

# Comparaison des stents à élution de paclitaxel et de sirolimus en pratique clinique quotidienne

## L'essai randomisé SORT OUT II

Anders M. Galløe, MD

Leif Thuesen, MD

Henning Kelbæk, MD

Per Thayssen, MD

Klaus Rasmussen, MD

Peter R. Hansen, MD

Niels Bligaard, MD

Kari Saunamäki, MD

Anders Junker, MD

Jens Aarøe, MD

Ulrik Abildgaard, MD

Jan Ravkilde, MD

Thomas Engstrøm, MD

Jan S. Jensen, MD

Henning R. Andersen, MD

Hans E. Bøtker, MD

Søren Galatius, MD

Steen D. Kristensen, MD

Jan K. Madsen, MD

Lars R. Krusell, MD

Steen Z. Abildstrøm, MD

Ghita B. Stephansen, RN

Jens F. Lassen, MD

Pour les investigateurs SORT OUT II

LES ANGIOPLASTIES CORONAIRES PERCUTANÉES (PCI) ont été initialement effectuées par angioplastie par ballonnet avec un taux de resténose d'approximativement 40% ; l'introduction des stents a ramené ce taux à approxi-

**Voir aussi p 454 et Page du Patient.**

**Contexte** L'autorisation de mise à disposition du corps médical des stents coronaires à élution médicamenteuse s'est basée sur les résultats d'essais relativement de faible taille chez des patients sélectionnés; cependant, en pratique courante, les stents sont employés sur un éventail plus large de patients.

**Objectif** Comparer les 2 premiers stents à élution médicamenteuse disponibles commercialement—stents à élution de paclitaxel et de sirolimus—dans la prévention de critères cliniques symptomatiques, en utilisant un schéma d'étude reflétant la pratique clinique quotidienne.

**Schéma, environnement et patients** Essai randomisé, en aveugle, mené entre août 2004 et janvier 2006 dans 5 hôpitaux universitaires du Danemark. Les patients comprenaient 2098 hommes et femmes (âge moyen [écart-type], 63.6 [10.8] années) traités par angioplastie coronaire percutanée (PCI) et randomisés pour recevoir des stents à élution de sirolimus (n = 1065) ou de paclitaxel (n = 1033). Les indications de la PCI incluaient l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI), les non-STEMI ou l'angor instable, et l'angor stable.

**Principaux critères de jugement** Le critère primaire d'évaluation était un critère clinique composite comprenant les événements cardiaques défavorables majeurs, défini par le décès d'origine cardiaque, l'infarctus aigu du myocarde, la revascularisation de la lésion cible, ou la revascularisation du vaisseau cible. Les critères secondaires incluaient différents composants inclus dans le critère primaire composite, la mortalité toutes causes et la thrombose du stent.

**Résultats** Les groupes stents à élution de paclitaxel et de sirolimus n'ont pas différé de manière significative pour les événements cardiaques défavorables majeurs (98 [9.3%] contre 114 [11.2%] ; rapport de risque, 0.83 [intervalle de confiance à 95%, 0.63-1.08] ; P=0.16) ou pour les critères secondaires. Les taux de thrombose du stent ont été respectivement de 27 (2.5%) et 30 (2.9%) (rapport de risque, 0.87 [intervalle de confiance à 95%, 0.52-1.46] ; P=0.60).

**Conclusion** Dans cet essai randomisé pratique, les résultats cliniques n'ont montré aucune différence significative entre les patients recevant les stents à élution de paclitaxel et de sirolimus.

**Trial Registration** clinicaltrials.gov Identifier: NCT00388934

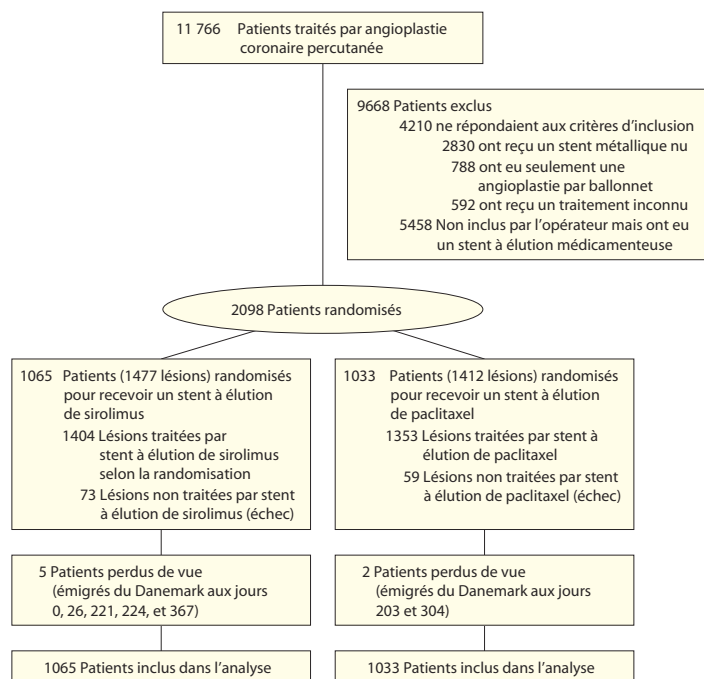
JAMA. 2008;299(4):409-416

www.jama.com

**Affiliations des auteurs** : Department of Cardiology, Gentofte University Hospital (Drs Galløe, Hansen, Abildgaard, Engstrøm, Jensen, Bligaard, Galatius, Madsen et Abildstrøm, et Ms Stephansen) et Department of Cardiology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital (Drs Kelbæk et Saunamäki), University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Department of Cardiology, Skejby Hospital (Drs Thuesen, Andersen, Ravkilde, Bøtker, Kristensen, Krusell

et Lassen) et Department of Cardiology, Aalborg University Hospital (Drs Rasmussen et Aarøe), University of Aarhus, Aarhus, Danemark; Department of Cardiology, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense (Drs Thayssen et Junker).

