Our study did not show any significant difference between DES and DEB concerning the primary angiographical endpoint (restenosis rate) and clinical secondary endpoints (MACE and overall mortality) for the treatment of coronary lesions in small vessels (≤ 2.5 mm in diameter).

This registry finds similar results with the 2018 BASKET SMALL 2¹² study which compared similarly DES versus DEB in small vessels defined as well as vessels of diameter less than 2,5 mm. In our trial, MACE rates at 12 months slightly differed with a moderate predominance in the DES group (26.9% versus 21.8% in the DEB group) but were not significant ($p = 0.2599$). The difference in the overall death rate was also non-significantly higher but lacked power due to its low incidence (2 deaths in the DES group versus no deaths in the DEB group).

Angiographically, there was also no significant difference in the rate of restenosis, which is consistent with the results of the RESTORE SVD¹³ study, published in 2018, which concluded that the DEB was non inferior to the DES when restenosis was studied at 9 months (24,1% Vs 29,8% in the DEB group, p for non-inferiority $< 0,001$)

5.1. Previous studies

There are currently 4 prospective randomized controlled studies dealing with the efficacy and safety of drug eluting balloon versus drug eluting stent in small caliber native coronary arteries. (Table 7)

Table 7: Results of the 4 prospective randomized controlled trials

Study	Patients (n)	Primary Endpoint	Results	Secondary Endpoint	Result
Piccoletto (2010)	n = 57 29 DES vs 28 PCB	%DS at 6 months	24,3% vs 43,6% p = 0,029	Angiographic restenosis MACE	10,3% vs 32% p = 0,043 13,8% vs 35,7% p = 0,054
Bello (2012)	n = 182 92 DES vs 90 PCB	LLL at 6 months	0,29 vs 0,08 p = 0,001	Angiographic restenosis TLR MACE	14,1% vs. 8,9% p = 0,25 7,6% vs 4,4%; p = 0,37 13,2% vs 7,8% p = 0,77
Basket Small II (2018)	n = 758 376 DES vs 382 DCB	MACE at 12 months	7,5% vs 7,3% p = 0,91	Cardiac death Non-fatal MI TVR	1,3% vs 3,1% p = 0,11 3,5% vs 1,6% p = 0,11 4,5% vs 3,4% p = 0,43
Restore SVD (2018)	n = 223 113 DES vs 110 DCB	%DS at 9 months	24,1% vs 29,8% p for non-inferiority < 0,001	Cardiac death TVR TLR Non-Fatal MI	0% vs 0% 7% vs 6 % p = 0,78 3% vs 5% p = 0,72 0% vs 1% p = 1,00

DES: Drug Eluting Stent, PES : Paclitaxel Eluting Stent, DCB : Drug coating balloon, %DS: percentage of diameter stenosis, LLL: Late Lumen Loss, MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, TLR: Target Lesion Revascularisation, TVR: Target Vessel Revascularisation, MI: Myocardial Infarction

In the **PICCOLETO**¹⁰ trial in 2010, the DIOR® drug eluting balloon (Eurocor GmbH, Bonn, Germany) did not show equivalence to the TAXUS® Liberté® stent (Boston Scientific, Natick, MA, USA) (57 patients with small vessels lesions \leq 2.75 mm diameter) in terms of percentage of angiographic stenosis at 6 months (primary endpoint) and TLR at 9 months. The study was stopped after two-thirds of the patients were enrolled due to a clear superiority of the DES group, which is not consistent with both our study and the 3 next prospective randomized studies published.

This was attributed to the lower tissue-drug dose of paclitaxel in the DEB (first generation DIOR; Eurocor, Bonn, Germany), procedural differences such as lower pre-dilation rates in the DCB group (only 25%) and geographical mismatch.

It is important to note that on the Dior® Balloon, paclitaxel adheres to the rough surface without a matrix, unlike Sequent Please® using iopromide as an excipient or In Pact Falcon® using urea. These two balloons were the only ones used in our study.

