

Histoire de l'angioplastie coronaire : 40 ans déjà !

Jean Renkin

History of coronary angioplasty : a forty years journey !

Since its introduction back in 1977 by Andreas Grüntzig in Zurich, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) has taken a major place among myocardial revascularization techniques due to constant technical and pharmacological improvements. The introduction of metal stents, about 10 years after the first balloon catheters, has not only allowed the incidence of acute complications and delayed restenosis to be reduced, but the technique has since been applied to acute coronary syndrome patients. Owing to the development of drug-eluting stents a decade later, percutaneous coronary interventions have meanwhile been proven effective and reliable in coronary disease patients, as compared to surgery. This paper provides a brief review on these four last decades, pointing out the major stages and victories but also the doubts and difficulties inherent to these medical advances.

KEY WORDS

Percutaneous transluminal coronary angioplasty, balloon catheter, stent

What is already known about the topic?

Coronary angioplasty has currently become part of the therapeutic arsenal for coronary patients.

What does this article bring up for us?

The article sums up the turbulent history of coronary angioplasty, from the pioneer days to the current successes.

Depuis son introduction en 1977 par Andreas Grüntzig à Zurich, l'angioplastie coronaire a pris une place prépondérante dans les techniques de revascularisation myocardique grâce à des développements techniques et pharmacologiques constants. Une dizaine d'années après les premiers cathéters à ballonnet, l'introduction des endoprothèses (stents) a permis d'une part de réduire les complications aiguës et les récives tardives mais aussi d'appliquer avec succès cette technique aux syndromes coronariens aigus. Une décennie plus tard le développement des stents à élution de drogue a permis de positionner l'angioplastie comme alternative crédible par rapport au pontage coronarien et devenir le traitement de référence en matière de maladie coronarienne. Cet article va parcourir l'histoire de ces quatre décennies, en précisant les étapes marquantes, les réussites mais aussi les doutes et les difficultés inhérentes aux avancées médicales successives.

Que savons-nous à ce propos ?

Aujourd'hui l'angioplastie coronaire est une technique faisant partie de l'arsenal thérapeutique des patients coronariens.

Que nous apporte cet article ?

Cet article reprend l'histoire mouvementée de l'angioplastie coronaire des pionniers aux succès actuels.

Il y a exactement 40 ans, Andreas Grüntzig met au point un cathéter à ballonnet avec lequel il dilatera une artère coronaire chez l'homme le 16 septembre 1977. Cette intervention « princeps » ouvrira la voie à ce que l'on appellera bien plus tard la Cardiologie Interventionnelle, nouvelle discipline ayant permis de traiter des millions de patients souffrant de multiples pathologies cardiovasculaires, bien au-delà des artères coronaires. Cet article essaie de résumer les principales étapes de cette histoire qui ne fut pas celle d'un long fleuve tranquille.

LES ORIGINES DE L'ANGIOPLASTIE ARTÉRIELLE

L'avènement de l'angioplastie coronaire transluminale percutanée repose sur les travaux des pionniers et donc des pères de la radiologie puis de la cardiologie interventionnelle.

- En 1929, Werner Forssmann (médecin allemand), prouve sur lui-même que le cathétérisme des cavités droites sous radioscopie est réalisable sans risque, ouvrant la voie au cathétérisme diagnostique et thérapeutique.
- En 1953, Sven Seldinger (radiologue suédois) met au point une technique de ponction artérielle par voie percutanée avec trois éléments (un trocard avec mandrin, un guide souple et un cathéter), facilitant ainsi la pratique de l'angiographie.
- En 1958, Mason Sones (cardiopédiatre à la *Cleveland Clinic*) réalise involontairement la première coronarographie. En effet, un mauvais positionnement de sonde lors d'une aortographie opacifie involontairement une artère coronaire et lui permet de développer ensuite la coronarographie sélective par artériotomie brachiale.
- En 1964, Charles Dotter (radiologue à Portland), réalise le premier cathétérisme thérapeutique d'une artère périphérique chez une femme refusant l'amputation. La technique de Dotter consistait à utiliser des cathéters en téflon coaxiaux de calibre croissant qui exerçaient une force longitudinale sur la sténose pour en réduire la sévérité (Figure 1).