**Correspondance**: Anders M. Galløe, MD, Department of Cardiology P, Gentofte University Hospital, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup, Copenhagen, Denmark (anders@galloe.dk).

**Figure 1.** Distribution des patients dans l'étude

La randomisation était dépendante de l'opérateur; certains opérateurs ont inclus la majorité de leurs patients dans l'étude, alors que d'autres opérateurs ne participaient pas activement à l'étude. Pour la population de l'hôpital universitaire de Gentofte, 49 des 815 patients randomisés (6.0%) ont été traités pour la lésion cible avec un stent à élution médicamenteuse et également pour une autre lésion avec un stent métallique nu ou une angioplastie par ballonnet seulement lors de la procédure index. Des 2098 patients randomisés, 10 (0.48%) ont été traités par pontage aorto-coronaire pour d'autres lésions, et 113 (5.4%) ont été traités par angioplastie coronaire percutanée pour d'autres lésions pendant le suivi. L'échec correspond à l'impossibilité d'avancer le stent randomisé vers la lésion ou l'absence du stent randomisé.

mativement 20%.<sup>1</sup>

Même si le taux d'événements indésirables est bas, les différents stents pourraient encore induire d'importantes différences des taux cliniques d'événements qui exigent une comparaison directe et randomisée pour les détecter. Quand des dispositifs sont comparés, le faible taux d'événements rend nécessaire de randomiser un grand nombre de patients, ce qui est coûteux et prend un temps précieux. De petites études avec des critères substitutifs dérivés d'angiographies programmées et répétées chez des patients très sélectionnés ont été employées à la place, mais les résultats de ces études peuvent ne pas refléter la situation de patients non sélectionnés en pratique clinique.

Cette étude a cherché à comparer l'efficacité et la sûreté des stents à élution de sirolimus ou de paclitaxel dans un schéma d'étude reflétant la pratique clinique quotidienne incluant des patients non sélectionnés et utilisant spécifiquement seulement des critères cliniques symptomatiques.

## METHODES

### Organisation de l'étude

La *Danish Organization on Randomized Trials With Clinical Outcome* (SORT OUT) a réalisé cette étude. En bref, SORT OUT est une collaboration en recherche clinique non commerciale, indépendante de l'industrie, entre 5 hôpitaux universitaires au Danemark qui exécutent des PCI 24 heures sur

24, couvrant l'entière population de 5.5 millions d'habitants. SORT OUT a été fondée dans le but de conduire des essais randomisés sur les stents intra-coronaires pour vérifier l'efficacité et la sûreté de ces dispositifs en pratique clinique quotidienne.

Les études SORT OUT n'incluent généralement pas la répétition d'une angiographie obligatoire : les répétitions d'angiographie ont toutes une raison médicale. Dans cette étude, cependant, un sous-groupe de 102 patients présentant un diabète était programmé pour une répétition d'angiographie coronaire après 8 mois suivant en cela une étude angiographique de sous-groupe (M. Meng, PhD, et L. Okkels Jensen, PhD, communication écrite, mai 2004).

La période d'inclusion allait d'août 2004 à janvier 2006, et une période de suivi de 5 ans était prévue, les premiers résultats du critère primaire étant programmés pour être publiés après 9 mois. Nous avons entrepris l'étude selon la deuxième déclaration d'Helsinki, et le Comité d'Éthique biomédical local de recherches a approuvé l'étude. Tous les participants à l'étude ont fourni un consentement éclairé écrit.

Un comité indépendant des critères d'évaluation travaillant en aveugle de la randomisation de l'étude détectait et classait tous les événements et évaluait tous les décès, événements cardiaques défavorables majeurs, et critères secondaires. Deux auteurs (A.M.G., N.B.) ont passé en revue les enregistrements cinématographiques de toutes les angiographies des PCI index pour classer les lésions cibles selon les définitions des plus récentes directives de l'American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions.<sup>2</sup>

### Population de l'étude

Nous avons cherché à inclure des patients consécutifs ayant une PCI

avec utilisation prévue d'un stent à élution médicamenteuse. Nous avons exclu les patients inclus dans d'autres études ou vivant en dehors du Danemark. L'inclusion dans l'étude et la randomisation des patients dépendaient de l'opérateur ; quelques opérateurs ont inclus la majorité de leurs patients, alors que d'autres opérateurs ne participaient pas activement à l'étude. Pour définir la population d'étude, nous avons recueilli les données démographiques et les données de mortalité toutes causes à 30 jours pour tous les patients au Danemark ayant subi une PCI au cours de la période d'inclusion de SORT OUT II.

### Traitement à l'étude

Les patients étaient randomisés 1:1 selon la méthode des blocs permutés pour recevoir 1 des 2 premiers stents à élution commercialement disponibles, le Cypher, stent à élution de sirolimus (CORDIS/Johnson & Johnson, Miami Lakes, Floride) et le Taxus, stent à élution de paclitaxel (Boston Scientific Corp, Natick, Massachusetts). L'étude était en ouvert, et une lésion cible était définie comme une lésion assignée pour être traitée par un stent à élution médicamenteuse. Si le patient avait plus d'une lésion nécessitant un traitement, nous recommandions d'employer le stent à l'étude pour toutes les lésions, mais l'angioplastie par ballonnet ou l'implantation des stents métalliques nus étaient permises.

Des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa étaient employés à la discrétion de l'opérateur. Une double thérapie antiplaquettaire avec aspirine et clopidogrel était recommandée pendant 1 année pour tous les patients. Après cette période, le clopidogrel était discontinué et l'aspirine était continuée à vie, si tolérée. Si une nouvelle PCI était exécutée pendant le suivi, le traitement par le clopidogrel était prolongé ou rétabli pendant 1 année selon les directives danoises.