We also included in the DEB group patients who had systematically benefited from pre-dilation and respected the German consensus¹⁶ in order to eliminate the major drawbacks of PICCOLETO.

The BELLO⁸ (Balloon Elution and Late Loss Optimization) trial performed in 2012 was a prospective, multicentered, single-blind, randomized controlled clinical trial including 182 patients with lesions with a reference vessels smaller than 2.8 mm.

It compared a first-generation paclitaxel eluting stent (PES) (Taxus Liberté®, Boston Scientific Corporation, USA) (n = 92) to a paclitaxel eluting balloon angioplasty (In Pact Falcon®, Medtronic, USA) (n = 90). It was possible to use in a bail-out stenting a bare metal stent in the DEB group, but the use of DES was retained a protocol violation leading to patient exclusion.

BELLO showed that its primary endpoint, late lumen loss, was significantly reduced with drug eluting balloons (DEB) compared to paclitaxel stents (PES) (0.08 vs 0.29 mm, p = 0.001) in small caliber native arteries.

However, the secondary endpoints including angiographic restenosis, target lesion revascularization (TLR), and major adverse cardiac events (MACE : death, myocardial infarction, target vessel revascularization) at 6 months were similar in both groups.

Our results are consistent with the secondary results of the BELLO Trial, with no significant difference concerning angiographic restenosis (DEB 8.9% vs. DES 14.1%; $p = 0.25$), TLR (4,4% vs 7,6%; $p = 0,37$) and MACE (7,8% vs 13,2; $p = 0,77$)

To mentioned that the obtained results in the Bello trial included a bail out stenting rate of 21.1 % . In our retrospective analysis the bail out stenting (7 patients) were excluded to focus solely on the outcome of DEB angioplasty : "DEB only" strategy.

The BELLO trial performed a follow-up at 2 and 3 years⁹ and a significant difference in major adverse events was reported in favor of DEB for MACE (14.4% vs 30.4%, $p = 0.015$). In addition, there was no significant difference between DEB and PES on revascularization of target lesions.

This clinical follow-up at more than one year has not been yet performed in our registry.

First and second generation paclitaxel stents ceased to be reimbursed at the end of 2013, in favor of DES impregnated with LIMUS derivatives. In our registry 33% of the patients had a PES implanted.

A study with propensity score matching was published in an Italian trial steered by the San Raffaele Scientific Institute in 2017¹¹. 90 patients from the DCB treatment arm of the BELLO trial were propensity matched with 2000 patients treated with DES coated with Everolimus at the San Raffaele Scientific Institute. Propensity score matching was performed to adjust for differences in baseline clinical and angiographic characteristics, yielding a total of 181 patients: 90 patients with 94 DCB-treated lesions and 91 patients with 94 DES-treated lesions.

After propensity score matching, the initial clinical and angiographic characteristics were similar between the two groups in the same manner as our study. The cumulative MACE rate at 1 year was 12.2% with DCB and 15.4% with DES ($p = 0.538$). Patients in the DCB group had similar TLR rates to those in the DES over the same interval (4.4% vs 5.6%; $p = 0.720$). There were no cases of stent or vessel thrombosis.

Retrospectively, the authors suggested after comparing the BELLO and the PICCOLETO Trials, that the difference in balloon technology may have contributed to the favorable results with the In Pact Falcon® DCB compared to those with the Dior® balloon used in the PICCOLETO trial.

The last two randomized controlled trials are both published in 2018 and both trials used so called second-generation DES in the comparative arm, unlike the first two (Piccoletto and Bello) which used so called first generation DES in the comparative arm:

BASKET-SMALL 2¹² (Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial Drug Eluting Balloons vs Drug Eluting Stents in Small Vessel Interventions) is an open-label multicenter trial. Published in 2018 in the LANCET, it reported results of a large cohort of 758 patients with small vessel disease (SVD) defined as < 3 mm in diameter with an indication for PCI and recruited over a 5-year period.