Figure 1 : Image illustrant un des premiers cas de dilatation d'artère fémorale par Charles Dotter



- En 1968 Eberhard Zeitler (radiologue allemand à Nuremberg) effectue la première angioplastie périphérique en Europe selon la technique de Dotter.
- À la fin des années 1960, Melvin Judkins (Portland) suivi par Kurt Amplatz (Minneapolis) et Martial Bourassa (Montréal) rendent possible la coronarographie par voie fémorale percutanée grâce à des cathéters préformés facilitant l'injection sélective des coronaires. Rappelons que c'est en 1967 que René Favaloro réalise en Argentine le premier pontage aorto-coronarien utilisant la veine saphène.

LE CONCEPT DU CATHÉTER À BALLONNET

Andreas Grüntzig, né à Dresde en 1939, intègre l'hôpital de Zurich en 1969 acquérant successivement une compétence en angiologie, en radiologie puis en cardiologie. Après avoir appris la technique de Dotter chez Eberhard Zeitler, il réalise quarante-deux dilatations périphériques sur une période de deux ans avec l'appui d'Ake Senning, l'éminent patron du service de chirurgie cardiaque.

L'intérêt d'un ballonnet permettant d'exercer une force radiale sur la sténose lui apparut évidente. Après quelques tentatives infructueuses (ballon de Fogarty, catheter de Portsmann...), A. Grüntzig décida de réaliser son propre ballon de façon artisanale. Ses travaux lui permettent de fabriquer un ballonnet en polychlorure de vinyle, flexible, de petite taille, non élastique, qu'il utilisera pour la première fois le 12 février 1974 pour dilater une artère fémorale superficielle. Mais il pense déjà aux artères coronaires.

LA NAISSANCE DE L'ANGIOPLASTIE CORONAIRE

Après avoir miniaturisé son ballon périphérique, A. Grüntzig le teste de façon expérimentale dans les coronaires de chien en octobre 1975. Pour minimiser l'ischémie myocardique, il utilise alors un ballon à double lumière lui permettant de maintenir une perfusion sanguine de la coronaire lors de l'inflation du ballon grâce à un système de pompe externe. Parallèlement à l'aspect technique de ses travaux il réalise des analyses anatomopathologiques des artères traitées. La dilatation au ballon provoque une dissection intimale avec parfois hémorragie et après un mois on constate une cicatrisation avec prolifération cellulaire intimale. Dès les premières dilatations coronaires les deux futurs écueils cliniques de l'angioplastie sont identifiés : le risque immédiat d'occlusion et le risque plus tardif de re-sténose.

En mai 1977, A. Grüntzig réalise à San Francisco avec Richard Myler une angioplastie coronaire chez un patient durant une intervention de pontage coronaire, le vaisseau dilaté bénéficiant de toute façon d'un pontage coronaire.

La technique semble au point après un travail intensif de sept années pendant lesquelles l'expérience accumulée avec les dilatations artérielles périphériques, les données expérimentales obtenues chez l'animal, et les observations au cours des dilatations coronaires peropératoires permettent d'envisager l'application chez l'homme. Le cathéter-ballon possédant un guide fixe à son extrémité n'est cependant pas aisé à manœuvrer dans l'arbre coronaire en cas d'angulation ou de bifurcation (Figure 2).

La première angioplastie coronaire percutanée est réalisée à Zurich le 16 septembre 1977 avec, et c'est à souligner, le soutien du chirurgien Ake Senning qui lui avait proposé une couverture chirurgicale. L'inflation du ballon dans la sténose de l'artère interventriculaire antérieure proximale du patient de 38 ans est parfaitement supportée (Figure 3) et A. Grüntzig décide de ne pas mettre en route son

Figure 2 : Le ballon DG 20-30 utilisé en 1977 par A. Grüntzig, développé par Schneider Medintag



système de pompe rotative qu'il avait expérimenté chez le chien pour perfuser l'aval de l'artère, permettant ainsi à la dilatation coronaire de rester un geste thérapeutique

simple. Un contrôle angiographique réalisé 1 mois plus tard confirme la stabilité du résultat immédiat.