**Tableau 1.** Caractéristiques cliniques et angiographiques à la ligne de base des patients randomisés et non randomisés

Caractéristiques	Nb. (%)		Valeur de P
	Randomisés (n = 2098)	Non randomisés (n = 9668)	
Patients non rapportés dans les registres nationaux	18 (0.9)	Unknown	
Age, moyenne (DS), années	63.6 (10.8)	64.6 (11.7)	<.001
Homme	1556 (74.8)	6922 (71.6)	.03
Diabète			
Traité par Insuline	104 (5.0)	454 (4.7)	.65
Non Traité par Insuline	199 (9.6)	889 (9.2)	
Antécédents de tabagisme			
Fumer actif	851 (40.6)	3781 (39.1)	.32
Ex-Fumeur	747 (35.6)	3625 (37.5)	
Nouveau fumeur	482 (23.0)	2262 (23.4)	
Indication de PCI			
STEMI	364 (17.3)	3177 (32.9)	<.001
Angor instable ou non-STEMI	686 (32.7)	2810 (29.1)	
Angor stable	942 (44.9)	3152 (32.6)	
Autre	88 (4.2)	529 (5.5)	
Lésions cibles par patient			
1	1404 (66.9)	6622 (68.5)	<.001
2	466 (22.2)	2068 (21.4)	
≥3	228 (10.0)	978 (10.1)	
Vaisseaux traités avec lésions cibles par patient			
1	1629 (77.6)	7763 (80.3)	<.001
2	380 (18.1)	1508 (15.6)	
3	71 (3.4)	397 (4.1)	
Décès à 30 jours de toutes causes	18 (0.9)	367 (3.8)	.001

Abréviations : PCI, angioplastie coronaire percutanée; STEMI, infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

### Détection et classification des critères de jugement

Le critère primaire de jugement était un critère composite comprenant les événements cardiaques défavorables majeurs, le décès d'origine cardiaque, l'infarctus aigu du myocarde, la revascularisation de la lésion cible, et la revascularisation du vaisseau cible.<sup>2</sup> Les critères secondaires comprenaient différents composants du critère primaire, la mortalité toutes causes, et la thrombose du stent définie par l'Academic Research Consortium.<sup>4</sup>

Le système danois de registre civil et le registre national des patients ont été employés pour détecter tous les cas de décès, d'admission à l'hôpital, d'angiographie coronaire, de répétition de PCI, et de pontage aorto-coronaire. Chaque admission à l'hôpital était étudiée en revoyant les résumés de sorties, et si ceux-ci suggéraient

un événement cardiaque défavorable majeur, nous passons en revue les électrocardiogrammes, les résultats sanguins, et les copies des dossiers complets des patients. Nous avons examiné les certificats de décès et, si nécessaire, nous interrogeons le médecin généraliste du patient décédé pour obtenir d'autres détails. Dans les cas de ré-intervention par PCI ou pontage coronaire, nous recherchons les copies des dossiers des patients et identifions les lésions coronaires traitées. En cas d'incertitude, le comité indépendant des critères d'évaluation rassemblait et passait en revue les copies des observations des angiographies coronaires.

Le laboratoire central des événements à l'hôpital universitaire de Gentofte classait chaque décès et admission à l'hôpital respectivement en tant qu'un événement cardiaque défavorable majeur, possible événement

**Tableau 2.** Caractéristiques cliniques et angiographiques à la ligne de base des patients traités avec stents à élution de sirolimus et de paclitaxel

Caractéristiques	Nb. (%)		Valeur de P
	Stent à élution de sirolimus (n = 1065)	Stent à élution de paclitaxel (n = 1033)	
Randomisé	1065 (50.8)	1033 (49.2)	
Age, moyenne (DS), années	64.5 (10.6)	63.6 (10.9)	.08
Homme	789 (74.1)	780 (75.5)	.44
Diabète			
Traité par insuline	61 (5.7)	45 (4.3)	.31
Non traité par insuline	101 (9.5)	107 (10.4)	
Antécédents d'IDM	282 (26.4)	268 (25.2)	.52
Antécédents de PCI	167 (15.7)	185 (17.4)	.31
Antécédents de pontage coronaire	52 (4.9)	57 (5.5)	.52
Traitement d'une hypercholestérolémie	616 (57.9)	635 (59.6)	.15
Traitement d'une hypertension	514 (48.3)	504 (47.3)	.62
Tabagisme			
Actif	420 (39.4)	405 (39.2)	.94
Ex-fumeur	388 (36.4)	388 (37.6)	
Jamais fumé	257 (24.1)	240 (23.3)	
Antécédents familiaux de coronaropathie	463 (43.5)	464 (43.5)	.94
Indice de masse corporelle, moyenne (DS) <sup>a</sup>	26.9 (6.3)	27.0 (6.8)	.87
Indication de PCI			
STEMI	194 (18.2)	174 (16.8)	.32
Angor instable ou non-STEMI	357 (33.5)	336 (32.5)	
Angor stable	476 (44.7)	471 (45.6)	
Autre	38 (3.6)	52 (5.1)	
Lésions traitées par stent à élution médicamenteuse	1477 (51.1)	1412 (48.9)	
0	1 (0.1)	1 (0.1)	.28
1	708 (66.5)	706 (68.3)	
2	234 (22.0)	237 (22.9)	
3	88 (8.3)	57 (5.6)	
4	22 (2.1)	22 (2.1)	
≥5	12 (1.1)	10 (1.0)	
Vaisseaux traités par stent à élution médicamenteuse			
0	1 (0.1)	1 (0.1)	.90
1	827 (77.6)	816 (79.0)	
2	200 (18.8)	184 (17.9)	
3	37 (3.5)	32 (3.1)	
Distribution des lésions cibles			
Artère gauche descendante antérieure	650 (44.0)	610 (43.2)	.65
Ciconfle gauche	323 (21.9)	312 (22.1)	.86
Coronaire gauche	474 (32.1)	452 (32.0)	.95
Tronc principal gauche ou greffon veineux de la saphène	30 (2.0)	38 (2.7)	.24
Longueur stent, median (IQR) [extrêmes], mm	18 (13-23) [8-117]	18 (12-24) [8-155]	.72
Diamètre stent, médiane (IQR) [extrêmes], mm	3.0 (2.5-3.5) [2.25-4.5]	3.0 (2.7-3.5) [2.25-4.5]	.85
Echec d'administration <sup>b</sup>	73 (4.9)	59 (4.2)	.98
Lésions avec stents se recouvrant	276 (18.7)	283 (20.0)	.36