After successful balloon pre-dilation, patients were randomized to either DES or DEB. The trial began using the TAXUS Element stent (first PES generation), but after it was no longer available, the comparator stent was switched to the second-generation DES Xience® with a 1:3 ratio and compared to the DCB Sequent Please®.

The primary endpoint was MACE at 12 months defined as cardiac death, non-fatal Myocardial infarction and TVR. It did not differ between the 2 groups (7.3% for DCB vs. 7.5% for DES). **MACE in our study did not differ most between the two groups but was much higher** (26.9% for DES vs 21.8% for DCB), as explained before.

This incidence of events was very low in BASKET SMALL 2 as compared to our figure and can be explained by the absence of routine angiographic follow-up in the BASKET SMALL 2 study which may underestimate the rate of angiographic events not leading to clinical events due also to the small vessel size of the treated vessels. It can also be added that this is a population which at the time of inclusion did not necessarily require an angiographic check-up in the years to come, and therefore less prone to restenosis than a patient requiring a control coronary angiography as in our study.

The second randomized trial **RESTORE SVD**¹³ was published the very same year. This prospective, open-label, randomized, multicentered trial involved 223 patients with small-caliber coronary vessel defined as 2.25 to 2.75 mm in diameter. The primary endpoint was angiographic restenosis of the treated segment at 9 months. This was a non-inferiority study comparing a limus DES Resolute Integrity (n = 113) to the DCB Restore (n = 110). DCB was non inferior to DES for the primary endpoint of percent restenosis in the treated segment at 9 months (24,1% vs 29,8% in the DCB group, p for non-inferiority < 0,001). This result is comparable to that of our study.

5.2. Limitations

Our study has several limitations:

It's a retrospective, single-center study that includes 200 patients, resulting in relatively low power.

It compares the DEB Sequent Please® (n= 90) and In Pact Falcon® (n = 2) to all DES used at the Nancy university hospital between 2008 and 2019, from the first to latest generation. These stents could not be evaluated by subgroup due to the insignificance of the primary criterion. However, to be at best comparable with contemporary practice, it might have been appropriate to select DES belonging to the 2nd and 3rd generations whose active molecule is derived from LIMUS. Indeed, first generation PES are no longer used since 2013¹².

The inclusion of patients systematically requiring an angiographic check-up is also questionable, as it already reduces the population to a group presenting an over-risk both clinically and angiographically.

Thus, this selected population is inherent to the primary endpoint including remote angiographic control in a retrospective study.

Indeed, this inclusion of patients routinely controlled by angiography induces a much higher MACE (more than 20%) compared to prospective studies including the "all-coming" patient who is not always angiographically controlled as in BASKET SMALL 2 (MACE around 7%).

In our series the angiographic follow-up was clinically indicated (inducing higher MACE), even though the clinical indication did not have to be secondary to the treated small vessel. It can also be assumed that the basic lesion or patients characteristics of our series induce an over-risk of restenosis. This hypothesis is confirmed by comparing the number of bifurcation lesions in patients in our study with those in BASKET SMALL 2 (respectively 35.5% of DES and 42% of DEB versus 8% and 6%). Further a comparison of the Cardiovascular Risk Factor did not reveal a higher risk profile in particular the proportion of diabetic patients did not differ and was around 40 % in both studies.

6. Conclusion

In this retrospective, monocentric all-comers experience focused on the treatment of patients with small vessel coronary artery disease, the paclitaxel drug eluting balloon did not show any significant difference in clinical and angiographic endpoint as compared to a cross-section of different DES reaching from first to latest generation over a 10years treatment window. This result may suggest non-inferiority of both treatment strategies in small coronaries as judged by angiography between 6 months and 2 years and by MACE and mortality at one year.