A. Grüntzig présente en novembre 1977 au Congrès de l'*American Heart Association* les résultats de ses 4 premiers patients (2 réalisés à Zurich et 2 réalisés à Francfort avec Martin Kaltenbach) sous les applaudissements de l'auditoire. Il publie ses 5 premiers patients dans une lettre au *Lancet* en février 1978, puis son expérience sur ses cinquante premiers patients dans le *New England Journal of Medicine* en juillet 1979 (Figure 4). L'expérience totale d'A. Grüntzig à Zurich porte sur 169 patients dilatés entre septembre 1977 et octobre 1980. Le taux de succès primaire est de 79 % sans aucun décès hospitalier. Une resténose plus ou moins sévère est observée chez 25 % des patients dans les six mois suivant l'intervention. À noter qu'en 1978 il appliquera déjà sa technique aux artères rénales dans l'hypertension réno-vasculaire.

Figure 3 : Images illustrant la première dilatation coronaire réalisée par A. Grüntzig en septembre 1977

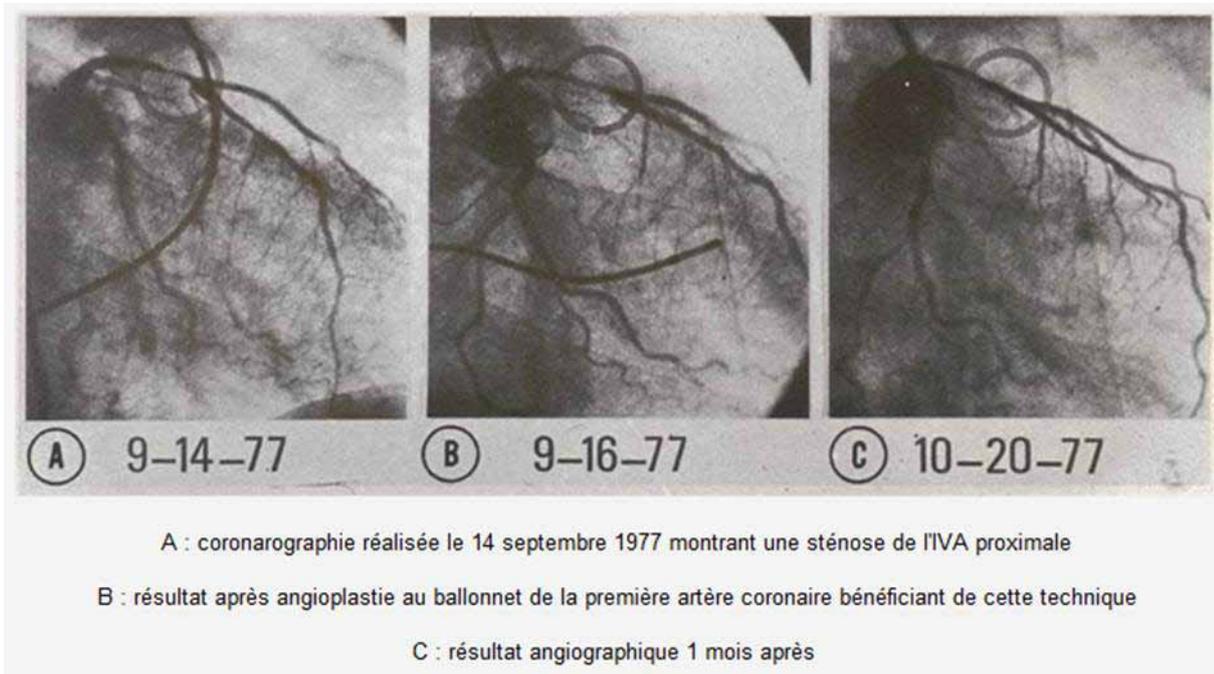
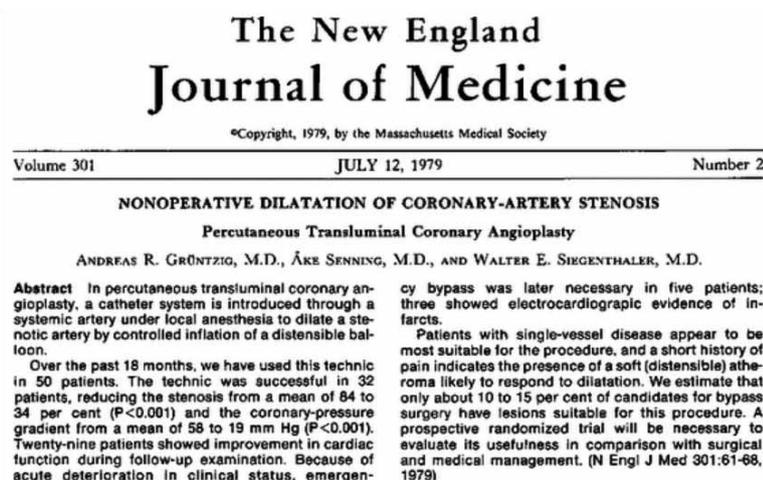