(A suivre)

cardiaque défavorable majeur, ou événement cardiaque défavorable non majeur. Le comité indépendant des critères de jugement évaluait également les 2 premières catégories de critères. Le président du comité des critères effectuait également indépendamment un autre contrôle de la classification des événements en choisissant aléatoirement 2 nombres différents entre 1 et 31. Le président reclassait alors toutes les admissions à l'hôpital, les décès, ou les deux chez les patients nés 1 de ces 2 jours n'importe quel mois de l'année. Ce contrôle de qualité additionnel n'a rapporté aucun événement cardiaque défavorable principal n'ayant pas été déjà détecté.

### Analyse statistique

Toutes les analyses ont été exécutées selon le principe de l'intention-de-traiter. Nous avons comparé les caractéristiques de la ligne de base avec SAS version 7.0 (SAS Institute Inc, Cary, Caroline du Nord) utilisant un test du chi-2 pour les variables distinctes, un test-t pour les variables continues, et un test de Kruskal-Wallis pour les variables non paramétriques. Les pourcentages cumulatifs des patients ayant éprouvé des événements cardiaques défavorables majeurs ont été analysés selon la date du premier événement pour chaque patient, représenté par une distribution ponctuelle de Kaplan-Meier. Nous avons exécuté les tests statistiques à l'aide du log-rank. Nous avons calculé les rapports de risque proportionnels à l'aide de la version 3.0 de PRISME (Graph-Pad, San Diego, Californie). Si des patients émigraient, la date de l'émigration était prise comme date de censure. Pour les critères secondaires, la date de l'émigration ou la date du décès étaient employées comme date de censure.

Un sous-groupe de 102 patients diabétiques a eu une répétition programmée de l'angiographie après

8 mois. Si cette angiographie menait à une intervention, nous censurons le patient le jour de l'angiographie et l'événement n'était pas classé comme événement cardiaque défavorable majeur. Pour estimer l'importance de cette sous-population, les résultats de l'angiographie programmée répétée étaient calculés avec et sans censure. Nous avons continué la période d'observation au delà de tous les événements cardiaques défavorables majeurs pour tenir compte de l'analyse hiérarchique de tous les critères secondaires. La valeur de  $P < 0.50$  était considérée comme étant statistiquement significatif.

### Calcul de la puissance

Au moment de la conception de l'étude, les données des essais comparatifs sur les stents n'étaient pas disponibles, et les études publiées sur les 2 stents à élution médicamenteuse contre les stents métalliques nus avaient un suivi limité. Nous avons présumé que les taux à cinq ans des événements cardiaques défavorables majeurs seraient nettement inférieurs avec les stents à élution médicamenteuse qu'avec les stents métalliques nus. L'essai SORT OUT II a donc été prévu pour inclure au moins 1800 patients permettant de détecter une différence relative appropriée

minimale des taux de 25% (taux de 20% contre 15%) lors d'un suivi de 5 ans. Une analyse intermédiaire de tolérance était pré-spécifiée après 9 mois. Puisque les taux étaient inférieurs à ce moment-là, ce qui diminuait la puissance de l'étude, nous avons continué la randomisation au-delà de 1800 patients et nous nous sommes arrêtés lorsque la prochaine étude de

**Tableau 2.** Caractéristiques cliniques et angiographiques à la ligne de base des patients traités avec stents à élution de sirolimus et de paclitaxel (Suite)

Caractéristiques	Nb. (%)		Valeur de P
	Stent à élution de sirolimus (n = 1065)	Stent à élution de paclitaxel (n = 1033)	
Lésions SCAI			
Type I: lésion non-C, ouvert	521 (35.3)	489 (34.6)	.38
Lésion Type II: C, ouvert	727 (49.2)	674 (47.7)	
Type III: lésion non-C, occlusion	49 (3.3)	65 (4.6)	
Type IV: lésion C, occlusion	180 (12.2)	184 (13.0)	
Lésions C <sup>c</sup>	907 (61.4)	897 (60.7)	.73
Longueur du stent >20 mm	541 (36.6)	505 (34.2)	.40
Vaisseau proximal tortueux	289 (19.6)	260 (17.6)	.36
Angulation dans le stent	278 (18.8)	269 (18.2)	.93
Occlusion chronique totale	34 (2.3)	41 (2.8)	.45
Stenting sur une branche majeure latérale	321 (21.7)	318 (21.5)	.99
Greffon veineux saphène, friable	10 (0.7)	15 (1.0)	.65
Dose radiation, médiane (IQR) [extrêmes], Gy cm <sup>2</sup>	60 (33-103) [1-563]	61 (35-106) [2-670]	.48
Time d'exposition aux radiations, médiane (IQR) [Extrêmes], min	6.5 (3.5-10.8) [0.0-78.0]	6.5 (3.7-12.1) [0.0-56.5]	.16
Volume contraste, Moyenne (DS), ml	157 (84)	159 (86)	.59

