

## ART Arterial revascularisation trial

### A randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts

#### II Contexte et hypothèse

Les données résultant des études prospectives randomisées (études SYNTAX<sup>1</sup>, NOBLE<sup>2</sup> et EXCEL<sup>3</sup>), ainsi que celles issues des registres, ont toutes prouvé l'intérêt de la revascularisation chirurgicale chez les patients dont les atteintes coronaires sont les plus sévères.

Plus d'un million de pontages aorto-coronariens sont réalisés chaque année avec, dans plus de 90 % des cas, une artère mammaire interne et deux greffons saphènes.

Les résultats angiographiques à partir de 5 ans ont montré une dégénérescence des greffons saphènes, augmentant la morbi-mortalité, tandis que les artères mammaires internes ont une perméabilité > 90% à 20 ans.

De nombreuses études observationnelles ont estimé la diminution de la morbi-mortalité à 20% chez les patients recevant un pontage bi-mammaire.

L'essai ART, débuté en 2004, a pour objectif principal de comparer le taux de survie à 10 ans des patients ayant bénéficiés d'un pontage avec deux artères mammaires internes versus une artère mammaire interne.

Les résultats intermédiaires à 5 ans, publiés en décembre 2016 dans le New England Journal of Medicine, ne montraient pas de différence de survie entre les 2 groupes<sup>4</sup>. Les données à 10 ans ont été présentées au congrès de l'ESC 2018.

#### II Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient des patients pluritronculaires avec indication d'un pontage aorto-coronarien, sans occlusion coronaire aiguë et sans nécessité d'autre chirurgie cardiaque concomitante.

#### II Plan d'étude et traitements étudiés

Essai international randomisé en 1:1 avec des inclusions dans 28 centres de 7 pays différents. La randomisation par bloc assignait les patients en 2 groupes :

- pontage bi-mammaire : groupe ayant reçu les 2 artères mammaires internes ;
- pontage uni-mammaire : groupe ayant reçu une artère mammaire sur la coronaire gauche.

Les deux groupes ont par ailleurs reçu, si nécessaire, des greffons saphènes ou un greffon de l'artère radiale si nécessaire.

La randomisation a été stratifiée par centre.

#### II Critères de jugement

Le critère de jugement principal de l'étude est le décès toutes causes confondues à 10 ans.

Le critère de jugement secondaire est un critère composite : décès, infarctus du myocarde et AVC.

#### II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

L'hypothèse statistique utilisée est celle d'une supériorité du double pontage mammaire avec une réduction de 5% de mortalité à 10 ans.

Pour une puissance de l'étude > 90% avec  $p < 0,05$  : nécessité d'enrôler > 2.928 patients

Plus de 3.000 patients ont été inclus sur 3 ans.

#### II Population

Randomisation de 3.102 patients dans 7 pays et 28 centres entre juin 2004 et décembre 2007, dont 1.554 dans le bras pontage uni-mammaire et 1.548 dans le bras bi-mammaire.

**Tableau 1 : caractéristiques cliniques de la population de l'étude**

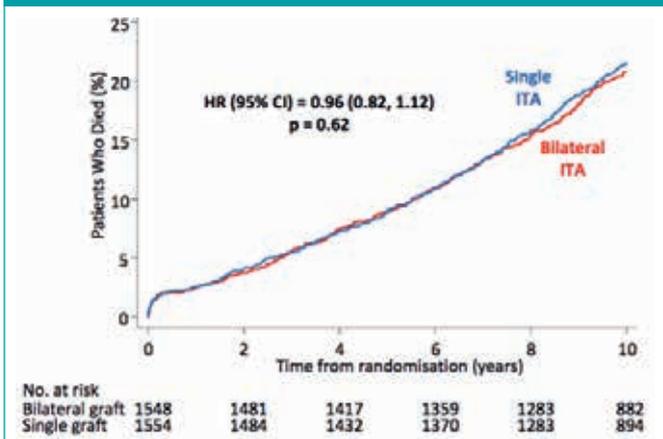
	Pontage uni-mammaire (n=1554)	Pontage bi-mammaire (n=1548)
Age moyen (années) ( $\pm$ écart type)	64 ( $\pm 9$ )	64 ( $\pm 9$ )
Homme (%)	86%	85%
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) ( $\pm$ écart type)	28 ( $\pm 4$ )	28 ( $\pm 4$ )
<b>Groupe ethnique</b>		
Caucasien	92%	92%
Asie du Sud	5%	5%
<b>Facteurs de risque cardiovasculaire</b>		
Fumeur	14%	15%
Diabète insulino-dépendant	5%	6%
Diabète non insulino-requérant	18%	18%
Hypertension	78%	77%
Dyslipidémie	93%	94%
Artériopathie périphérique	8%	7%
<b>Antécédents</b>		
Antécédents d'AVC	3%	3%
Antécédents d'IM	44%	40%
Antécédents d'angioplastie	16%	16%
<b>Présentation clinique</b>		
NYHA classe I-II	79%	78%
CCS classe 1-3	84%	84%
Pression artérielle systolique	132 ( $\pm 19$ )	132 ( $\pm 18$ )