Figure 4 : Publication des résultats des 50 premiers patients dilatés par A. Grüntzig en 1978



LES DÉVELOPPEMENTS DE L'ANGIOPLASTIE CORONAIRE

Les premières angioplasties coronaires aux Etats Unis sont réalisées par Richard Myler à San Francisco et Simon Sterzer à New York en mars 1978. En 1980, Kenneth Kent présente pour la première fois les données du registre du NHLBI concernant 504 patients dilatés dans 26 centres US. Rapidement d'autres centres commencent un programme d'angioplastie au Canada (Montréal avec Paul Robert David) et en Europe (Versailles avec J-L Guermont, Toulouse avec Jean Marco, Rotterdam avec Patrick Serruys).

C'est en 1981 que fut réalisée la première angioplastie coronaire aux Cliniques universitaires Saint-Luc par Michel Rousseau, Guy Heyndrickx, Philippe Mingeot et Michel Vandormael.

Afin de pouvoir développer la dilatation coronaire à plus grande échelle, A. Gruntzig émigre aux Etats-Unis à Atlanta en octobre 1980. À cette période, des noms comme John Simpson ou Geoffrey Hartzler apportent des innovations en termes tant technique que stratégique. John Simpson (Redwood City) en 1981 développe un nouveau cathéter-ballon avec guide coaxial mobile et orientable, remplaçant le guide fixe du cathéter-ballon de Gruntzig, et facilitant ainsi l'accès aux 3 artères coronaires et à quasi toutes les sténoses. C'est lui qui plus tard développera entre autres le cathéter d'athérectomie dirigée et les premiers cathéters à ultrason intracoronaire tout comme certains systèmes de fermeture vasculaire.

Alors que l'angioplastie était réservée à certaines lésions courtes, non calcifiées et monotronculaires, Geoffrey Hartzler (Kansas City) va rapidement élargir les indications et dilater les patients pluritronculaires en un seul temps, osant traiter des patients considérés comme à haut risque et plutôt considérés comme candidats à la chirurgie de pontage. Enfin, Tassilo Bonzel en 1986 invente le système « monorail », dans lequel le guide mobile n'est coaxial que dans les 10 derniers cm du cathéter-ballon, idée géniale permettant un échange de ballon simple et rapide, réalisable par un seul opérateur. Trente ans plus tard, la grande majorité des cathéters-ballon actuels sont encore construits selon ce principe.

Comme déjà observé dans les travaux préliminaires de Gruntzig, l'angioplastie coronaire par ballonnet est grevée durant cette première décennie de deux problèmes cliniques significatifs : (1) un taux d'occlusion aiguë ou subaiguë du vaisseau traité dans près de 10-15% des cas par dissection traumatique de la paroi nécessitant une intervention de pontage coronaire urgente avec une mortalité élevée ; ce risque impose donc un « standby » chirurgical systématique ; (2) un taux de re-sténose après 6 mois supérieur à 20% nécessitant une nouvelle angioplastie avec parfois des re-sténoses à répétition.

