

**EVALUATION**

**DES DISPOSITIFS DE CURIETHERAPIE**

**ENDOCORONAIRE**

**novembre 2001**

---

## **GROUPE DE TRAVAIL**

---

M. Gilbert Boisserie, radiothérapie, Paris  
Dr Jeanne Alibelli-Chemarin, médecine nucléaire, Toulouse  
Pr Alain Castaigne, cardiologie, Créteil  
Dr Michel Cucherat, méthodologie, Lyon  
Pr Nicolas Danchin, cardiologie, Paris  
Pr Olivier Goëau-Brissonnière, chirurgie vasculaire, Boulogne Billancourt  
Pr Roland Itti, médecine nucléaire, Lyon  
Pr Jean-Marc Lablanche, cardiologie, Lille  
M. Jean-Louis Lefaix, CEA, Bruyeres le Chatel  
Pr Jean-Jacques Mazon, radiothérapie, Paris  
Pr Jacques Puel, cardiologie, Toulouse

Avec la participation de :

M. Pierre Botreau-Roussel, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, Paris  
M. Jean-Pierre Vidal, Office de protection contre les rayonnements ionisants, Le Vésinet  
Mme Claudine Combe, Commission interministérielle des radioéléments artificiels, Fontenay aux Roses  
Mme Pascale Ventadour, Commission interministérielle des radioéléments artificiels, Fontenay aux Roses  
Mme Isabelle Mehl Auget, Direction générale de la santé, Paris

Ce rapport a été rédigé par l'Unité Evaluation (Catherine Raveau-Landon,) de l'afssaps et soumis au groupe de travail.

# **CURIETHERAPIE ENDOCORONAIRE**

## **Analyse des données – Réunion du 1<sup>er</sup> mars 2001**

---

### **TABLE DES MATIERES**

---

#### **1. IRRADIATION BETA**

1.1. FABRICANT NOVOSTE : Système Bêta-cath	Page 5
1.1. 1- Situation réglementaire	Page 5
1.1. 2 - Synthèse des données précliniques	Page 5
1.1. 3 - Synthèse des données cliniques	Page 5
1.1.3.1 - Les études terminées	Page 5 - 6
1.1. 3.2 - Les études en cours	Page 10
1.2. FABRICANT GUIDANT : Dispositif Galileo	Page 11
1.2.1 - Situation réglementaire	Page 11
1.2.2 - Synthèse des données précliniques	Page 12
1.2.3 - Synthèse des données cliniques	Page 12
1.3 Point sur la radioprotection : mesures mises en place pour l'utilisation de l'irradiation bêta	Page 15
1.4 Commentaires sur la curiethérapie par le rayonnement bêta	Page 15

#### **2. IRRADIATION GAMMA**

2.1. FABRICANT ETHICON : Dispositif Check Mate	Page 17
2.1.1 Situation réglementaire	Page 17
2.1.2 - Données précliniques fournies	Page 17
2.1.3 - Synthèse des données cliniques	Page 17
2.2 Point sur la radioprotection : : mesures mises en place pour l'utilisation de l'irradiation gamma	Page 21
2.3 Commentaires sur la curiethérapie par le rayonnement gamma	Page 21

# CURIETHERAPIE ENDOCORONAIRE

---

## INTRODUCTION

---

L'athérosclérose des artères coronaires, en diminuant la perfusion myocardique, a une gravité particulièrement importante. Outre le traitement médical ou chirurgical, il est souvent possible d'avoir recours à une technique interventionnelle : l'angioplastie coronaire. Cependant cette technique entraîne une agression vasculaire susceptible d'entraîner elle-même une cascade de réactions avec prolifération tissulaire, constriction vasculaire ("remodelage") et thrombose qui est à l'origine du phénomène de resténose. Cette dernière est la complication majeure de l'angioplastie. La fréquence de survenue de la resténose est de 30-40 % des cas après angioplastie par ballonnet et de 20-30 % après implantation d'endoprothèse.

C'est en prévention de la resténose qu'en association à l'angioplastie est proposée une technique innovante d'irradiation endocoronaire : la curiethérapie endocoronaire.

Il s'agit d'une technique récente (les études cliniques ont débuté en 1996). Actuellement 3 dispositifs porte-source ont le marquage CE : le dispositif bêta-cath, galiléo et check-mate. Les 2 premiers utilisent le rayonnement bêta et le troisième le rayonnement gamma.

Les données fournies par les fabricants de chacun de ces dispositifs sont présentées et analysées dans ce rapport. En préambule, une information est fournie sur la réglementation en matière de radioprotection.

### **La réglementation sur la radioprotection :**

la radioprotection est fondée sur trois principes fondamentaux : justification des expositions, optimisation des doses délivrées et limitation des doses pour les utilisateurs des rayonnements. Dans le cas des utilisations médicales des rayonnements ionisants, les deux premiers principes sont d'application.

Ces principes ont servi de fondement à l'élaboration de la réglementation de radioprotection, en particulier la dernière Directive Euratom n°97/43 du 30 juin 1997 relative à la protection des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales, en cours de transposition en droit français.

C'est ainsi que ce texte impose une justification a priori des expositions médicales en demandant que soit établi «un avantage net suffisant par rapport au préjudice éventuel qu'une exposition pourrait provoquer, en tenant compte de l'efficacité ainsi que des avantages et des risques d'autres techniques disponibles ayant le même objectif mais n'impliquant aucune exposition ou une exposition moindre à des rayonnements ionisants» (article 3). En outre, ce même article précise également que «tout nouveau type de pratique impliquant des expositions à des fins médicales est justifié avant d'être généralement adopté» et que «si une exposition ne peut pas être justifiée, elle devrait être interdite».

La Directive fixe également des obligations dans le domaine de l'optimisation des doses en demandant que (article 4) «pour toutes expositions de personnes à des fins radiothérapeutiques (...), les expositions des volumes cibles sont programmées cas par cas, en tenant compte du fait que les doses pour les volumes et tissus autres que ceux de la cible sont maintenues au niveau le plus faible raisonnablement possible et doivent être conformes aux fins radiothérapeutiques de l'exposition».

---

## **1. IRRADIATION BETA**

---

### **1.1 FABRICANT NOVOSTE : Système bêta-cath**

Source radioactive : Strontium 90/ Yttrium 90 (irradiation bêta).

#### **1.1. 1 - Situation réglementaire**

Le marquage CE, octroyé par l'organisme notifié 0123 en date du 21 08 1998 a autorisé l'utilisation du "Delivery catheter and transfer device with source train" dans l'indication "Reduce the incidence of restenosis and is indicated for use as an adjunctive procedure in patients with ischemic heart disease who present with a lesion in a reference vessel of 2.5 – 3.5 mm diameter. "

Parallèlement aux Etats Unis, le « premarketing approval » ("PMA ") a été obtenu le 03 11 00 avec l'indication suivante : "resténose intrastent pour des vaisseaux de 2.7 à 4 mm de diamètre avec des lésions discrètes traitées par ballonnet de 20 mm. ". La FDA, outre la demande habituelle de données complémentaires, attend des données de suivi à 5 ans de l'étude Start, tout particulièrement pour les patients ayant une resténose sur site, et également de nouvelles données sur le nombre d'échecs et de dysfonctionnements.

#### **1.1. 2 - Synthèse des données précliniques**

Le dossier est constitué des travaux et publications de R. Waksman utilisant un protocole d'irradiation gamma avec l'Ir192 et bêta avec le Sr/Y90 sur le modèle « coronaires de porc ».