## II Résultats

### • SUR LE CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL :

En analyse en intention de traiter à 10 ans, 315 patients (20,4%) dans le groupe pontage bi-mammaire et 329 (21,2%) dans le groupe pontage uni-mammaire sont décédés, établissant une différence non significative entre les 2 groupes HR de 0,96 (CI 95% : 0,82-1,12),  $p = 0,62$  (Figure 1).

Figure 1 : Kaplan-Meier du critère de jugement principal décès « toutes causes » à 10 ans



36% des patients ont reçu un traitement différent de la stratégie pour laquelle ils avaient été randomisés. À savoir :

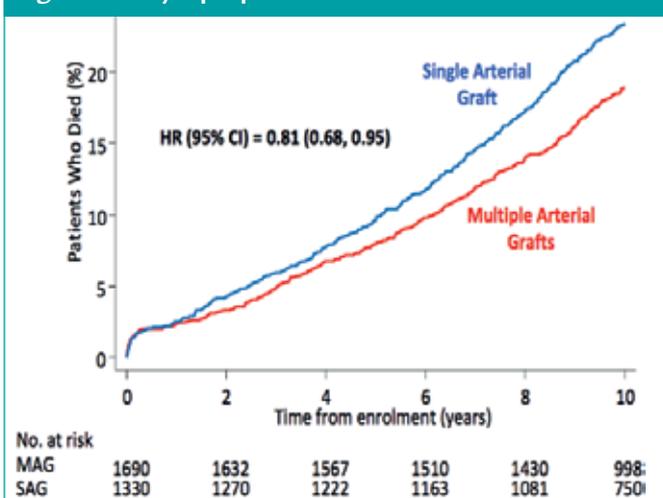
- 14 % des doubles pontages ont finalement été des pontages utilisant une seule mammaire interne.

- 4 % des pontages avec uni-mammaire ont finalement reçu deux artères mammaires ;

- 22 % des pontages uni-mammaire ont également reçu un autre greffon artériel.

Les causes du changement de stratégie chirurgicale n'ont pas été détaillées dans les données présentées lors de l'ESC 2018. Une analyse per-protocole a donc été réalisée (Figure 2), retrouvant un taux de mortalité plus bas chez les patients ayant bénéficié d'un pontage multi-artériel (1.690 patients), HR : 0,81 (CI 95% : 0,68 -1,12).

Figure 2 : analyse per-protocole du taux de mortalité à 10 ans



### • SUR LE CRITÈRE DE JUGEMENT SECONDAIRE (DÉCÈS, INFARCTUS, AVC) :

En intention de traiter : il n'est également pas observé de différence significative entre les 2 groupes concernant le critère de jugement secondaire HR = 0,90 (IC 95% : 0,78-1,03),  $p = 0,12$ .

L'analyse per-protocole du critère de jugement secondaire retrouve une diminution significative des événements dans le groupe pontage multi-artériel HR = 0,80 (IC 95% : 0,69-0,93).

## II Conclusion

Le pontage bi-mammaire n'a pas montré de supériorité sur la mortalité « toutes causes » par rapport au pontage uni-mammaire dans les analyses en intention de traiter.

Ces résultats s'expliquent possiblement par le nombre de patients randomisés pour un pontage bi-mammaire mais qui ont finalement reçu un pontage uni-mammaire, et réciproquement. Il faut noter également une interaction significative marquée avec l'expérience des chirurgiens : l'avantage de l'utilisation des doubles greffons mammaires est net, lorsque les chirurgiens pratiquent régulièrement ce type d'intervention.

Par ailleurs, la plupart des patients ont reçu un traitement médical optimal de la cardiopathie ischémique, ce qui a pu avoir pour effet de diminuer les différences entre les groupes.

Émilie Mertens, Hôpital Pitié Salpêtrière

## RÉFÉRENCES

1. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP *et al.* ; Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease ; *N Engl J Med* 2013 Feb. 7; 368(6):584
2. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M *et al.* ; Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial; *Lancet* 2016 ; 388:2743-52
3. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW *et al.* ; Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease ; *N Engl J Med* 2016; 375:2223-35
4. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, Flather M; ART Investigators. Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts; *N Engl J Med* 2016; 375:2540-2549