De multiples tentatives de corriger ces limitations feront appel à des développements techniques multiples dominés par les techniques ablatives au succès souvent aléatoire. Retenons le *cathéter de perfusion* permettant d'assurer un flux sanguin distal pendant une inflation de

longue durée visant à « recoller » une dissection occlusive, le *cathéter d'athérectomie dirigée* permettant une excision de la plaque plutôt que sa compression/dissection, le *rotablator* permettant une abrasion des lésions calcifiées grâce à une fraise tournant à 200.000 tours /min avant l'angioplastie par ballonnet, le *cutting balloon* dont les fines lames de rasoir devaient fragmenter la plaque pour mieux l'écraser ensuite...et même le *laser* dont on espérait une évaporation de la plaque...

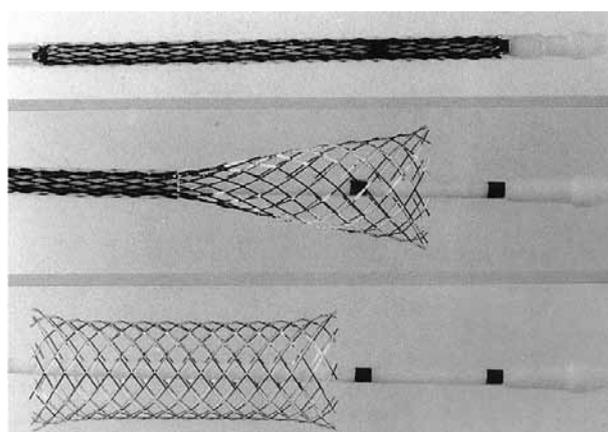
Finalement, le stent coronaire s'est imposé en démontrant ses capacités à traiter les complications aiguës et réduire le taux de récidives à long terme.

LE STENT MÉTALLIQUE

Pour éviter les deux écueils de l'angioplastie coronaire, un étayage intraluminal exerçant une force radiale permanente a été proposé pour traiter la dissection et limiter le retour élastique de la paroi et la prolifération intimale à l'origine de la re-sténose. Mais laisser un corps étranger permanent dans un vaisseau coronaire était-il réaliste ?

La première endoprothèse coronaire a été posée par Jacques Puel à Toulouse le 28 mars 1986 pour traiter une resténose après angioplastie au ballon : il s'agissait d'un Wallstent (Figure 5), endoprothèse métallique auto-expansible (donc sans ballonnet porteur) conçue par Ake Senning, Hans Wallsten et Christian Imbert. Quelques semaines plus tard, en juin 1986, Ulrich Sigwart à Lausanne pose pour la première fois une endoprothèse de type Wallstent pour traiter une occlusion aiguë lors d'une dilatation au ballon. L'ère du stent s'ouvrait.

Figure 5 : Image illustrant le Wall Stent placé en 1986. Il est autoexpansible après retrait de la gaine qui l'enserme et se raccourcit durant son expansion



A. Gruntzig ne connaîtra malheureusement pas cette ère nouvelle puisqu'il se tue avec son avion privé en 1985, année noire qui verra en outre la disparition des pionniers Sones, Judkins et Dotter.

Julio Palmaz (radiologue argentin) est l'inventeur du deuxième stent arrivé sur le marché. Avec Richard Schatz (cardiologue américain) il fabrique le Palmaz-Schatz, stent expansible serti sur un ballon. Le premier Palmaz-Schatz sera posé par Eduardo Sousa à Sao Paulo en décembre 1987 (Figure 6). Il a fallu presque dix ans pour que cette idée, *a priori* aberrante, d'insérer une structure métallique rigide dans une artère coronaire souple, et perpétuellement en mouvement, apporte une réelle valeur ajoutée dans la pratique de l'angioplastie coronaire, et remplace progressivement l'angioplastie au ballon seul, faisant du stent coronaire la **deuxième révolution** dans l'histoire de l'angioplastie coronaire. De multiples firmes vont développer de nombreux stents au design parfois très différent (Figure 7).