##### ***Commentaires sur les études :***

*- la durée de suivi dans ces travaux est de 14/28 jours, cette durée est trop courte pour objectiver l'éventuelle radiotoxicité vasculaire tardive . L'expérimentation ainsi menée peut répondre aux questions relatives à l'inhibition de prolifération cellulaire immédiate mais ces lésions immédiates ne sont pas forcément prédictives d'une fibro-atrophie vasculaire tardive.*

*- Les animaux utilisés sont très immatures, en pleine phase de croissance et en excellent état physiologique. Les expériences réalisées sur des porcs très juvéniles ne sont en aucun cas représentatives de ce qui peut survenir chez le patient coronarien. Le porc est un animal privilégié compte tenu de l'analogie des diamètres des vaisseaux toutefois il aurait été nécessaire de réaliser les travaux sur des porcs ou miniporcs adultes, voire même vieux adultes avec des lésions coronariennes préalablement induites.*

#### **1.1. 3 - Synthèse des données cliniques**

##### **1.1. 3.1 les études terminées**

##### **L'étude BERT**

La première étude menée en 1996-1997 était destinée à tester la faisabilité de cette technique innovante. Il s'agit de l'étude BERT dont l'objectif était également d'évaluer le taux de resténose à distance et de le comparer à un groupe de patients d'une autre étude : la «lovastatin restenosis trial».

Les 85 patients sélectionnés avaient eu une angioplastie en raison d'une sténose. Il s'agit d'une étude ouverte, non comparative avec une randomisation pour le choix de la dose d'irradiation: 12-14 –16 Gy.

Le suivi angiographique des patients a été de 6 mois.

On a observé un taux de resténose de 14% contre 43% dans le groupe Lovastatine. Le taux de revascularisation tardive est de 9%.

### **L'étude START**

Cette étude a été menée chez des patients ayant au niveau coronarien une resténose intrastent et ayant eu une revascularisation réussie.

Il s'agit d'un essai prospectif, randomisé, comparant en triple aveugle la curiethérapie au placebo.

La dose d'irradiation a été adaptée en fonction du diamètre artériel.

Le traitement anti-agrégant plaquettaire a été initialement institué pour 14 jours. A partir de novembre 1998, pour les patients ayant un nouveau stent, la durée de ce traitement a été portée à 60 jours puis, à partir d'avril 1999, à au moins 90 jours.

Les critères retenus étaient le nombre d'événements cliniques (décès, pontage, infarctus), le taux de revascularisation et d'anévrismes à 8 mois, 1et 2 ans.

Un sous-groupe de 100 patients a eu par ailleurs une échographie endovasculaire afin d'étudier la prolifération cellulaire.

Les principaux résultats figurent sur le tableau ci-dessous :

**Patient Flow and Major Clinical complications All Patients Treated and Randomized (N=476)**

<b>Sr-90 (N = 244 Patients)</b>		
<b>In-Hospital Complications</b>	<b>Number</b>	<b>%</b>
Any MACE (Death, MI, Emergent CABG, TVR)	6	2,5
Death	0	0,0
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	4	1,6
Q Wave MI	0	0,0
Non-Q Wave MI	4	1,6
Emergent CABG	1	0,4
Target Lesion Revascularization	2	0,8
TL-CABG	1	0,4
TL-PTCA	1	0,4
Target Vessel Revascularization not involving the TL	0	0,0
TV-CABG	0	0,0
TV-PTCA	0	0,0
Target Vessel Revascularization	2	0,8
TV-CABG	1	0,4
TV-PTCA	1	0,4
Stent Thrombosis	0	0,0
Abrupt Closure	0	0,0
Subacute Closure	0	0,0
Bleeding Complications	4	1,6
Vascular Complications	3	1,2
CVA	0	0,0

<b>Placebo (N = 232 Patients)</b>		
<b>In-Hospital Complications</b>	<b>Number</b>	<b>%</b>
Any MACE (Death, MI, Emergent CABG, TVR)	5	2,2
Death	0	0,0
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	4	1,7
Q Wave MI	0	0,0
Non-Q Wave MI	4	1,7
Emergent CABG	0	0,0
Target Lesion Revascularization	1	0,4
TL-CABG	0	0,0
TL-PTCA	1	0,4
Target Vessel Revascularization not involving the TL	0	0,0
TV-CABG	0	0,0
TV-PTCA	0	0,0
Target Vessel Revascularization	1	0,4
TV-CABG	0	0,0
TV-PTCA	1	0,4
Stent Thrombosis (to 30 days)	1	0,4
Abrupt Closure	1	0,4
Subacute Closure	1	0,4
Bleeding Complications	4	1,7
Vascular Complications	2	0,9
CVA	0	0,0

<b>Out-of-Hospital Complications (to 240 days)</b>		
	<b>Number</b>	<b>%</b>
Any MACE (Death, MI, Emergent CABG, TVR)	39	16,0
Death	3	1,2
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	0	0,0
Q Wave MI	0	0,0
Non-Q Wave MI	0	0,0
Emergent CABG	0	0,0
Target Lesion Revascularization	30	12,3
TL-CABG	19	7,8
TL-PTCA	11	4,5
Target Vessel Revascularization not involving the TL	11	4,5
TV-CABG	2	0,8
TV-PTCA	9	3,7
Target Vessel Revascularization	37	15,2
TV-CABG	20	8,2
TV-PTCA	18	7,4
Stent Thrombosis (to 30 days)	0	0,0
Site Thrombosis (Days 31-240)	0	0,0
Abrupt Closure	0	0,0
Subacute Closure	0	0,0
Bleeding Complications	0	0,0
Vascular Complications	1	0,4
CVA	1	0,4

<b>Out-of-Hospital Complications (to 240 days)</b>		
	<b>Number</b>	<b>%</b>
Any MACE (Death, MI, Emergent CABG, TVR)	56	24,1
Death	1	0,4
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	3	1,3
Q Wave MI	0	0,0
Non-Q Wave MI	3	1,3
Emergent CABG	0	0,0
Target Lesion Revascularization	51	22,0
TL-CABG	24	10,3
TL-PTCA	29	12,5
Target Vessel Revascularization not involving the TL	15	6,5
TV-CABG	2	0,9
TV-PTCA	13	5,6
Target Vessel Revascularization	55	23,7
TV-CABG	24	10,3
TV-PTCA	33	14,2
Stent Thrombosis (to 30 days)	0	0,0
Site Thrombosis (Days 31-240)	0	0,0
Abrupt Closure	0	0,0
Subacute Closure	0	0,0
Bleeding Complications	0	0,0
Vascular Complications	1	0,4
CVA	1	0,4

**Sr-90**  
Clinical Follow-up  
223 of 244 (91,4 %) from 210 days forward  
Angiographic Follow-up :  
198 of 238 (83,2 %) at 240 days

**Placebo**  
Clinical Follow-up :  
205 of 232 (88,4 %) from 210 days forward  
Angiographic Follow-up :  
188 of 232 (81,0 %) at 240 days

En prenant en compte le critère combiné, l'effet du traitement est significatif. Le taux de revascularisation est significativement réduit, la différence sur les événements cliniques n'est pas significative mais montre une tendance inverse avec un nombre de décès légèrement plus élevé dans groupe de l'irradiation, le taux d'infarctus est toutefois plus élevé sous placebo.