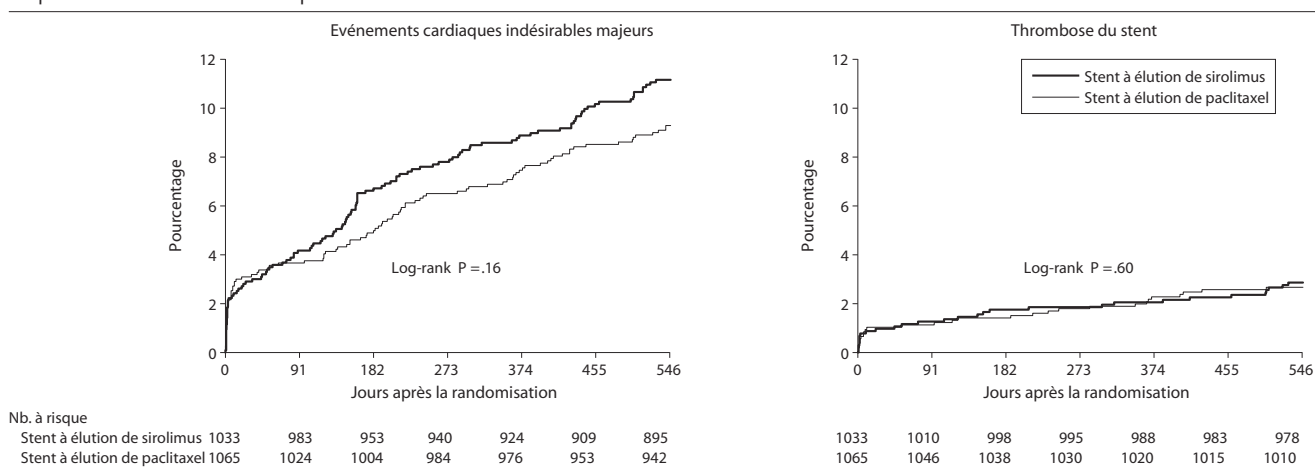
Abbreviations: IQR, extrêmes interquartiles; IDM, infarctus du myocarde; PCI, angioplastie coronaire percutanée; SCAI, Society for Coronary Angiography and Intervention; STEMI, infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

<sup>a</sup> Calculé comme le poids en kilogrammes divisé par la taille en mètres carrés.

<sup>b</sup> Incluant les cas dans lesquels un stent randomisé n'était pas disponible.

<sup>c</sup> Lésions à haut risque, définies par la mise à jour des recommandations 2005 de l'American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions pour les angioplasties coronaïres percutanées comme ayant une des 6 caractéristiques montrées.

**Figure 2.** Pourcentage cumulé des patients ayant développé des événements cardiaques indésirables majeurs ou de thrombose documentée ou probable en fonction du temps





SORT OUT (SORT OUT III) était prête à débiter.

## RESULTATS

Au cours de la période de randomisation, 11 766 patients ont été traités au Danemark par PCI au moins une fois; parmi ces derniers, 2098 ont été randomisés (FIGURE 1). Le TABLEAU 1 montre les caractéristiques cliniques et à la ligne de base des patients randomisés et non randomisés. Ils différaient légèrement pour l'âge, le sexe, le nombre de lésions, et de vaisseaux traités par patient. La diffé-

rence clinique la plus notable a été le pourcentage de patients ayant un STEMI, qui était beaucoup plus élevé chez les patients non randomisés (3177 [32.9%] contre 364 [17.5%],  $P<0.001$ ). A noter que les patients non randomisés ont eu une mortalité toutes causes à 30 jours plus élevée (367 [3.8%] contre 18 [0.9%],  $P<0.001$ ).

Le TABLEAU 2 récapitule les caractéristiques cliniques et angiographiques à la ligne de base des patients randomisés. Les groupes n'ont pas différencié de manière significative. Tous les patients ont été suivis de la

randomisation jusqu'au décès, émigration, ou pendant 18 mois après la randomisation. Dans l'étude de sous-groupe chez les diabétiques ( $n=102$ ), 19 patients ont été censurés en raison d'une revascularisation après la répétition d'une angiographie programmée au protocole après approximativement 8 mois (10 patients dans le groupe stent à élution de sirolimus et 9 dans le groupe stent à élution de paclitaxel). La FIGURE 2 montre les pourcentages cumulés de patients ayant développé des événements cardiaques défavorables majeurs avec le temps dans les groupes stent

**Tableau 3.** Critères primaires et secondaires selon le groupe de traitement <sup>a</sup>

Critère	Nb. (%)		HR (IC 95%)	Valeur P
	Stent à élution de sirolimus	Stent à élution de paclitaxel		
	<b>Incluant les patients avec répétition programmée d'angiographie</b>			
Randomisé	1065 (50.8)	1033 (49.2)		
Critère primaire (événements cardiaques indésirables majeurs)	106 (10.0)	120 (11.6)	0.85 (0.65-1.10)	.21
Critère secondaires				
Décès cardiaques	18 (1.7)	16 (1.5)	1.09 (0.56-2.13)	.80
Infarctus aigu du myocarde	45 (4.2)	53 (5.1)	0.82 (0.55-1.22) <sup>b</sup>	.32
Revascularisation lésion cible	48 (4.5)	61 (5.9)	0.75 (0.52-1.10) <sup>c</sup>	.14
Revascularisation vaisseau cible	70 (6.6)	81 (7.8)	0.83 (0.60-1.14)	.25
Décès toutes causes	41 (3.8)	40 (3.9)	0.99 (0.64-1.53) <sup>d</sup>	.97
Thrombose stent <sup>e</sup>	28 (2.6)	30 (2.8)	0.90 (0.54-1.51) <sup>f</sup>	.70
Documentée	13 (1.2)	14 (1.4)		
Probable	5 (0.5)	8 (0.8)		
Possible	10 (0.9)	8 (0.8)		
	<b>Excluant les patients avec répétition programmée d'angiographie</b>			
Critère primaire (événements cardiaques indésirables majeurs)	98 (9.3)	114 (11.2)	0.83 (0.63 - 1.08)	.16
Critère secondaires				
Décès cardiaques	18 (1.7)	16 (1.5)	1.09 (0.56-2.14)	.80
Infarctus aigu du myocarde	44 (4.1)	51 (4.9)	0.82 (0.55-1.22)	.32
Revascularisation lésion cible	41 (3.8)	55 (5.3)	0.72 (0.48-1.07)	.10
Revascularisation vaisseau cible	62 (5.8)	75 (7.3)	0.79 (0.57-1.11)	.18
Décès toutes causes	41 (3.8)	40 (3.9)	0.99 (0.64-1.54)	.98
Thrombose stent <sup>e</sup>	27 (2.5)	30 (2.9)	0.87 (0.52-1.46)	.60
Documentée	12 (1.1)	14 (1.4)		
Probable	5 (0.5)	8 (0.8)		
Possible	10 (0.9)	8 (0.8)		