Figure 6 : Image illustrant le Palmaz-schatz stent placé sur un ballonnet

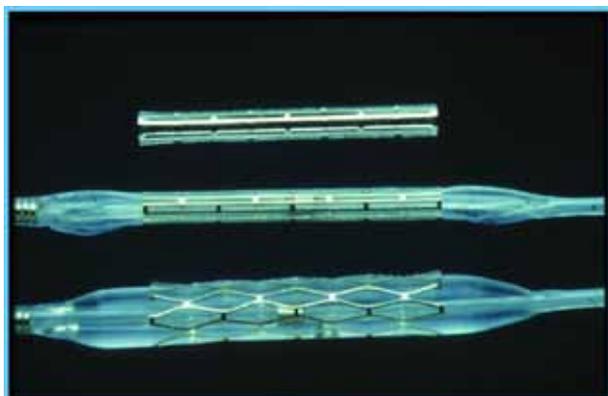
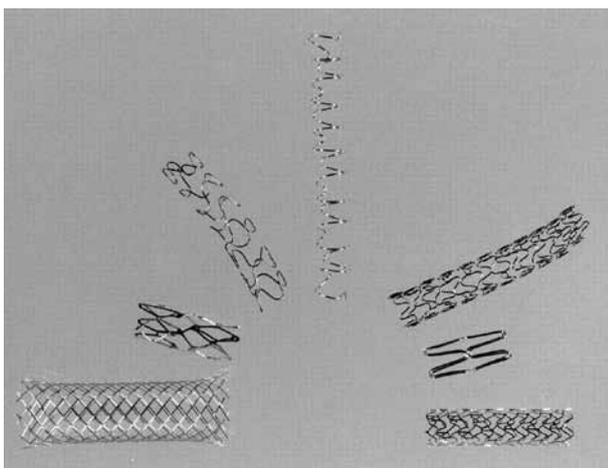


Figure 7 : Exemple de 7 types de stents métalliques disponibles et utilisés dans les années 1990



Bien sûr le stent apporte un étayage immédiat, mais on découvre rapidement ses limites. D'une part, sa présence induit un risque de thrombose élevé. Sur les 17 premiers patients implantés, on observe un taux de thrombose subaiguë de 40% entraînant un taux inacceptable d'infarctus. Les patients étaient donc hospitalisés plus

longtemps pour détecter une thrombose éventuelle et instaurer un traitement anticoagulant agressif, responsable de complications hémorragiques ultérieures notamment au point de ponction fémoral. En cas d'implantation pour occlusion aiguë, qui fut sa première indication, certains centres vont systématiquement opérer de pontage ces patients dans les 24 heures par précaution. D'autre part, on découvre que le stent connaît lui aussi des resténoses.

Dans la recherche de solutions aux problèmes rencontrés avec les stents, deux nouvelles approches vont (lentement) voir le jour. Tout d'abord une optimisation technique dans le choix du diamètre du stent et son parfait déploiement grâce aux techniques d'angiographie quantitative et d'ultrasons intra-coronaires. Ensuite une approche innovante en termes de prévention de la thrombose par l'utilisation des antiagrégants plaquettaires à savoir l'aspirine, plus tard associée à la Ticlopidine (double antiagrégation). C'est à partir de 1999 que l'association clopidogrel-aspirine est devenue le standard utilisé après toute pose de stent.

Les deux études randomisées publiées en 1994, européenne (BENESTENT) et américaine (STRESS), ont clairement démontré que, malgré des complications hémorragiques plus fréquentes et une durée d'hospitalisation prolongée, le stent diminue la resténose par rapport au ballon (mais celle-ci reste quand même élevée comprise entre 15 et 30 %). L'étude DEBATE II publiée en 2000 montre la valeur ajoutée du stent par rapport au ballon. Lorsque l'on obtient un résultat suboptimal au ballon, l'adjonction d'un stent diminue par 2 les événements cardiaques majeurs à un an. C'était attendu. Mais le bénéfice se maintient en présence d'un résultat optimal au ballon. Donc le stent fait toujours mieux que le ballon, quel que soit le résultat obtenu par celui-ci.