***Commentaires sur l'étude :***

*le taux de perdus de vue est de 8 % à 7 mois, ceci limite la validité interne de l'étude*

**L'étude START 40**

Cette étude a recruté une population similaire à la précédente. La longueur de la source d'irradiation était plus grande dans cet essai (40 mm alors qu'elle était de 30 mm dans la précédente) ainsi la zone irradiée a été de plus de 5 mm à chaque extrémité.

Il s'agit d'une étude d'observation (registre prospectif), la comparaison au groupe placebo de Start est une comparaison historique.

Les principaux résultats figurent sur le tableau ci-dessous :

**Patient Flow and Major Clinical complications All Patients Treated****START 40/20  
(N = 207 Patients)**

In-Hospital Complications	Number	%
Any MACE (Death, MI, Emergent CABG, TVR)	4	1,9
Death	1	0,5
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	3	1,4
Q Wave MI	0	0,0
Non-Q Wave MI	3	1,4
Emergent CABG	0	0,0
Target Lesion Revascularization	0	0,0
TL-CABG	0	0,0
TL-PTCA	0	0,0
Target Vessel Revascularization not involving the TL	0	0,0
TV-CABG	0	0,0
TV-PTCA	0	0,0
Target Vessel Revascularization	0	0,0
TV-CABG	0	0,0
TV-PTCA	0	0,0
Stent Thrombosis	0	0,0
Abrupt Closure	0	0,0
Subacute Closure	0	0,0
Bleeding Complications	7	3,4
Vascular Complications	2	1,0
CVA	1	0,5

**START Placebo  
(N = 232 Patients)**

In-Hospital Complications	Number	%
Any MACE (Death, MI, Emergent CABG, TVR)	5	2,2
Death	0	0,0
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	4	1,7
Q Wave MI	0	0,0
Non-Q Wave MI	4	1,7
Emergent CABG	0	0,0
Target Lesion Revascularization	1	0,4
TL-CABG	0	0,0
TL-PTCA	1	0,4
Target Vessel Revascularization not involving the TL	0	0,0
TV-CABG	0	0,0
TV-PTCA	0	0,0
Target Vessel Revascularization	1	0,4
TV-CABG	0	0,0
TV-PTCA	1	0,4
Stent Thrombosis (to 30 days)	1	0,4
Abrupt Closure	1	0,4
Subacute Closure	1	0,4
Bleeding Complications	4	1,7
Vascular Complications	2	0,9
CVA	0	0,0

Out-of-Hospital Complications (to 240 days)	Number	%
Any MACE (Death, MI, Emergent CABG, TVR)	37	17,9
Death	4	1,9
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	6	2,9
Q Wave MI	3	1,4
Non-Q Wave MI	3	1,4
Emergent CABG	0	0,0
Target Lesion Revascularization	23	11,1
TL-CABG	14	6,8
TL-PTCA	11	5,3
Target Vessel Revascularization not involving the TL	17	8,2
TV-CABG	3	1,4
TV-PTCA	14	6,8
Target Vessel Revascularization	33	15,9
TV-CABG	16	7,7
TV-PTCA	19	9,2
Stent Thrombosis (to 30 days)	0	0,0
Site Thrombosis (Days 31-240)	2	1,0
Abrupt Closure	0	0,0
Subacute Closure	0	0,0
Bleeding Complications	0	0,0
Vascular Complications	0	0,0
CVA	1	0,5

Out-of-Hospital Complications (to 240 days)	Number	%
Any MACE (Death, MI, Emergent CABG, TVR)	56	24,1
Death	1	0,4
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	3	1,3
Q Wave MI	0	0,0
Non-Q Wave MI	3	1,3
Emergent CABG	0	0,0
Target Lesion Revascularization	51	22,0
TL-CABG	24	10,3
TL-PTCA	29	12,5
Target Vessel Revascularization not involving the TL	15	6,5
TV-CABG	2	0,9
TV-PTCA	13	5,6
Target Vessel Revascularization	55	23,7
TV-CABG	24	10,3
TV-PTCA	33	14,2
Stent Thrombosis (to 30 days)	0	0,0
Site Thrombosis (Days 31-240)	0	0,0
Abrupt Closure	0	0,0
Subacute Closure	0	0,0
Bleeding Complications	0	0,0
Vascular Complications	1	0,4
CVA	1	0,4

**START 40/20**

Clinical Follow-up

194 of 207 (93,7 %) from 210 days forward

Angiographic Follow-up :

150 of 203 (73,9 %) at 240 days

**START Placebo**

Clinical Follow-up :

205 of 232 (88,4 %) from 210 days forward

Angiographic Follow-up :

188 of 232 (81,0 %) at 240 days

**Commentaire sur l'étude :**

*Les résultats de la comparaison historique ne permettent pas de documenter le rapport bénéfique/risque.*

Une étude sur l'utilisation "compassionnelle" de la brachythérapie chez des patients ayant une insuffisance coronaire sévère a été menée.

Les données détaillées de cet essai ne sont pas fournies.

**1.1. 3.2 Les études en cours****Le registre BRIE**

Ce registre est destiné à évaluer la tolérance et les performances du dispositif chez des patients ayant jusqu'à 2 lésions, de novo ou de resténose sur des artères coronaires natives. La dosimétrie a été adaptée en fonction du diamètre de l'artère (14 Gy pour un diamètre <3.35 mm et 18 Gy pour un diamètre >3.35 mm). Tous les patients ont eu un contrôle angiographique à 6 mois et un suivi clinique jusqu'à 12 mois.

Le recueil des données a été mené en ouvert. Le traitement anti-agrégant plaquettaire a été institué pour une durée de 2 à 4 semaines pour les patients traités avant 1999 et d'au moins 8 semaines pour les autres.

Le critère principal était au plan clinique le MACE ( Major Adverse Cardiac Events : événements cardiovasculaires indésirables sérieux) à 6 mois et au plan angiographique le taux de resténose à 6 mois. Ces données ont également été recueillies à 1 an.

Les résultats sont préliminaires et sont analysés chez 149 patients. Ils figurent sur le tableau ci-dessous :

**BRIE-ranking scale**

	Up to 31 days		Up to 6 months		Up to 365 days	
	N	%	N	%	N	%
Death	0	0,0	3	2.0	3	2,0
MI	7	4,7	14	9.4	15	10,1
-q MI	3	2,0	8	5.4	8	5,4
-non q MI	4	2,7	6	4.0	7	4,7
CABG	0	0,0	2	1.3	3	2,0
re-PTCA	0	0,0	23	15.4	30	20,1
No MACE	142	95,3	107	71.8	98	65,8

**Commentaires :**

*de ces données préliminaires, il ressort :*

- *un nombre élevé de complications avec en particulier un effet de bord, toutefois, ce taux diminue nettement, pour chaque centre, conjointement avec l'augmentation du nombre de procédures effectuées,*
- *un résultat satisfaisant au niveau de la lésion irradiée*

## L'étude : «BETA CATH SYSTEM TRIAL»

L'étude prospective en double aveugle versus placebo a été mise en place dans la prévention de la resténose de lésions de novo ou de resténoses après angioplastie au ballonnet. L'étude est menée en double aveugle contre placebo. Le critère de jugement était mesuré à 8 mois, les patients seront suivis jusqu'à 2 ans après la procédure.

Les données de morbi-mortalité chez 1670 patients devant avoir une angioplastie avec ou sans stent, en association avec un traitement antiagrégant court ou d'au moins 2-3 mois, seront ainsi recueillies.