Abréviations: IC, intervalle de confiance; HR, rapport de risque.

<sup>a</sup> Les personnes ayant émigré ont été censurées le jour de l'émigration; les patients participant au sous-groupe diabétique ont été censurés le jour de leur nouvelle angioplastie (sans compter cette nouvelle angioplastie); et les patients décédés ont été censurés le jour du décès en ce qui concerne les critères secondaires, mais comptabilisés dans le taux d'événements cardiaques défavorables majeurs. Les évaluations de Kaplan-Meier des taux d'événements et le test du log-rank pour les données censurées ont été employées pour l'analyse statistique. Dix-neuf patients ont été censurés en raison de la revascularisation après répétition d'angiographie programmée au protocole après approximativement 8 mois (10 patients dans le groupe stent à élution de sirolimus et 9 dans le groupe stent à élution de paclitaxel) mais ont été sous observation durant les 8 premiers mois et inclus dans l'analyse.

<sup>b</sup> Les valeurs correspondantes des méta-analyses récentes étaient 0.84 (0.69-1.03) dans l'étude Schömig et al<sup>5</sup> et 0.83 (0.71-1.00) dans celle de Stettler et al.<sup>6</sup>

<sup>c</sup> Les valeurs correspondantes étaient 0.74 (0.63-0.87) dans l'étude Schömig et al<sup>5</sup> et 0.70 (0.56-0.84) dans celle de Stettler et al.<sup>6</sup>

<sup>d</sup> Les valeurs correspondantes étaient 0.92 (0.74-1.13) dans l'étude Schömig et al<sup>5</sup> et 0.96 (0.83-1.24) dans celle de Stettler et al.<sup>6</sup>

<sup>e</sup> Nombre de thromboses de stent documentées et probables selon les définitions de l'Academic Research Consortium calculé à partir des courbes montrant les proportions cumulatives de patients ayant développé des événements cardiaques défavorables majeurs (figure 2).

<sup>f</sup> La valeur correspondante était 0.66 (0.46-0.94) dans l'étude par Schömig et al<sup>5</sup>

à élution de paclitaxel et stent à élution de sirolimus, à l'exclusion de toutes les répétitions d'angiographies programmées. Les taux ont été de 98 (9.3%) pour le groupe stent à élution de sirolimus et 114 (11.2%) pour le groupe stent à élution de paclitaxel (rapport de risque, 0.83 ; intervalle de confiance à 95%, 0.63 - 1.08 ; P=0.16). Le TABLEAU 3 récapitule les critères primaires et secondaires. Les critères n'ont pas différé significativement selon les groupes, indépendamment de l'inclusion ou de l'exclusion des patients diabétiques ayant subi une répétition d'angiographie programmée.

La figure 2 montre également les pourcentages cumulés de patients ayant une thrombose du stent documentée et probable avec le temps, selon la définition de l'Academic Research Consortium dans les groupes stents à élution de sirolimus et stent à élution de paclitaxel (excluant toute répétition d'une angiographie programmée).<sup>7</sup> Les taux de thrombose du stent ont été 27 (2.5%) dans le groupe stent à élution de sirolimus et 30 (2.9%) dans le groupe stent à élution de paclitaxel (rapport de risque, 0.87 ; intervalle de confiance à 95%, 0.52 - 1.46 ; P=0.60).

## COMMENTAIRE

Dans ce large essai randomisé conçu pour refléter une pratique clinique quotidienne, nous avons constaté que les 2 premiers stents à élution médicamenteuse généralement utilisés n'ont pas différé significativement pour les critères primaires ou secondaires. Cette équivalence peut avoir résulté d'une différence véritablement négligeable de l'efficacité et de la sûreté des stents en pratique clinique quotidienne, mais elle peut également être due à la puissance insuffisante de l'étude. A priori, la puissance prévue de l'étude était de 80%, mais pendant l'étude la puissance réelle a été réduite, car le taux moyen d'événements cardiaques

défavorables majeurs a été considérablement inférieur à ce qui était prévu (10.2% contre les 20.0% prévus), de même que la différence absolue entre les taux dans les 2 groupes de traitement (1.9 point contre les 5.0 points prévus). Si une nouvelle étude était prévue avec le même taux moyen et la même différence entre les groupes que nous avons observés dans SORT OUT II, la puissance d'une telle étude serait seulement de 28.7%.

