

# Le Ballon Actif en première intention : une approche confortée par la littérature

N. DELARCHE, R. LASSERRE, P. POUSTIS,  
CH François Mitterrand (Pau)

Sans aucun doute, nous assistons à un regain d'intérêt pour le ballon actif (DCB) !

Pour les plus anciens d'entre nous, cardiologues interventionnels de la première heure, il faut avant tout faire abstraction de nos expériences premières de l'angioplastie au ballon seul, dans un environnement pharmacologique non optimal, sans anti-agrégant plaquettaire, guettant la thrombose post procédure immédiate et déboutés par un taux de resténose voisinant les 50% à 6 mois. Il peut donc paraître illusoire de convaincre cette vieille garde d'utiliser un DCB, tout autant que nos plus jeunes collègues angioplasticiens, habitués à des procédures rapides et sécurisées depuis l'avènement des stents actifs (DES) de dernière génération, sous double anti-agrégation plaquettaire (DAPT).

Toutefois, nous avons senti le vent tourner quand les stents biorésorbables sont apparus sur les étagères de nos cath-labs : quand bien même il a fallu faire marche arrière, l'idée de ne laisser aucun matériel dans une artère a continué de faire son chemin.

Il était alors logique de se tourner vers le DCB, ballon que nous avons pu découvrir puis utiliser en toute sécurité dans les resténoses intrastent. Ne laisser aucun implant tout

DCB type	Excipient / coating technique
Sequent Please B. Braun	Iopromide matrix coating
Pantera Lux BIOTRONIK	BTHC matrix coating
IN.PACT Falcon Medtronic	FreePac matrix coating
Dior second generation Eurocor	Shellac matrix coating
Elutax SV Aachen Resonance	No excipient
Lutonix Bard	Polysorbate
Danubio APR Medtech	BHTC excipient

Tableau 1

en délivrant une drogue anti-proliférative, tel est le challenge : récupération d'une vasomotricité originelle, retour à un remodelage positif, tout en évitant les complications induites par les stents : sous expansion, malapposition, néo-athérome, fractures de stents, réaction polymère-metal et thromboses tardives voire très tardives ! Et bien sûr, une réduction de la durée de la DAPT à un mois élargissant ainsi le champ des indications potentielles.

Quelques mots sur les DCB : il s'agit de ballons semi-compliants, dont le coating est un agent cytotoxique, en règle général du Paclitaxel (3 ug/mm<sup>2</sup>) assurant une délivrance homogène pendant l'inflation, à demi vie de deux mois. L'excipient retient la drogue sur le ballon et pendant l'inflation, autorise une délivrabilité rapide dans la paroi du vaisseau par sa forte lipophilie.

Il en découle que tous les types de DCB ne sont pas équivalents, fonction de la drogue et de son excipient ; en France, les 2 plus employés sont le « Sequent Please » (BBraun) et le « Pantera Lux » (Biotronik). (Tableau 1) (1)

L'utilisation du DCB seul dans le traitement des lésions coronaires « de novo » reste confidentielle : elle est limitée à de petites études pilotes, et ne concerne majoritairement que des petits vaisseaux, de diamètre inférieur à 2.75 mm. (2 - 21) La plus grosse série porte sur 731 lésions, et une seule compare gros et petits vaisseaux, (22, 23). (Tableau 2)

Seules deux de ces études sont randomisées : Piccoletto (24) a utilisé le ballon « Dior », sans matrice, comparé au DES Taxus de première génération, (TLR 32% vs 10%) sur 60 patients seulement.

L'étude Bello (25-27) a comparé le ballon « IN-Pact » au même DES Taxus, étude de non infériorité en terme de « late loss », sur 180 patients avec des résultats décevants sur des effectifs extrêmement réduits. En résumé, des études pilotes et seulement deux études randomisées avec de faibles effectifs, dont le comparateur est un DES de première génération, et dont « l'endpoint » principal est angiographique.

L'étude BASKET-SMALL 2 (28) a relancé le débat. Son rationnel repose sur une efficacité limitée des DES de dernière génération à traiter les lésions de vaisseaux de petits diamètres en raison d'un taux de resté-nose élevé.