Les résultats ne sont fournis que sous la forme d'un résumé rédigé par le fabricant, ces éléments succincts ne permettent pas d'évaluer cet essai.

## **Le registre RENO**

Ce registre européen porte sur l'ensemble des événements cliniques indésirables et le taux de resténose angiographique chez des patients ayant une irradiation d'une lésion sur une ou plusieurs artères natives (3 maximum) dans la prévention de la resténose.

Le critère principal retenu est le taux de succès sans événements MACE dans les 6 mois suivant la procédure, le critère secondaire est le taux de succès clinique et angiographique à la sortie de l'hôpital.

Entre avril 1999 et septembre 2000, 1098 patients ont été traités.

Les données ne sont fournies que sous la forme d'un résumé rédigé par le fabricant et de tableaux qui ont accompagné une présentation orale, ces éléments succincts ne permettent pas d'évaluer ce registre.

## **1.2. FABRICANT GUIDANT : Dispositif Galileo**

La source est le phosphore 32 responsable d'une irradiation bêta

### **1.2. 1 - situation réglementaire**

Le marquage CE a été octroyé par l'organisme notifié 0086 en date du 07.02.2000

Le "Radioactive source delivery units and Radioactive source wires" a obtenu l'autorisation pour l'indication : prévention de la resténose après dilatation réussie par ballon ou implantation de stent «symptomatic ischemic heart disease due to discrete de novo or restenotic native coronary artery lesions with a reference lumen diameter ranging from 2.4 to 3.7 mm. These patients shall have undergone a successful, elective, single-vessel percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or PTCA with stent prior to use of the system.»

Parmi les contre-indications, on note : pontage veineux ou mammaire interne.

Parallèlement le dossier évalué par la FDA a donné lieu à l'octroi du « pre market Approval » en date du 2 novembre 2001.

### **1.2. 2 - Synthèse des données précliniques**

Les données expérimentales sont issues de l'étude de 76 porcs domestiques. La durée du suivi a été de 28 jours et les doses d'irradiation de 12 à 63 Gy /0.5 mm dans la paroi vasculaire.

#### ***Commentaires sur l'expérimentation animale :***

*Il existe des imprécisions concernant l'âge et le poids des animaux. La durée trop courte des études ne permet pas de rechercher une éventuelle radiotoxicité vasculaire tardive aux fortes doses.*

*Il a été observé des traces de fibrose et de dépôt de fibrine dans l'adventice des vaisseaux irradiés et sous fortes doses (63 Gy) des traces d'hémorragie dans la média et l'adventice.*

### **1.2. 3 – Synthèse des données cliniques**

#### **L'étude PREVENT**

L'étude a été menée chez des patients ayant des lésions coronaires de novo ou une resténose, avec ou sans stent. Elle a permis de comparer en double aveugle au placebo 3 doses d'irradiation : 16 Gy, 20 Gy, 24 Gy

Un ensemble de 108 patients a été randomisé : 83 dans le groupe irradié et 25 dans le groupe contrôle. Un traitement antiagrégant était associé avec aspirine et ticlopidine pendant respectivement 3 mois et 1 an chacun, éventuellement en association à un traitement anticoagulant. Les 2 critères d'évaluation étaient le critère MACE durant le séjour hospitalier et à 6 mois. La période de suivi a été de 2 ans.

Les critères MACE étaient décès, infarctus, revascularisation à la période aiguë et à 6 mois et à 1 an.

Les principaux résultats sont fournis toutes doses confondues, ils figurent sur le tableau ci-dessous :

**Major Adverse Events Through One Year****Non-Hierarchical Complications**

	RADIOTHERAPY (N=83)		CONTROL (N=25)		Relative Risk (95 % C.I.)		Difference (95 % C.I.)	
Death	2,4%	(2/83)	0,0%	(0/25)	n/a	(n/a, n/a)	2,4%	(-0,9 % / 5,7 %)
Myocardial Infarction (Q or nonQ)	9,6%	(8/83)	4,0%	(1/25)	2,41	(0,32 - 18,4)	5,6%	(-4,3 % / 15,6 %)
Q-wave MI	2,4%	(2/83)	0,0%	(0/25)	n/a	(n/a, n/a)	2,4%	(- 0,9 % / 5,7 %)
Non Q-wave MI	7,2%	(6/83)	4,0%	(1/25)	1,81	(0,23 - 14,3)	3,2%	(- 6,3 % / 12, 7%)
TSR for target site restenosis	6,0%	(5/83)	24,0%	(6/25)	0,25	(0,08 - 0,75)	-18,0%	(-35,5 % / -0,5 %)
CABG	1,2%	(1/83)	4,0%	(1/25)	0,30	(0,02 - 4,64)	-2,8%	(- 10,8 % / 5,2 %)
PTCA	4,8%	(4/83)	20,0%	(4/25)	0,24	(0,07 - 0,83)	-15,2%	(- 31,2 % / 1,2 %)
TVR for expanded definition target site restenosis	20,5%	(17/83)	32,0%	(8/25)	0,64	(0,31 - 1,30)	-11,5%	(-31,8 % / 8,7 %)
CABG	3,6%	(3/83)	8,0%	(2/25)	0,45	(0,08 - 2,55)	-4,4%	(-15,8 % / 7,0 %)
PTCA	16,9%	(14/83)	24,0%	(6/25)	0,70	(0,30 - 1,64)	-7,1%	(-25,7 % / 11,4 %)
TVR for any restenosis	24,1%	(20/83)	32,0%	(8/25)	0,75	(0,38 - 1,50)	-7,9%	(- 28,4 % / 12,6 %)
CABG	6,0%	(5/83)	8,0%	(2/25)	0,75	(0,16 - 3,65)	-2,0%	(-13,8 % / 9,8 %)
PTCA	18,1%	(15/83)	24,0%	(6/25)	0,75	(0,33 - 1,73)	-5,9%	(-24,6 % / 12,7 %)
Bleeding complications	1,2%	(1/83)	4,0%	(1/25)	0,30	(0,02 - 4,64)	-2,8%	(-10,8 % / 5,2 %)
Vascular complications, local	0,0%	(0/83)	0,0%	(0/25)	n/a	(n/a - n/a)	0,0%	(0,0 % / 0,0 %)
Vascular complications, other	1,2%	(1/83)	0,0%	(0/25)	n/a	(n/a - n/a)	1,2%	(-1,1 % / 3,6 %)

Relative risk = Radiotherapy / Control

SE =  $\sqrt{(1-p1)/n1 + (1-p2)/n2}$  CI =  $RR \exp(\pm 1,96 \cdot SE)$ 

Difference = Radiotherapy - Control

SE =  $\sqrt{p1 \cdot q1/n1 + p2 \cdot q2/n2}$  CI =  $Diff \pm 1,96 \cdot SE$ 

p values calculated using Fischer exact two tailed test

Seuls 85 patients ont terminé le suivi à 1 an.