Cependant, la petite différence entre les 2 traitements est peu susceptible d'avoir une importance clinique. L'aire entre les courbes montrant les pourcentages cumulés de patients ayant développé des événements cardiaques défavorables majeurs dans les 2 groupes de traitement reflète l'évaluation du gain net sur la santé avec le meilleur dispositif. L'analyse de la surface de cette aire a prouvé que les patients traités avec un stent à élution de sirolimus éprouveraient un événement cardiaque défavorable majeur « possible » en moyenne 6.3 jours plus tard que les patients traités avec stent à élution de paclitaxel. Puisque 89.8% des patients n'ont éprouvé aucun événement cardiaque défavorable majeur au cours des 18 premiers mois de suivi, le gain avec le stent à élution de sirolimus devrait être divisé seulement chez les patients ayant développé réellement un tel événement ; ainsi, un événement cardiaque défavorable majeur « de facto » a pu être retardé en moyenne de 62.0 jours. Cet effet a de façon discutable une importance clinique ; il peut y avoir une différence cliniquement appropriée en faveur du stent à élution de sirolimus.

Les essais randomisés publiés comparant les stents à élution de sirolimus et les stents à élution de paclitaxel ont inclus jusqu'à 1355 patients, ce qui fait que notre étude était 55% plus importante que la plus large de ces études antérieures.<sup>7-17</sup> Deux méta-analyses récentes ont

résumé les résultats de ces essais ; comme le montre le Tableau 3, ces résultats sont comparables à nos données.<sup>5,6</sup> La principale différence entre notre étude et les études précédentes a été que toutes nos répétitions d'angiographie ont été faites en fonction des événements cliniques, tels que l'angor ou l'infarctus aigu du myocarde. Cette caractéristique de SORT OUT II est importante, car les preuves indiquent qu'une répétition prévue de l'angiographie peut conduire à une revascularisation inutile.<sup>11,18-20</sup> La différence dans la revascularisation de la lésion cible entre les 2 groupes n'a pas atteint une signification statistique (rapport de risque, 0.72 ; intervalle de confiance à 95%, 0.48 - 1.07 ; P=0.10). Les méta-analyses ont détecté des différences comparables mais significatives dans la revascularisation de la lésion cible en faveur du stent à élution de sirolimus, et l'absence de signification statistique dans notre étude peut être une erreur de type II (Tableau 3).<sup>5,6</sup>

Par ailleurs, les groupes n'ont pas différé pour les taux de décès cardiaque, d'infarctus aigu du myocarde, ou de thrombose du stent. Cette dernière observation contraste légèrement avec le résultat de l'une des méta-analyses,<sup>5</sup> dans laquelle le groupe stent à élution de paclitaxel était associé à un risque plus important et statistiquement significatif de thrombose du stent (Tableau 3). En effet, des questions ont été soulevées récemment concernant la sûreté des stents à élution médicamenteuse. Dans l'essai SORT OUT II, le taux d'événements défavorables sévères, le décès d'origine cardiaque, et l'infarctus aigu du myocarde étaient de 6.2%, ce qui est inférieur aux 8.3% rapportés dans une méta-analyse.<sup>6</sup> Nos résultats indiquent donc que les stents à élution médicamenteuse peuvent être sûrs sur un plus large éventail de patients que ceux examinés dans les études

précédentes, parce que la population de SORT OUT II avait des lésions coronaires considérablement plus complexes. Dix-sept pour cent de la population de SORT OUT II avaient avec un STEMI, plus de 50% avaient un syndrome coronaire aigu, et 33% avaient plus d'une lésion traitée. Ce mélange de cas est différent des cas des études précédentes, qui avaient habituellement des patients stables avec une atteinte monotronculaire et une lésion unique. Nos résultats suggèrent donc que l'utilisation de stents à élution médicamenteuse dans des cas étendus hors-indications est sûre.

Une thrombose tardive du stent constitue une inquiétude particulière à l'ère des stents à élution médicamenteuse. Dans notre étude, les stents n'ont pas différé significativement pour les taux de thrombose du stent précoce ou tardive (figure 2). Le taux moyen de thrombose du stent après 18 mois a été de 2.7%, ce qui est supérieur aux 1.6% observés dans une méta-analyse récente.<sup>5</sup> Cette observation peut être expliquée par un mélange différent des cas dans notre étude, et nos données suggèrent donc que l'utilisation des stents à élution médicamenteuse dans des cas hors-indications augmentera le taux de thrombose des stents. Après les premiers mois suivant l'implantation du stent, le taux moyen de thrombose des stents était d'une thrombose de stent par mois pour chaque 1000 patients-traités. Une double thérapie antiplaquettaire étant planifiée seulement pour un an, l'accroissement des taux de thrombose de stent étaient prévisibles par la suite. Bien que notre étude n'ait pas été conçue pour aborder spécifiquement cette question, il est à noter que la pente des courbes montrant des proportions cumulatives de patients ayant développé une thrombose de stent est demeurée constante après 1 an de suivi, montrant ainsi que retrait du clopidogrel après 1 an est bien toléré (figure 2).

L'essai SORT OUT II a démontré qu'un suivi complet de tous les patients ayant une PCI était faisable au Danemark, permettant une comparaison valide des patients randomisés et non randomisés en pratique clinique sur un plan national et permettant de ce fait une évaluation qualifiée de la représentativité de la population de l'étude en pratique clinique quotidienne. Le critère unique d'inclusion dans l'étude était l'utilisation d'un stent à élution médicamenteuse, et une des limitations est que les critères d'utilisation des stents à élution médicamenteuse n'étaient pas spécifiés et qu'ils ont changé considérablement au cours de la période de randomisation. Il est donc impossible de déterminer avec plus de précision les sous-ensembles de patients ou de lésions à partir desquels les résultats peuvent être extrapolés. Nous ne pouvons pas comparer les patients randomisés au pourcentage de patients non randomisés également traités par un stent à élution médicamenteuse, mais nous pensons que notre étude est la première à comparer tous les patients randomisés et non randomisés dans l'ensemble du pays sur la totalité de la population danoise potentiellement éligible.