L'utilisation des DCB est désormais bien établie comme traitement de référence des resténoses intrastent, mais leur efficacité et sécurité dans les lésions de petit diamètre reste incertaines. BASKET-SMALL2 est une étude multicentrique (14 centres répartis en Allemagne, Suisse et Autriche), randomisée, de non infériorité comparant DCB Sequent Please (BBraun) et DES Taxus Element (Boston) puis Xience (Abbott) chez des patients ayant des lésions de novo de vaisseaux de moins de 3 mm de diamètre.

Le critère primaire est un critère composite de non infériorité en terme d'évènements cardiaques majeurs à 12 mois (décès cardiovasculaire, infarctus non léthal et revascularisation de la lésion cible). 883 patients éligibles ont bénéficié d'une pré-dilatation et 125 d'entre eux retirés au sein d'un registre en raison d'une dissection menaçante ou d'une sténose résiduelle supérieure à 30%. Les 758 patients restant ont été randomisés, 382 DCB et 376 DES.

études	N pts	décès	MI	TLR-TVR >=6 m
Zeymer	479			3,6%
SeQuent Please registry	390			1%-1%
Elutax small registry	251	0%	0,7%	2%
Ho et al	320	0,8%	0%	4%
Valentines-II Trial	103			2,9%-4%
Leipzig Prospective Reg	76	0%	1%	0%
PICCOLETO study Dior	60	8%	3,9%	32% vs 10%DES
BELLO study IN.Pact	180			Late loss++
PEPCAD-BIF (vs poba)	64			6% vs 26%
Wohrle 2012	572/2095			1%
Rosenberg 2018	1025		5,6%	2,3%
Nishiyama 2016 (IVUS)	30			0%
Kleber 2014	58			
Rosenberg 2019	234			3,8%-1% >3mm

Tableau 2

BASKET-SMALL 2 Clinical Baseline Characteristics			
	DCB (n=382)	DES (n=376)	
Age (mean, SD)	67.2 (10.3)	68.4 (10.3)	
Sex Male (%)	295 (77.2)	262 (69.7)	p=0.0232
Current/former smoker (%)	226 (60.4)	195 (53.1)	
Hypercholesterolemia (%)	262 (68.8)	259 (70.0)	
Arterial hypertension (%)	324 (84.8)	332 (88.8)	
Family history of CAD (%)	150 (42.6)	128 (38.0)	
Diabetes mellitus (%)	122 (32.0)	130 (34.9)	
Previous MI (%)	160 (41.9)	133 (35.4)	
Cerebrovascular insult (%)	29 (7.6)	37 (9.8)	
PAOD (%)	27 (7.1)	26 (6.9)	
COPD (%)	28 (7.3)	36 (9.6)	
Renal failure (%)	54 (14.1)	59 (15.7)	

BASKET-SMALL 2 Angiographic Baseline Characteristics			
	DCB (n=382)	DES (n=376)	
Target vessel			
Left anterior descending artery (%)	128 (33.5)	116 (30.9)	
Left circumflex artery (%)	179 (46.9)	183 (48.7)	
Right coronary artery (%)	75 (19.6)	77 (20.5)	
Bifurcation lesion (%)	22 (5.8)	29 (8.0)	
Procedural success (%; mean, SD)	96 (19)	98 (13)	
Number of DCB or DES (mean, SD)	1.68 (0.82)	1.26 (0.55)	
Length of DCB or DES (mm; mean, SD)	23.93 (11.74)	23.18 (12.85)	
Effective size of DCB or DES (mm; mean, SD)	2.75 (2.14)	2.57 (0.25)	
Inflation pressure (atm; mean, SD)	11.06 (3.54)	13.58 (3.90)	
Duration of inflation (sec; mean, SD)	48.45 (28.24)	23.36 (18.92)	

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques BASKETT-SMALL2

Au final, le groupe DCB ne comportait que 370 patients suivis à 1 an (9 perdus de vue, 1 violation de protocole et 2 complications) et le groupe DES 359 patients (13 perdus de vue, 1 violation de protocole, 1 stent nu et 2 traitements modifiés pour complication). Les caractéristiques cliniques des patients sont similaires, hormis davantage d'hommes dans le groupe DCB (p<0.0232) (Tableau 3) et 3/4 des patients étaient cliniquement stables. Le taux de succès procédural était élevé (96 vs 98%) et on remarque un diamètre légèrement supérieur des DCB (2.75 mm) par rapport aux DES (2.57 mm).