***Commentaires sur l'étude :***

*Au plan méthodologique, le choix de 2 critères principaux de sécurité est inhabituel et critiquable, en effet le critère MACE est mesuré 2 fois : durant le séjour hospitalier et à 6 mois, ceci modifie le risque alpha et peut laisser la possibilité de choix post hoc. Par ailleurs le taux de données manquantes à 1 an de 21 % est anormalement élevé, ce taux élevé est lié à l'inclusion plus tardive de patients additionnels. Des analyses intermédiaires semblent avoir été faites sans protection au plan statistique.*

*Concernant les résultats, les données purement vasculaires sont favorables à l'irradiation avec une réduction nette de la resténose à l'opposé les événements cliniques sont clairement défavorables avec un plus fort taux de décès et d'infarctus dans le groupe irradié. Dans le critère combiné choisi, les composantes robustes ont un faible poids, ce critère reflète principalement l'effet sur la revascularisation. Le résultat non significatif obtenu sur le critère de sécurité, outre le problème lié à la multiplicité des tests, ne permet pas de conclure à l'absence d'augmentation de la fréquence des MACE. Le résultat obtenu ne permet pas d'éliminer la possibilité d'une augmentation de 11,4% en absolu (soit 64% en relatif). L'imprécision existant sur ces résultats ne permet pas de conclure à la sécurité du traitement évalué.*

## L'étude INHIBIT

Cette étude était destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance du dispositif dans la resténose intrastent chez 332 patients comparativement en double aveugle au placebo.

Le critère principal d'efficacité était le taux de resténose angiographique à 9 mois, le critère principal de tolérance : le MACE. Le critère secondaire angiographique à 9 mois était le diamètre minimal de lumière et la perte luminale tardive, pour la tolérance le MACE à 12 et 24 mois. Les résultats principaux figurent sur le tableau ci-dessous :

Critères principaux d'efficacité et de tolérance

	<b>32 P</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>Angiographic (9mth)</b>			
MLD (mm)	1.52	1.38	0.01
% Restenosis Rate	26	52	0.0003
Late Loss (mm)	0.4	0.6	< 0.001
Late Loss Index	0.4	0.6	0.01
<b>Clinical (9 mth)</b>			
% MACE	14	31	0.0002
% Death	3	3	NS
% QWMI	2	2	NS
% TLR	11	29	0.0001
% TVR	20	31	0.033
% late thrombosis	1.8	0.6	NS

Données sur l'infarctus sans onde Q, la thrombose et l'occlusion

	<b>THROMBOSIS</b>		<b>LATE TOTAL OCCLUSION WITHOUT THROMBOSIS</b>		<b>NON-Q WAVE MI</b>	
	Radiated	Control	Radiated	Control	Radiated	Control
Acute (proc to 30 days)	<b>3 (1.8 %)</b>	<b>1 (0.6 %)</b>	-	-	<b>6 (3.6 %)</b>	<b>0</b>
new stent	2	1			3	
MI	3	1			-	
Late (31 to 290 days)	<b>3 (1.8 %)</b>	<b>1 (0.6 %)</b>	<b>4 (2.4%)</b>	<b>1 (0.6 %)</b>	<b>5 (3.0 %)</b>	<b>5 (3.0 %)</b>
new stent	1	1	1	0	3	1
MI	2	1	1	0	-	-
Very late (over 290 days)	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.6 %)</b>	<b>1 (0.6 %)</b>	<b>1 (0.6 %)</b>	<b>0</b>
new stent			0	1	1	
MI			0	0	-	

L'incidence de l'infarctus sans onde Q est significativement plus élevée dans le groupe d'irradiation à la période aiguë, si l'on considère tous les événements aigus ( décès, infarctus et revascularisation) la différence (7 cas dans le groupe d'irradiation et 4 dans le groupe placebo) n'est pas significative.

*Commentaires sur l'étude :*

*Les patients ayant eu des complications cliniques avant le 1<sup>er</sup> mois n'ont pas été inclus dans l'analyse du critère de performance, ceci peut conduire à un biais. La robustesse du résultat vis à vis du biais maximum et les raisons d'exclusion des patients auraient du être documentées*

*Le critère combiné associe les données de morbi-mortalité et des critères vasculaires.*

*Le bénéfice vasculaire est significatif et net sur la population toutefois qui n'est pas la population totale. A l'opposé les critères purement cliniques tendent à montrer une tendance inverse avec un plus grand nombre d'infarctus sans onde Q et un phénomène de thrombose aiguë (au cours du premier mois) et thrombose tardive tendant à être plus marqué dans le groupe irradié.*

### **1.3.- Point sur la radioprotection: Mesures mises en place pour l'utilisation de l'irradiation bêta**

Les mesures de radioprotection ont été mises en place initialement dans le cadre d'investigation clinique puis ultérieurement dans le cadre de l'utilisation en routine :

la curiethérapie endocoronaire est pratiquée en salle de cathétérisme dans certains services de cardiologie, elle doit être obligatoirement réalisée en présence d'un radiothérapeute et d'un radiophysicien (agrée dans le service de radiothérapie), ce dernier a en charge notamment les calculs dosimétriques nécessaires à l'utilisation.

Aucune source radioactive ne peut être stockée dans le service de cardiologie. Les sources sont rapatriées après utilisation dans le service de radiothérapie qui en a la charge. Dans ces conditions, les services de cardiologie et de radiothérapie doivent se trouver sur le même site géographique.

Cependant , si les deux services ne sont pas sur le même lieu, il doit exister sur le site où est implanté le service de cardiologie, un service de médecine nucléaire où sont stockées les sources radioactives utilisées. Le transport des sources entre le lieu de stockage et le service de cardiologie est effectué par le radiophysicien.

Actuellement des autorisations de détention des sources de rayonnement bêta sont délivrées sur demandes par la Direction Générale de la Santé après avis de l'Office de Protection contre les Radiations ionisantes (O.P.R.I.) et de la Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels (C.I.R.E.A.). Les demandes doivent émaner de radiothérapeutes. Jusqu'à ce jour les autorisations ont ainsi été délivrées aux centres français qui ont été investigateurs de l'étude Brie, leur durée de validité est de 3 ans.

Les dispositifs doivent être contrôlés avant leur mise en service.

### **1.4 Commentaires sur l'ensemble des données des dispositifs permettant une bêta irradiation endocoronaire :**

- *l'expérimentation animale est insuffisante et donc peu informative sur les risques encourus avec cette technique. Les limites méthodologiques sont liées au fait que les modèles animaux étudiés sont inappropriés (animaux en période de croissance..), la durée des essais est trop courte et les données sont en nombre limité.*
- *au plan clinique, les essais démontrent le bénéfice vasculaire en terme de diminution de la resténose à 6 –9 mois et en terme de réduction du taux de revascularisation au niveau de la lésion. Pour apprécier les conséquences cliniques de cette thérapeutique innovante, le recul de 6-9 mois paraît relativement court. Les bénéfices de cette technique peuvent être limités par 2 complications : le phénomène de bord et la thrombose tardive.*

*Ce phénomène de bord est responsable d'une resténose aux extrémités de la zone irradiée : il s'agit d'une sténose focale, généralement facile à traiter. Pour limiter ce phénomène des solutions techniques ont été proposées, en particulier une plus grande longueur de la source radioactive par rapport à la lésion. Avec l'utilisation de ces techniques, les études Start 40 et Inhibit tendent à montrer que ce phénomène est moins important dans la zone irradiée que sous placebo.*

*La survenue de thrombose tardive a été plus particulièrement observée chez les patients ayant eu un nouveau stent lors de l'angioplastie. Ce phénomène pourrait être dû au retard de la réendothélialisation des stents qui restent ainsi plus longtemps un point d'appel à la thrombose. L'existence d'une thrombose tardive a été observée dans l'étude Prevent avant que la durée du traitement antiagrégant plaquettaire ne soit prolongée.*