Si le stent diminue le taux de re-sténose après ballon, il ne l'a pas supprimée et se pose alors le difficile problème du traitement de la re-sténose intrastent, nouvelle maladie induite par une technologie nouvelle. Les techniques ablatives s'étant montrées décevantes, c'est la brachythérapie (curiethérapie endocoronaire utilisant un rayonnement bêta) qui suscite l'intérêt principal de l'industrie et de la recherche clinique comme traitement des re-sténoses prolifératives intrastent.

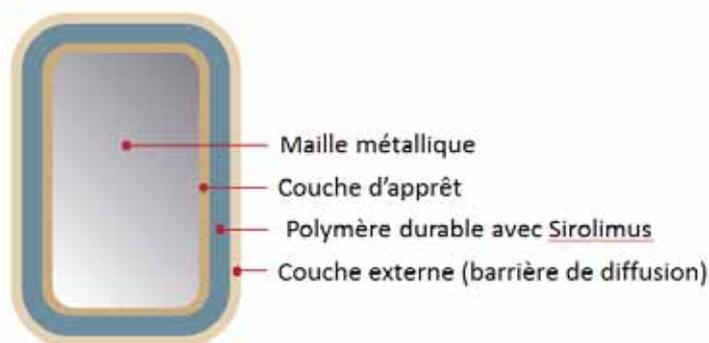
La brachythérapie, technique complexe à mettre en œuvre, notamment sur le plan de la radioprotection sans parler de son coût élevé, a été abandonnée avec l'avènement du stent actif, considéré comme la **troisième révolution** dans l'histoire de l'angioplastie coronaire.

LE STENT ACTIF

D'une plateforme inerte, on va passer à une plateforme couverte d'un polymère libérant une drogue active (sirolimus et paclitaxel) pour lutter contre la re-sténose en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses en regard de la prothèse. Plutôt que de "stent actif" on devrait

parler d'endoprothèses à libération d'agents pharmacologiques (*drug eluting stent* en anglais). Le premier stent actif (Cypher[®] délivrant du sirolimus - Cordis) est posé par Eduardo Sousa à Sao Paulo en décembre 1999 (Figure 8). L'étude RAVEL publiée en 2002 fait entrevoir le rêve d'éradiquer la re-sténose avec le Cypher[®]. En effet, même s'il s'agit de lésions très sélectionnées, le taux de 26 % de re-sténose observé avec un stent métallique est réduit à 0 % avec ce stent actif. Ce chiffre magique (mais improbable en médecine) observé dans une série limitée de 50 patients explique une courte période d'euphorie qui fait exploser le nombre d'implantations de stents actifs essentiellement aux USA, leur prix prohibitif tempérant l'enthousiasme des européens.

Figure 8 : Image illustrant schématiquement une coupe transversale d'une maille du stent actif Cypher[®]



Cependant, six ans après le début de l'utilisation clinique du stent actif se pose un nouveau problème, celui du risque de thrombose tardive, complication rare mais grevée d'une mortalité élevée, que l'on attribue à un retard d'endothélialisation de ce type de stent (logiquement induit par la drogue antiproliférative) associé à un effet pro-inflammatoire du polymère à quoi s'ajoute une double antiagrégation plaquettaire sans doute trop limitée dans le temps. Après des débats passionnés entre pro et contra, le respect des recommandations, un perfectionnisme dans l'implantation (arrivée de la post-dilatation), l'extension de la double antiagrégation, la réévaluation rigoureuse des études et les nouvelles générations de stents actifs vont désamorcer la polémique. La deuxième génération de stent actif est caractérisée par une réduction de l'épaisseur des mailles de la plateforme et du polymère durable (permettant la fixation de la drogue), et une meilleure biocompatibilité de la drogue active (everolimus, zotarolimus). La troisième génération innove radicalement

en utilisant un polymère biodégradable. On va ainsi avoir les avantages du stent actif à court terme (taux de re-sténose < 5%), puis les avantages du stent nu à moyen et long terme (pas de thrombose tardive). Des concepts de niche mais innovants se développent parallèlement sans convaincre d'une supériorité jusqu'à présent. Citons la suppression du polymère, la drogue étant contenue dans des micropores ou dans des réservoirs à la surface du stent (Nevo-Cordis). D'autres développent un nouveau revêtement couvert d'anticorps anti-CD34 captant les cellules endothéliales circulantes (Combo-Orbus Neich), visant à accélérer l'endothélialisation et donc diminuer le risque de thrombose de stent. On va parler de stent bioactif.