7. Bibliography

1. Zeymer U, Scheller B. PCI in small vessels: the case for a drug-coated balloon based intervention. *EuroIntervention* 2011; 7: K57–K60.
2. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, et al. In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56: 1897–1907.
3. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis: Classification and Implications for Long-Term Outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872–1878.
4. Scheller B, Speck U, Abramjuk C, et al. Paclitaxel Balloon Coating, a Novel Method for Prevention and Therapy of Restenosis. *Circulation* 2004; 110: 810–814.
5. European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–2619.
6. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2019; 40: 87–165.
7. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter in the PEPCAD I study: are lesions clinically stable from 12 to 36 months? 9.
8. Latib A, Colombo A, Castriota F, et al. A Randomized Multicenter Study Comparing a Paclitaxel Drug-Eluting Balloon With a Paclitaxel-Eluting Stent in Small Coronary Vessels. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60: 2473–2480.
9. Latib A, Ruparelia N, Menozzi A, et al. 3-Year Follow-Up of the Balloon Elution and Late Loss Optimization Study (BELLO). *JACC: Cardiovascular Interventions* 2015; 8: 1132–1134.

10. Cortese B, Micheli A, Picchi A, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO Study. *Interventional cardiology*; 7.
11. Giannini F, Latib A, Ancona MB, et al. A propensity score matched comparative study between paclitaxel-coated balloon and everolimus-eluting stents for the treatment of small coronary vessels: DCB vs. DES in Small Coronary Vessels. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 380–386.
12. Jeger RV. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. 2018; 392: 8.
13. Tang Y. Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent for Small-Vessel Disease: The RESTORE SVD China Randomized Trial. 2018; 11: 12.
14. Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993; 88: 1310–1323.
15. Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al. Clinical Outcomes and Stent Thrombosis Following Off-Label Use of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2007; 297: 2001.
16. Kleber F, Mathey D, Rittger H, et al. How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group. *EuroIntervention* 2011; 7: K125–K128.
17. Garot P, Lefèvre T, Savage M, et al. Nine-Month Outcome of Patients Treated by Percutaneous Coronary Interventions for Bifurcation Lesions in the Recent Era. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46: 606–612.

PARTIE 3 : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

1. Études récentes

Notre étude n'a pas montré de différence significative entre le stent actif (toute génération confondue) et le ballon actif au paclitaxel. Cette absence de différence a été décrite en étudiant deux groupes globalement comparables. Elle a été retrouvée tant sur le plan clinique (MACE et décès) que sur le plan angiographique (taux de resténose).

Ces résultats font écho aux dernières publications majeures sur le sujet.

Le critère principal angiographique corrobore celui de l'étude RESTORE SVD ⁷⁰ de 2018 : c'est la principale étude randomisée récente sur le sujet concluant à la non-infériorité du ballon actif par rapport au stent actif concernant la resténose à 9 mois.

L'autre étude de non-infériorité majeure, BASKET SMALL 2 ⁶⁹, est publiée la même année. Elle traitait du MACE à 12 mois qui est le critère clinique secondaire de notre étude, et elle concluait à la non-infériorité du ballon actif en comparaison avec le stent actif sur les artères natives de petit calibre. Ce résultat est également en accord avec notre étude.

2. Perspectives

L'étude BELLO a montré que malgré un taux similaire de MACE à 6 mois (dont TLR), le suivi à 2 ans puis 3 ans ⁶² évolue vers une supériorité du DCB sur le DES concernant le MACE. L'étude BASKET SMALL 2 ⁶⁹ est actuellement en cours de suivi et corroborera peut-être ces résultats, supputant un bénéfice réel du ballon actif sur le stent actif à long terme. Le suivi au long cours pourrait donc être une orientation intéressante à développer pour les prochaines études.

Un intérêt du DEB que nous n'avons jusqu'alors pas développé et qui manque au stent est la possibilité de pontage aorto-coronarien en cas de resténoses itératives. En effet, la présence de stents sur un réseau coronaire moyennes-distal de petit calibre peut être un obstacle à une revascularisation chirurgicale, en particulier lorsqu'il s'agit de l'artère interventriculaire antérieure. Le ballon actif permet de ne

pas dénaturer l'artère et de permettre l'implantation d'un pontage ultérieur si nécessaire. Cette caractéristique n'est actuellement pas mise en avant dans les avantages du ballon actif et pourrait être développée dans une étude ultérieure particulièrement chez des patients présentant un score SYNTAX élevé.