*Ceci justifie la prescription d'un traitement antiagrégant plaquettaire associé (thiénopyridine-aspirine) au long cours, sans qu'il soit possible actuellement de connaître la durée optimale de traitement, par prudence et en attendant des données cliniques complémentaires une durée de 9 mois après angioplastie simple et 12 mois après pose d'un stent doit être préconisée.*

*Deux problèmes majeurs persistent concernant l'incertitude sur le devenir à long terme des lésions irradiées et de la morbidité cardiovasculaire. L'expérimentation animale n'apporte pas d'information sur les données à long terme, le recul clinique dans les études est réduit et cela pour un nombre limité de patients. Les études cliniques montrent une tendance à un accroissement du nombre d'évènements cliniques majeurs au fil du temps. Deux études récentes (1, 2) relatives à l'effet de l'irradiation bêta semblent également montrer que le risque de resténose augmente encore au delà de 6 mois, alors qu'après angioplastie classique le risque de resténose culmine à 6 mois et tend à légèrement diminuer ensuite.*

*En conclusion, si le bénéfice de l'irradiation bêta des artères coronaires sur la réduction du taux de revascularisation est établi, une tendance défavorable en terme de morbi-mortalité cardio-vasculaire (décès, infarctus avec ou sans onde q), peut-être liée au phénomène de thrombose, ne peut être exclue.*

*L'interrogation subsiste par manque de données. Il paraît donc prématuré de maintenir l'autorisation de prescription dans la prévention de la resténose en cas de lésions de novo ou de resténose. En l'état actuel des données, ce traitement doit être réservé aux patients ayant une 2<sup>ème</sup> resténose intrastent, diffuse et proliférative, puisqu'actuellement, pour ces lésions exposant à un risque d'ordre symptomatologique mais aussi vital, seule la curiethérapie peut être proposée en alternative, uniquement pour certains patients, à la chirurgie.*

*Il est proposé que la Société Française de Cardiologie apporte un soutien en proposant le document d'information aux patients, spécifique à la curiethérapie endocoronaire, dans lequel il sera fait mention en particulier de l'incertitude concernant le devenir à long terme.*

*Le groupe souligne l'importance d'une expérience confirmée dans cette technique pour obtenir les meilleurs résultats et il souligne également l'importance de mettre en place de nouvelles études cliniques avec des suivis à long terme des patients.*

*Pour les centres en mesure d'utiliser la curiethérapie endocoronaire, il est souligné la nécessité d'avoir un équipement complémentaire, si besoin avec l'aide des fabricants, en raison de la nécessité de contrôler la dosimétrie soit par la mesure de l'activité soit par la mesure du débit au point de spécification :*

*la mesure de l'activité des sources doit être réalisée avec des chambre-puits, un étalonnage spécifique au type de source et à la nature du rayonnement émis pour les chambre-puits est nécessaire.*

*Au plan pratique, il est nécessaire que les unités de physique qui reçoivent les sources soient équipées de chambre-puits. Par ailleurs le problème de l'étalonnage de ces chambre-puits devra être résolu.*

*La mesure du débit au point de spécification doit pouvoir être réalisable, elle nécessite de disposer du consommable, films dosimétriques, dosimètre LiF, scintillateurs solides, systèmes de mesure et source étalon ou source de cobalt.*

---

## **2. IRRADIATION GAMMA**

---

### **2.1. FABRICANT CORDIS : Dispositif CHECK MATE**

La source est l'Iridium 192, rayonnement gamma.

#### **2.1.1 - Situation réglementaire**

Le marquage CE octroyé par l'organisme notifié : le BSI en date du 21.12.1999 dans l'indication : "traitement de la resténose de l'artère coronaire ou du greffon veineux saphène après revascularisation par angioplastie et/ou stent pour vaisseaux de diamètre entre 2.75 et 4 mm et des lésions de longueur jusqu'à 77 mm".

Dosimétrie : il est prévu une délivrance de Gy 2 mm du centre du cathéter

- La FDA a donné le "PMA" (Premarketing Approval) le 3 11 2000 pour "la resténose intra-stent" d'artères coronaires de diamètre 2.75-4 mm et des lésions jusqu'à 45 mm de long.

Les questions posées concernent :

- le suivi à 5 ans des patients des études Gamma 1, Gamma 2 et Gamma 5.
- les données de Scripps 3 et Wrist plus

#### **2.1.2 - Données précliniques fournies.**

Une expérimentation sur 2 porcs est présentée.

#### **2.1.3 - Synthèse des données cliniques**

##### **L'étude SCRIPPS-1**

Il s'agit d'une étude pilote randomisée en double aveugle contre placebo chez des patients ayant une resténose coronarienne. Les 60 patients inclus ont été suivis pendant 3 ans. Les critères d'efficacité étaient le degré de sténose apprécié par angiographie et échographie coronaire.

Les principaux résultats figurent dans le tableau ci-dessous :

**Patient Flow and Major Clinical Events (to 1080 days)  
All Patients Treated (N=60)**

All Patients N=60			Placebo N = 31		
IRT N = 29			Placebo N = 31		
<b>In-Hospital Complications</b>			<b>In-Hospital Complications</b>		
	Number	%		Number	%
MACE (Death, MI, Emerg CABG, TLR)	0	0,0%	MACE (Death, MI, Emerg CABG, TLR)	0	0,0%
Death	0	0,0%	Death	0	0,0%
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	0	0,0%	Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	0	0,0%
Q Wave MI	0	0,0%	Q Wave MI	0	0,0%
Non-Q Wave MI	0	0,0%	Non-Q Wave MI	0	0,0%
Emergent CABG	0	0,0%	Emergent CABG	0	0,0%
Target Lesion Revascularization	0	0,0%	Target Lesion Revascularization	0	0,0%
TL-CABG	0	0,0%	TL-CABG	0	0,0%
TL-PTCA	0	0,0%	TL-PTCA	0	0,0%
Perforation	0	0,0%	Perforation	0	0,0%
Bleeding Complications	0	0,0%	Bleeding Complications	2	6,5%
Vascular Complications	0	0,0%	Vascular Complications	0	0,0%
CVA	0	0,0%	CVA	0	0,0%
Acute Stent Thrombosis (to 30 days)	0	0,0%	Acute Stent Thrombosis (to 30 days)	0	0,0%
Late Thrombosis	0	0,0%	Late Thrombosis	0	0,0%
Total Occlusion	0	0,0%	Total Occlusion	0	0,0%
<b>Out-of-Hosp. Complications to 1080 day</b>			<b>Out-of-Hosp. Complications to 1080 day</b>		
	Number	%		Number	%
MACE (Death,MI, Emerg CABG,TLR)	10	34,5%	MACE (Death,MI, Emerg CABG,TLR)	14	45,2%
Death	2	6,9%	Death	3	9,7%
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	2	6,9%	Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	3	9,7%
Q Wave MI	0	0,0%	Q Wave MI	1	3,2%
Non-Q Wave MI	2	6,9%	Non-Q Wave MI	2	6,5%
Emergent CABG	0	0,0%	Emergent CABG	0	0,0%
Target Lesion Revascularization	9	31,0%	Target Lesion Revascularization	12	38,7%
TL-CABG	4	13,8%	TL-CABG	1	3,2%
TL-PTCA	8	27,6%	TL-PTCA	11	35,5%
Perforation	0	0,0%	Perforation	0	0,0%
Bleeding Complications	0	0,0%	Bleeding Complications	0	0,0%
Vascular Complications	0	0,0%	Vascular Complications	0	0,0%
CVA	1	3,4%	CVA	1	3,2%
Acute Stent Thrombosis (to 30 days)	1	3,4%	Acute Stent Thrombosis (to 30 days)	0	0,0%
Late Thrombosis	0	0,0%	Late Thrombosis	0	0,0%
Total Occlusion	1	3,60%	Total Occlusion	0	0,0%