LE FUTUR : LE STENT BIO-RÉSORBABLE

Le fait d'utiliser un implant permanent (stent métallique) pour traiter une lésion sténosante rendue somme toute temporaire grâce aux drogues antiprolifératives suscite l'idée de créer un implant temporaire. L'idée est donc celle d'un stent bio-résorbable qui disparaîtra une fois le processus de cicatrisation terminé. On va utiliser des polymères (essentiellement l'acide poly L-lactique) et certains alliages bio-résorbables. Le pionnier en la matière fut Igaki Tamai dont le premier prototype (stent non actif c'est-à-dire sans drogue) implanté chez l'homme a un recul de plus de 10 ans. Malgré la complexité de mise en place et son taux élevé de récives qui limitera sa commercialisation, il valida le concept. On s'est donc orienté logiquement vers un stent bio-résorbable actif à libération de drogue (éverolimus) avec polymère biodégradable, à savoir l'Absorb BVS (Abbott) dont les premières études très encourageantes sont publiées en 2010. Certains parlent déjà de la **4^{ème} révolution** dans l'histoire de l'angioplastie coronaire. Cependant les résultats de l'étude ABSORB II qui va comparer deux endoprothèses à libération de la même drogue active, l'une permanente et l'autre résorbable ne montre pas de supériorité du stent bio-résorbable en termes d'évènements cardiovasculaires mais surtout un taux de thromboses subaiguës et tardives plus élevé. La méta-analyse publiée dans le *Lancet* de juillet 2017 confirme ces données décevantes. L'adage qui veut que chaque progrès technologique amène un nouvel écueil imprévu se confirme une fois encore. Le second stent bio-résorbable qui vient d'être mis sur le marché est en Magnesium (Magmaris[®] - Biotronik) et les études cliniques sont en cours. La place de ce type stent en pratique clinique n'est donc pas encore clarifiée d'autant que de nombreux modèles sont en phase pré-clinique, et il est certainement prématuré de parler de révolution.

Mais laissons à la recherche le temps d'avancer encore...

CONCLUSION

L'angioplastie coronaire a révolutionné le traitement de la maladie coronaire et ses progrès continus au cours de quatre décennies expliquent que la part de l'angioplastie

dans les interventions de revascularisation myocardique atteint actuellement près de 80 %, la chirurgie de pontage se limitant à 20% environ.

Ces progrès ne tiennent pas uniquement aux progrès techniques rappelés plus haut. La compréhension du rôle de la coagulation et des plaquettes sanguines a modifié l'environnement pharmacologique grâce au traitement antiagrégant plaquettaire prolongé et significativement réduit le risque thrombotique.

Si l'on veut résumer 40 ans d'angioplastie coronaire, on peut distinguer trois périodes. La première décennie a été celle du ballon qui a permis de positionner l'angioplastie comme une alternative crédible au pontage coronaire. Le

stent est ensuite apparu. Il a fallu une deuxième décennie pour que son utilisation sécurise l'angioplastie à court terme. Une troisième décennie a été nécessaire pour modifier sa structure, ce qui a amélioré son efficacité à long terme, permettant à l'angioplastie de devenir le traitement de référence des coronaropathies.

Enfin, les avancées en angioplastie coronaire ont ouvert de larges voies vers le traitement endovasculaire de multiples pathologies comme les pathologies vasculaires périphériques, certaines valvulopathies, les shunts intracardiaques, sans parler de la rythmologie avec les ablations ou l'implantation de pace maker miniaturisés.

RÉFÉRENCES

1. The History of Coronary Angioplasty by Philippe Gaspard, 207 pages, Europa digital Publishing, PCR Editions 2017.

CORRESPONDANCE

Pr. JEAN RENKIN

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
jean.renkin@uclouvain.be

PUB 7