Une autre solution prometteuse concerne les ballons actifs au sirolimus, actuellement en développement. Cette molécule pourrait supplanter le paclitaxel comme elle l'a déjà fait concernant les stents. Le sirolimus dont l'effet est cytostatique (plutôt que cytotoxique avec le paclitaxel) présente un effet anti resténose supérieur sous réserve de sa mauvaise distribution, raison pour laquelle il était jusqu'à présent très peu développé sur un ballon actif. En effet, le ballon actif ne laisse que 30 secondes à 1 minute à la molécule pour diffuser dans la paroi coronarienne, contrastant avec le stent actif sur lequel il bénéficie d'un temps de contact beaucoup plus long.

La seule étude actuellement publiée concerne le ballon actif **MAGIC TOUCH** qui a réussi à encapsuler le Sirolimus au sein d'une nanoparticule phospholipidique. L'étude éponyme publiée dans le Journal of American College of Cardiology ³⁹ incluait 277 patients pour 299 lésions. Ces lésions pouvaient tant être intra-stent (44,48 %) que sur réseau natif. Le critère principal composite comportait le MACE à 6 mois et le résultat de l'angioplastie en analyse quantitative. Le résultat clinique était satisfaisant avec 5 % de MACE à 12 mois et 5 % de TLR/TVR.

3. Conclusion

Dans cette étude rétrospective, monocentrique centrée sur le traitement des patients atteints de coronaropathie sur vaisseaux de petit calibre, le ballon actif au paclitaxel n'a pas montré de différence significative en termes de paramètres cliniques et angiographiques par rapport à différents DES allant de la première à la dernière génération sur une fenêtre de traitement de 10 ans. Ce résultat suggère la non-infériorité des deux stratégies de traitement dans les petites artères coronaires, comme en témoignent l'angiographie entre 6 mois et 2 ans et le MACE et la mortalité à un an.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AREPAV. L'histoire de l'angioplastie coronaire. *Cardio Paramed*, <http://www.cardio-paramed.com/fr/histoire.html> (2020).
2. Berry D. Pioneers in cardiology : The unlocking of the coronary arteries: origins of angioplasty. *European Heart Journal* 2009; 30: 1421–1428.
3. Grüntzig AR, Senning Å, Siegenthaler WE. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61–68.
4. Turina M, Grüntzig A, Krayenbühl Ch, et al. Percutaneous Transluminal Dilatation of Coronary Artery Stenosis. *Thorac cardiovasc Surg* 1979; 27: 199–201.
5. Alfonso F, Scheller B. State of the art: balloon catheter technologies – drug-coated balloon. *EuroIntervention* 2017; 13: 680–695.
6. HAS C. Endoprothèses (stents) coronaires: Rapport d'évaluation technologique, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf (2018).
7. HAS. GUIDE DU PARCOURS DE SOINS: Maladie coronarienne stable.
8. Timmis AD. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: catheter technology and procedural guidelines. *Heart* 1990; 64: 32–35.
9. Kent KM, Bentivoglio LG, Block PC, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: Report from the registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *The American Journal of Cardiology* 1982; 49: 2011–2020.
10. King SB, Yeh W, Holubkov R, et al. Balloon Angioplasty Versus New Device Intervention: Clinical Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 31: 558–566.
11. Faxon DP, Sanborn TA, Haudenschild CC. Mechanism of angioplasty and its relation to restenosis. *The American Journal of Cardiology* 1987; 60: 5–9.

12. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis: Classification and Implications for Long-Term Outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872–1878.
13. Abizaid A, Mintz GS, Pichard AD, et al. Clinical, intravascular ultrasound, and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 423–428.
14. Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993; 88: 1310–1323.
15. Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al. Clinical Outcomes and Stent Thrombosis Following Off-Label Use of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2007; 297: 2001.
16. INSERM, Alain TEDGUI. Athérosclérose: Une évolution lente, mais parfois dramatique. 23 May 2019, <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose> (23 May 2019).
17. Bach R, Jung F, Kohsiek I, et al. Factors affecting the restenosis rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Thrombosis Research* 1994; 74: S55–S67.
18. Liu MW, Roubin GS, King SB. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989; 79: 1374–1387.
19. Görge G, Ge J, Erbel R. Role of intravascular ultrasound in the evaluation of mechanisms of coronary interventions and restenosis. *The American Journal of Cardiology* 1998; 81: 91–95.
20. Alfonso F, Hernandez R, Goicolea J, et al. Coronary stenting for acute coronary dissection after coronary angioplasty: Implications of residual dissection. *Journal of the American College of Cardiology* 1994; 24: 989–995.
21. Malik N, Raphael CE, Gershlick AH. Coronary Dissection. In: Lindsay A, Chitkara K, Di Mario C (eds) *Complications of Percutaneous Coronary Intervention*. London: Springer London, pp. 137–144.

22. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489–495.
23. 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.
24. Haute Autorité de Santé. *Endoprothèses (stents) coronaires: rapport d'évaluation technologique (CNEDIMTS)*, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf (May 2018).
25. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, et al. A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–1780.
26. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48: 2584–2591.
27. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Paclitaxel-Eluting Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2011; 4: 530–542.
28. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; 115: 1440–1455; discussion 1455.
29. Pandya B. Biodegradable polymer stents vs second generation drug eluting stents: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *WJC* 2016; 8: 240.
30. Rell P, Adjedj J, Varenne O. Stents à polymère biodégradable - Une réelle avancée en cardiologie interventionnelle ?, <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0014419-stents-polymere-biodegradable-une-reelle-avancee-en-cardiologie> (2017).

31. Gershlick AH. Treating atherosclerosis: local drug delivery from laboratory studies to clinical trials. *Atherosclerosis* 2002; 160: 259–271.
32. Creel CJ, Lovich MA, Edelman ER. Arterial Paclitaxel Distribution and Deposition. *Circulation Research* 2000; 86: 879–884.
33. Scheller B, Speck U, Abramjuk C, et al. Paclitaxel Balloon Coating, a Novel Method for Prevention and Therapy of Restenosis. *Circulation* 2004; 110: 810–814.
34. Bruno S, Christoph H, Wolfgang B, et al. Treatment of Coronary In-Stent Restenosis with a Paclitaxel-Coated Balloon Catheter. *The New England Journal of Medicine* 2006; 12.
35. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, et al. Long-Term Follow-Up After Treatment of Coronary In-Stent Restenosis With a Paclitaxel-Coated Balloon Catheter. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2012; 5: 323–330.
36. European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–2619.
37. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2019; 40: 87–165.
38. Bondesson P, Lagerqvist B, James SK, et al. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. 2012; 8: 444–449.
39. Parikh KH, Shetty R, Dani S, et al. REAL-WORLD SAFETY AND OUTCOME MEASURES OF NOVEL SIROLIMUS COATED BALLOON CATHETER. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 67: 225.
40. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 66: 23–33.

41. Byrne RA, Neumann F-J, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *The Lancet* 2013; 381: 461–467.
42. Kufner S, Cassese S, Valeskini M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Paclitaxel-Eluting Balloon for the Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2015; 8: 877–884.
43. Scheller B, Ong PJJ, Kleber F. Drug-Coated Balloon Treatment as Default Strategy for DES-ISR. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 67: 346–347.
44. Xu B, Qian J, Ge J, et al. Two-year results and subgroup analyses of the PEPCAD China in-stent restenosis trial: A prospective, multicenter, randomized trial for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: PCB Versus PES for DES-ISR. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2016; 87: 624–629.
45. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis: the three-year results of the PEPCAD II ISR study. *EuroIntervention* 2015; 11: 926–934.
46. Lee JM, Park J, Kang J, et al. Comparison Among Drug-Eluting Balloon, Drug-Eluting Stent, and Plain Balloon Angioplasty for the Treatment of In-Stent Restenosis. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2015; 8: 382–394.
47. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. A Randomized Comparison of Drug-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent in Patients With Bare-Metal Stent–In-Stent Restenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63: 1378–1386.
48. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, García del Blanco B, et al. Long-Term Results of Everolimus-Eluting Stents Versus Drug-Eluting Balloons in Patients With Bare-Metal In-Stent Restenosis. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2016; 9: 1246–1255.