Clinical F/U Available :

At 180 days :

27 of 29 (93,1 %)

At 1080 days :

18 of 29 (62,1 %)

Angiographic F/U Available :

At 180 days :

28 of 29 (96,6 %)

At 1080 days :

28 of 29 (96,6 %)

Clinical F/U Available :

At 180 days :

27 of 31 (93,1 %)

At 1080 days :

17 of 31 (62,1 %)

Angiographic F/U Available :

At 180 days :

28 of 31 (96,6 %)

At 1080 days :

28 of 31 (96,6 %)

**Commentaires :**

*Concernant le critère principal, la réduction de la lumière était évaluée par angiographie et ultrasons, la signification statistique n'est obtenue que sur la mesure par ultrasons toutefois on dénombre 40% de données manquantes.*

*Cet essai ne peut donc n'être considéré que comme une étude de faisabilité et ne peut donc être prise en compte pour apprécier l'efficacité..*

**L'étude GAMMA 1 :**

L'étude a été menée dans la resténose intrastent et a comparé en double aveugle l'irradiation intracoronaire au placebo après randomisation. Cette étude a inclu 252 patients, ils ont été suivis pendant 9 mois.

Le critère principal d'efficacité était un critère composite : MACE (décès, infarctus, pontage en urgence , revascularisation ) à 9 mois. Le critère secondaire était le taux de resténose  $\geq 50$  % à 6 mois.

Près de 90% des patients de l'étude ont nécessité la pose d'un nouveau stent.

Les principaux résultats figurent sur le tableau ci-dessous :

<b>Major adverse Events - in-Hospital and Out-of-Hospital (to 270 days)</b>						
<b>All patients treated (N=252)</b>						
<b>Combined (In-and Out-of-Hospital)</b>	<b>IRT (N=131)</b>		<b>Placebo (N=121)</b>		<b>All Randomized (N=252)</b>	
	Number	%	Number	%	Number	%
<b>Complications (to 270 days)</b>						
MACE (Death, MI, Emergent CABG,TLR)	37	28,2%	53	43,8%	90	35,7%
Death	4	3,1%	1	0,8%	5	2,0%
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)	16	12,2%	8	6,6%	24	9,5%
Q Wave MI	7	5,3%	4	3,3%	11	4,4%
Non-Q Wave MI	9	6,9%	4	3,3%	13	5,2%
Emergent CABG	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Target Lesion Revascularization	32	24,4%	51	42,1%	83	32,9%
TL- CABG	13	9,9%	25	20,7%	38	15,1%
TL-PTCA	26	19,8%	33	27,3%	59	23,4%
Perforation	1	0,8%	0	0,0%	1	0,4%
Bleeding Complications	3	2,3%	1	0,8%	4	1,6%
Vascular Complications	4	3,1%	2	1,7%	6	2,4%
Hematologic Dyscrasia	1	0,8%	2	1,7%	3	1,2%
CVA	1	0,8%	3	2,5%	4	1,6%
Acute Stent Thrombosis (to 30 days)	1	0,8%	2	1,7%	3	1,2%
Late Stent thrombosis (Definite and Probable)	8	6,1%	0	0,0%	8	3,2%

**Commentaires :**

*Il existe un taux de 6% de données manquantes à 8 mois pour la mesure du critère principal de jugement ce qui limite la validité interne de l'étude.*

*Il existe un surcroît d'événements graves dans le groupe irradié, ainsi concernant les décès le surcroît est de 5% en absolu soit une augmentation du risque de 33%. L'absence de signification statistique ne signifie pas une absence d'effet.*

**L'étude WRIST**

Cette étude, menée chez des patients ayant une resténose intra-stent, a comparé en double aveugle l'irradiation au placebo, le suivi a été de 6 mois. Les patients du groupe placebo ayant des signes ou symptômes d'ischémie pendant le suivi ont reçu la radiothérapie. Un total de 130 patients ont participé à l'essai dont 30 avaient eu auparavant un pontage.

Le critère principal d'évaluation était un critère composite : MACE (décès cardiaque, infarctus avec onde Q, revascularisation) à 6 mois. Les principaux résultats figurent sur le tableau ci-dessous :

**Patient Flow and Major Clinical Events  
All Randomized Patients Treated (N=130)**

**All Patients Randomized  
N=130**

**IR 192  
N = 65**

<b>In-Hospital Complications</b>	<b>Number</b>	<b>%</b>
MACE (cardiac Death, QWMI, Emerg CABG, TVR)	1	1,5
Cardiac Death	0	0,0
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)		
Q Wave MI	0	0,0
Non-Q Wave MI	7	10,8
Emergent CABG	0	0,0
Target Lesion Revascularization	1	1,5
CABG	0	0,0
PTCA	1	1,5
Target Vessel Revascularization		
Not involving Target Lesion	0	0,0
Stent Thrombosis	0	0,0
Subacute Closure	0	0,0
CVA	0	0,0
Vascular Complications	7	10,8

**Placebo  
N = 65**

<b>In-Hospital Complications</b>	<b>Number</b>	<b>%</b>
MACE (cardiac Death, QWMI, Emerg CABG, TVR)	0	0,0
Cardiac Death	0	0,0
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)		
Q Wave MI	0	0,0
Non-Q Wave MI	5	7,7
Emergent CABG	0	0,0
Target Lesion Revascularization	0	0,0
CABG	0	0,0
PTCA	0	0,0
Target Vessel Revascularization		
Not involving Target Lesion	0	0,0
Stent Thrombosis	0	0,0
Subacute Closure	0	0,0
CVA	0	0,0
Vascular Complications	7	10,8

<b>Out-of-Hosp. Complications to 1080 day</b>	<b>Number</b>	<b>%</b>
MACE (Cardiac Death, QWMI, Em CABG,TLR)	19	29,2
Cardiac Death	3	4,6
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)		
Q Wave MI	0	0,0
Non-Q Wave MI	6	9,2
Target Lesion Revascularization	10	15,4
CABG	5	7,7
PTCA	6	9,2
Target Vessel Revascularization	18	27,7
Not involving Target Lesion	8	12,3
Stent Thrombosis	2	3,1
Subacute Closure	0	0,0
CVA	0	0,0
Vascular Complications	2	3,1

Clinical follow-up available on 65 out of 65 patients (100 %) at 180 days

<b>Out-of-Hosp. Complications to 1080 day</b>	<b>Number</b>	<b>%</b>
MACE (Cardiac Death, QWMI, Em CABG,TLR)	44	67,7
Cardiac Death	4	6,2
Myocardial Infarction (Q or Non-Q)		
Q Wave MI	0	0,0
Non-Q Wave MI	5	7,7
Target Lesion Revascularization	41	63,1
CABG	4	6,2
PTCA	40	61,5
Target Vessel Revascularization	44	67,7
Not involving Target Lesion	3	4,6
Stent Thrombosis	1	1,5
Subacute Closure	0	0,0
CVA	0	0,0
Vascular Complications	2	3,1

Clinical follow-up available on 65 out of 65 patients (100 %) at 180 days

**Commentaires :**

*Le nombre de patients du groupe placebo pour lesquels le code a été ouvert (pour qu'ils puissent bénéficier de l'irradiation) n'est pas connu. En conséquence la détermination de la validité interne de l'essai ne peut être faite.*

*Concernant les événements cliniques majeurs, la question de sécurité d'emploi de la curiethérapie demeure : si le nombre de décès est inférieur d'un cas sous irradiation, le taux d'infarctus est supérieur dans le groupe de l'irradiation.*

**2.2 point sur la radioprotection: mesures mises en place pour l'utilisation de l'irradiation gamma**

Dans la mesure où aucune autorisation de l'utilisation endocoronaire de l'irradiation gamma n'a été demandée, aucune mesure spécifique n'a été mise en place.