En conclusion, l'essai SORT OUT II n'a trouvé aucune différence statistiquement significative des critères primaires ou secondaires entre les stents à élution de sirolimus et de paclitaxel en pratique clinique quotidienne chez des patients ayant une PCI pour un STEMI, un non-STEMI, un angor instable ou stable. Les taux d'événements défavorables majeurs, de décès d'origine cardiaque, d'infarctus aigu du myocarde, et de thrombose de stent ont été faibles, suggérant que, du moins au vu du suivi de 18 mois, l'utilisation de stents à élution médicamenteuse dans la population générale peut être sûre.

**Contributions des auteurs :** Le Dr Galloe a eu un plein accès à toutes les données de l'étude et accepte la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse de données.

**Conception et schéma de l'étude :** Galloe, Thuesen, Kelbæk, Thayssen, Rasmussen, Hansen, Abildgaard, Ravkilde, Andersen, Bøtker, Kristensen, Krusell, Lassen.

**Recueil des données :** Galloe, Kelbæk, Rasmussen, Bligaard, Saunamäki, Aarøe, Abildgaard, Ravkilde, Engstrøm, Jensen, Galatius, Madsen, Stephansen, Lassen.

**Analyse et interprétation des données :** Galloe, Thuesen, Kelbæk, Thayssen, Bligaard, Junker, Abildgaard, Andersen, Bøtker, Kristensen, Krusell, Abildstrøm, Lassen.

**Rédaction du manuscrit :** Galloe, Thuesen, Kelbæk, Hansen, Bligaard, Abildgaard.

**Revue critique du manuscrit :** Galloe, Thuesen, Kelbæk, Thayssen, Rasmussen, Hansen, Bligaard, Saunamäki, Junker, Aarøe, Abildgaard, Ravkilde, Engstrøm, Jensen, Andersen, Bøtker, Kristensen, Madsen, Krusell, Abildstrøm, Abildgaard, Stephansen, Lassen.

**Obtention du financement :** Galloe, Bligaard, Abildstrøm, Galloe, Thuesen.

**Aide administrative, technique ou matérielle :** Galloe, Kelbæk, Rasmussen, Bligaard, Aarøe, Abildgaard, Ravkilde, Jensen, Galatius, Madsen, Abildstrøm, Stephansen, Lassen.

**Supervision de l'étude :** Galloe, Thuesen, Kelbæk, Thayssen, Rasmussen, Hansen, Bligaard, Saunamäki, Junker, Abildgaard, Engstrøm, Andersen, Bøtker, Kristensen, Krusell, Lassen.

**Liens financiers :** aucun déclaré.

**Financement/soutien :** Boston Scientific et CORDIS (une compagnie de Johnson & Johnson) ont donné des bourses de recherches sans restriction destinées à l'accomplissement de l'étude, la détection des événements, et la classification pour une période totale de suivi de 5 ans. Boston Scientific, Medtronic, et Abbott ont soutenu l'autre étude SORT OUT grâce à des bourses sans restriction.

**Role des sponsors :** Boston Scientific, CORDIS, Medtronic, et Abbott n'ont joué aucun rôle dans la conception et la conduite de l'étude ; la collection, la gestion, l'analyse, ou l'interprétation des données ; ou la préparation, la revue, ou l'approbation du manuscrit.

**Comité indépendant des critères de jugement :** Le comité indépendant des critères de jugement comprenait 3 cardiologues non interventionnels: Jørgen Jeppesen, MD (Department of Cardiology, Glostrup Hospital, Université de Copenhague [président]), Søren Boesgaard, MD (Department of Cardiology, Rigshospitalet, Hospital de l'Université de Copenhague, Université de Copenhague), et John Godtfredsen, MD (professeur émérite du Department of Cardiology, Herlev Hospital, Université de Copenhague). Les 3 ont une compensation pour leur travail.

## REFERENCES

1. Anderson HV, Carabello BA. Provisional versus routine stenting: routine stenting is here to stay. *Circulation*. 2000;102(24):2910-2914.
2. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):216-235.
3. Harrington RA, Ohman EM. The enigma of drug-eluting stents: hope, hype, humility, and advancing



patient care. *JAMA*. 2007;297(18):2028-2030.

4. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1020-1029.

5. Schömig A, Dibra A, Windecker S, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1373-1380.

6. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-948.

7. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005;353(7):663-670.

8. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*. 2005;366(9489):921-929.

9. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. *J Am Coll*

*Cardiol*. 2005;45(2):308-311.

10. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al; ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(2):165-171.

11. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353(7):653-662.

12. Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(8):895-904.

13. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schomig A. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J*. 2006;27(3):260-266.

14. Zhang Q, Zhang RY, Zhang JS, et al. One-year clinical outcomes of Chinese sirolimus-eluting stent in the treatment of unselected patients with coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119(2):165-168.

15. Kim YH, Park SW, Lee SW, et al. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation*. 2006;114(20):2148-2153.

16. Cervinka P, Costa MA, Angiolillo DJ, et al. Head-to-head comparison between sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in patients with complex coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(6):846-851.

17. Petronio AS, De CM, Branchitta G, et al. Randomized comparison of sirolimus and paclitaxel drug-eluting stents for long lesions in the left anterior descending artery: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):539-546.

18. Kereiakes DJ, Kuntz RE, Mauri L, Krucoff MW. Surrogates, substudies, and real clinical end points in trials of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1206-1212.

19. ten Berg JM, Kelder JC, Suttrop MJ, Verheugt FW, Thijs Plokker HW. Influence of planned six-month follow-up angiography on late outcome after percutaneous coronary intervention: a randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):1061-1069.

20. Ruygrok PN, Melkert R, Morel MA, et al; Bene-stent II Investigators. Does angiography six months after coronary intervention influence management and outcome? *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1507-1511.