49. Kleber F, Mathey D, Rittger H, et al. How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group. *EuroIntervention* 2011; 7: K125–K128.
50. AREPAV. Le recoil. *Cardio Paramed*, <http://www.cardio-paramed.com/fr/quelques-definitions-1.html>.
51. Cortese B, Silva Orrego P, Agostoni P, et al. Effect of Drug-Coated Balloons in Native Coronary Artery Disease Left With a Dissection. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2015; 8: 2003–2009.
52. Kleber FX, Schulz A, Waliszewski M, et al. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 217–225.
53. Ann SH, Balbir Singh G, Lim KH, et al. Anatomical and Physiological Changes after Paclitaxel-Coated Balloon for Atherosclerotic De Novo Coronary Lesions: Serial IVUS-VH and FFR Study. *PLoS ONE* 2016; 11: e0147057.
54. Latib A, Colombo A, Castriota F, et al. A Randomized Multicenter Study Comparing a Paclitaxel Drug-Eluting Balloon With a Paclitaxel-Eluting Stent in Small Coronary Vessels. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60: 2473–2480.
55. Giannini F, Latib A, Jabbour RJ, et al. Comparison of paclitaxel drug-eluting balloon and paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels in diabetic and nondiabetic patients - results from the BELLO (balloon elution and late loss optimization) trial. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2017; 6.
56. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 165–174.
57. Zeymer U, Waliszewski M, Spiecker M, et al. Prospective ‘real world’ registry for the use of the ‘PCB only’ strategy in small vessel de novo lesions. *Heart* 2014; 100: 311–316.
58. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for Use of Coronary Stents: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 777.

59. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter in the PEPCAD I study: are lesions clinically stable from 12 to 36 months? *EuroIntervention* 2013; 9: 620–628.
60. Cortese B, Micheli A, Picchi A, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO Study. *Heart* 2010; 96: 1291–1296.
61. Naganuma T, Latib A, Sgueglia GA, et al. A 2-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels the BELLO study. *International Journal of Cardiology* 2015; 184: 17–21.
62. Latib A, Ruparelia N, Menozzi A, et al. 3-Year Follow-Up of the Balloon Elution and Late Loss Optimization Study (BELLO). *JACC: Cardiovascular Interventions* 2015; 8: 1132–1134.
63. Vaquerizo B, Ferna E, Go JA, et al. Treatment of Small Vessel Disease With the Paclitaxel Drug-Eluting Balloon: 6-Month Angiographic and 1-Year Clinical Outcomes of the Spanish Multicenter Registry. *Journal of Interventional Cardiology* 2015; 28: 9.
64. Sinaga DA, Ho HH, Watson TJ, et al. Drug-Coated Balloons: A Safe and Effective Alternative to Drug-Eluting Stents in Small Vessel Coronary Artery Disease: DRUG-COATED BALLOON ANGIOPLASTY IN SMALL VESSEL DISEASE. *Journal of Interventional Cardiology* 2016; 29: 454–460.
65. Schulz A, Hauschild T, Kleber FX. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy. *Clin Res Cardiol* 2014; 103: 451–456.
66. Herrador JA, Fernandez JC, Guzman M, et al. Drug-Eluting vs. Conventional Balloon for Side Branch Dilation in Coronary Bifurcations Treated by Provisional T Stenting: REGULAR VS ELUTING BALLOON IN SIDE BRANCH. *J Int Cardiol* 2013; 26: 454–462.
67. Kleber FX, Rittger H, Ludwig J, et al. Drug eluting balloons as stand alone procedure for coronary bifurcational lesions: results of the randomized multicenter PEPCAD-BIF trial. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 613–621.