**2.3. Commentaires sur la curiethérapie par le rayonnement gamma**

- *relatifs à l'expérimentation animale :*

*l'expérimentation animale est très insuffisante et donc non informative sur les risques encourus,*

- *relatifs à la radioprotection :*

*D'un point de vue pratique la radioprotection à prévoir pour la mise en œuvre de sources d'iridium 192, telle qu'actuellement prévue, se heurte à des difficultés.*

*En effet, la curiethérapie endocoronaire, pour des raisons de prise en charge en toute sécurité du patient (présence de personnel expérimenté et de matériel d'urgence en cas de problème cardiaque) et de qualité de réalisation de la curiethérapie grâce à la présence de système d'imagerie ad hoc, est obligatoirement réalisée au sein d'un service de cardiologie, dans une salle de cathétérisme cardiaque. Cette salle est normalement prévue pour assurer la radioprotection des personnels pour l'utilisation d'appareils de radiologie. Or, la réalisation de curiethérapies utilisant des sources d'iridium 192 de forte activité, 7,4 GBq (200 mCi) à 17 GBq (462 mCi) selon la longueur de la source nécessaire pour traiter la lésion, générera dans le local un fort champ de rayonnement ayant deux conséquences :*

- ◆ *La première sera d'imposer des renforts de protection significatifs sur les parois de cette salle pour éviter à l'extérieur de cette pièce un dépassement des limites de dose maximales admissibles. Pour fixer les idées, en considérant qu'il est nécessaire de pouvoir utiliser la source la plus longue, donc la plus active, la radioprotection de cette salle ne serait assurée que si l'épaisseur des murs, plafonds et planchers était porté à au moins 25 cm de béton, sur la base des normes actuelles de radioprotection qui vont prochainement être abaissées. Ceci nécessiterait donc des travaux et un investissement importants pour la mise en conformité de la salle de cathétérisme cardiaque.*
- ◆ *Compte tenu du champ de rayonnement régnant dans la pièce qui conduira à un débit de dose supérieur (environ 2,3 mSv/h à 1m de la source) à la limite maximale autorisée aujourd'hui, soit 25 µSv/h (valeur susceptible d'être ramenée à 10 µSv/h prochainement), la présence de personnel dans la pièce durant le traitement sera interdite, comme c'est le cas actuellement en radiothérapie externe ou en curiethérapie à haut ou moyen débit. Ce qui veut dire qu'aucun personnel (médecin, personnel paramédical, radiophysicien, etc ...) ne peut se trouver dans la salle durant la curiethérapie rendant donc plus compliqué le contrôle de qualité de la réalisation pendant 20-30 minutes de la curiethérapie*

*(surveillance par scopie de la position de la source et réajustement de cette position si nécessaire) et surtout rendant délicate toute intervention immédiate en cas de problème cardiaque du patient.*

*Il est nécessaire de pouvoir disposer d'un projecteur de source automatisé, avec une commande à distance, de sorte qu'en cas de problème, le retrait de la source immédiat puisse être fait avant que le personnel soignant ne soit au côté du patient.*

*Dans ces conditions, dans la mesure où le projecteur de source ne permet pas une commande automatisée à distance, il n'est pas justifié sur le seul plan de la radioprotection d'envisager actuellement le démarrage de cette technique utilisant des radioéléments émetteurs gamma.*

*- Relatifs aux données cliniques :*

*les études cliniques randomisées montrent le bénéfice sur la resténose après angioplastie avec une réduction du nombre de revascularisation.*

*Le problème posé est celui de la sécurité d'emploi : les études incluant les populations les plus grandes tendent à montrer un excès d'évènements graves dans le groupe irradié. On ne dispose pas de données à long terme en dehors d'un petit effectif (moins de 30 patients) suivi pendant 3 ans.*

*La survenue de thrombose tardive a été plus particulièrement observée chez les patients ayant eu un nouveau stent lors de l'angioplastie. Ce phénomène pourrait être dû au retard de la réendothélialisation des stents qui restent ainsi plus longtemps un point d'appel à la thrombose. L'existence d'une thrombose tardive a été observée dans l'étude Gamma alors que la durée du traitement antiagrégant plaquettaire n'était pas prolongée : les résultats des études Wrist Plus et ScrippsIII sont donc attendus.*

*Ceci justifie la prescription d'un traitement antiagrégant plaquettaire associé (thiénopyridine-aspirine) au long cours, sans qu'il soit possible actuellement de connaître la durée optimale de traitement, par prudence et en attendant des données cliniques complémentaires une durée de 9 mois après angioplastie simple et 12 mois après pose d'un stent doit être préconisée.*

*Deux problèmes majeurs persistent concernant l'incertitude sur le devenir à long terme des lésions irradiées et de la morbi-mortalité cardiovasculaire. L'expérimentation animale n'apporte pas d'information sur les données à long terme, le recul clinique dans les études est réduit et cela pour un nombre limité de patients. Les études cliniques montrent une tendance à un accroissement du nombre d'évènements cliniques majeurs au fil du temps.*

*En conclusion, si le bénéfice de l'irradiation gamma des artères coronaires sur la réduction du taux de revascularisation est établi, une tendance défavorable en terme de morbi-mortalité cardio-vasculaire (décès, infarctus avec ou sans onde q), peut-être liée au phénomène de thrombose, ne peut être exclue.*

*L'interrogation subsiste par manque de données. Il serait donc prématuré de maintenir l'autorisation de prescription dans la prévention de la resténose en cas de lésions de novo ou de resténose.*

*En conclusion, en l'état actuel des données, une adaptation du dispositif pour mise en conformité avec les exigences liées à la radioprotection des personnels est nécessaire, avant toute commercialisation en France.*

*Par ailleurs, au plan clinique, dans l'hypothèse où les exigences liées à la radioprotection seraient satisfaites, ce traitement devrait être réservé aux patients ayant une 2<sup>ème</sup> resténose intrastent, diffuse et proliférative, puisqu'actuellement, pour ces lésions exposant à un risque d'ordre symptomatologique mais aussi vital, seule la curiethérapie peut être proposée en alternative à la chirurgie.*

## **BIBLIOGRAPHIE**

**1** Kayip et al

Radioactive stents delay but do not prevent in-stent neointimal hyperplasia  
Circulation 2001,103,14-17

**2** Kozuma Ken et al

Two-year follow-up after catheter based beta radiation therapy  
Journal of American College of cardiology, 2001, 37 (suppl A), 55a

**3.**Noel. G, Feuveret .L, Bourhus.J, Pousset.F, Gerbaulet.A, Popowski.Y, Mazonon.JJ

Rôle de la curiethérapie endovasculaire dans la prévention de la resténose vasculaire après angioplastie

Journal de cancérologie –radiothérapie 1998, 2, 325 :37