68. Giannini F, Latib A, Ancona MB, et al. A propensity score matched comparative study between paclitaxel-coated balloon and everolimus-eluting stents for the treatment of small coronary vessels: DCB vs. DES in Small Coronary Vessels. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 380–386.
69. Jeger RV, Farah A, Ohlow M-A, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *The Lancet* 2018; 392: 849–856.
70. Tang Y. Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent for Small-Vessel Disease: The RESTORE SVD China Randomized Trial. 2018; 11: 12.

VU

NANCY, le **16 juillet 2020**

Le Président de Thèse

Professeur Nicolas SADOUL

NANCY, le **25 août 2020**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11260C**

NANCY, le **25 août 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction L'angioplastie au ballon actif (DEB) est une stratégie éprouvée et fiable concernant la prise en charge de la resténose intra-stent et bénéficie d'une recommandation de haut grade. Son indication pour la coronaropathie native est encore à l'étude. Dans cette situation, le traitement de référence des artères natives reste le stent actif (DES), dont l'indication peut parfois être discutée surtout concernant les vaisseaux de petit calibre.

L'objectif de notre étude est de comparer le DEB et le DES dans la prise en charge des artères coronaires natives de petit calibre.

Méthodes Notre étude rétrospective incluait 200 patients présentant des lésions coronaires de novo et de petit calibre (< 2,5 mm de diamètre). Ils ont tous bénéficié d'un suivi angiographique entre 6 mois et 2 ans après la première angioplastie. Un biantiagrégation antiplaquettaire a été administré conformément aux recommandations en vigueur.

L'objectif principal était la non-infériorité du DEB par rapport au DES concernant la resténose angiographique, qui est définie par une sténose dans le segment traité et/ou son extrémité (segments de 5 mm adjacents au segment traité) de plus de 50% du diamètre du vaisseau à la coronarographie. Les objectifs secondaires étaient cliniques et concernaient le MACE et le décès toutes causes à un an.

Résultats Entre octobre 2008 et février 2019, 108 patients ont été traités par DES (39 stents de première génération, 63 stents de deuxième génération, 6 stents de troisième génération) et 92 patients ont reçu une angioplastie au DEB. La proportion de resténose angiographique était similaire dans les deux groupes (28 % dans le groupe DES contre 24 % dans le groupe DEB, $p = 0,5091$). Il n'y avait pas de différence concernant le flux TIMI (95,3 % de TIMI 3 dans le groupe DES contre 92,4 % dans le groupe DEB, $p = 0,7527$).

Les objectifs cliniques secondaires n'ont également pas montré de différence significative, avec un MACE à 1 an largement comparable avec 29 événements dans le groupe stent (26,9%) et 20 événements dans le groupe DEB (21,8%) ($p = 0,2599$). La mortalité toutes causes confondues à 1 an, sous réserve du faible nombre d'événements, était de 2 décès (1,9 %) dans le groupe des stents et d'aucun dans le groupe des DEB ($p = 0,5003$).

Conclusion Dans le cas de la coronaropathie native de petite calibre, notre étude n'a montré aucune différence entre le DEB et le DES en ce qui concerne la resténose angiographique entre 6 et 24 mois. Il n'y avait pas non plus de différence concernant le MACE à 1 an entre les deux groupes.

TITRE EN ANGLAIS : Angioplasty of small caliber native coronary arteries: DEB or DES?

THESE: SPECIALITE CARDIOLOGIE - Année 2020.

MOTS CLEFS : Native Coronary Artery Disease, Drug Eluting Balloon, Drug Eluting Stent

INTITULÉ ET ADRESSE :

Université de Lorraine
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandœuvre-lès-Nancy