19 patients ont bénéficié d'un DCB et d'un stent (5.1%), tandis que dans le groupe DES, 94 ont reçu un DES Taxus (28%). L'étude est positive, le critère de non infériorité atteint que l'on soit en intention de traiter ou per protocole (Tableau 4). Dans le détail, quoique sous le seuil de significativité, nous relevons un peu plus de décès dans le groupe Ballon actif, mais moins de revascularisations, d'infarctus ou de saignements. Les tendances sont également plus favorables aux DCB seuls plutôt que DCB et stents (p 0.23), de même pour les patients traités par DES Xience versus DES Taxus, (p 0.09).

Aucun sous-groupe ne se distingue.

Cette étude présente toutefois un certain nombre de limites : changement de DES en cours d'étude, distribution inégale de sexes entre les 2 groupes. De plus, une extrapolation des résultats à d'autres DEB n'est pas possible et l'absence de suivi angiographique peut conduire à une sous-estimation des événements : une analyse de sous-groupes angiographiques, critiquable sur le plan méthodologique, (18% de patients du groupe DES proviennent du registre) retrouve 8/64 thromboses dans le groupe DES versus 0/47 dans le groupe DCB. Quoiqu'il en soit, les résultats de BASKET-SMALL2 relancent l'intérêt du DCB pour traiter les lésions de petits vaisseaux, procédure sécurisée et aussi efficace qu'avec un DES.

Il pourrait être maintenant intéressant de comparer DCB et DES à mailles extra ou ultrafines dans cette même indication, et d'étendre les indications aux vaisseaux de diamètres supérieurs.

## Références

- 1) Hasan Mohiaddin, Tamar D.F.K. Wong, Anne Burke-Gaffney, Richard G. Boyle. Drug-coated balloon only percutaneous coronary intervention for the treatment of de novo coronary artery disease: a systematic review. *Cardiol Ther* 2018; 7(2): 127-149
- 2) Kleber FX, Rittger H, Bonaventura K, Zeymer U, Wöhrle J, Jeger R, et al. Drug-coated balloons for treatment of coronary artery disease: updated recommendations from a consensus group. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(11):785-797
- 3) Unverdorben M, Kleber F, Heuer H, Figulla H, Vallbracht C, Leschke M, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon

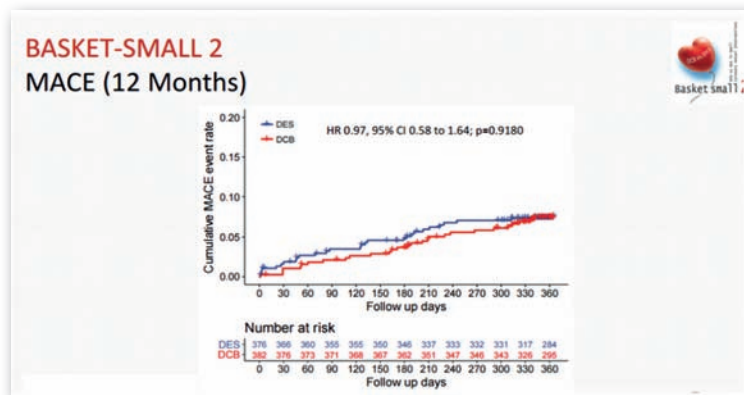


Tableau 4

catheter in the PEPCAD I study: are lesions clinically stable from 12 to 36 months? *EuroIntervention*. 2013;9(5):620-628

- 4) Vos NS, van der Schaaf RJ, Amoroso G, Herrman J-PR, Patterson MS, Slagboom T, et al. REvascularization with paclitaxEL-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting in acute myocardial infarction—A randomized controlled trial: Rationale and design of the REVELATION trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(7):1213-1221.
- 5) Rissanen T, Uskela S, Siljander A, Kärkkäinen J, Mäntylä P, Mustonen J, et al. Percutaneous coronary intervention of complex calcified lesions with drug-coated balloon after rotational atherectomy. *J Interv Cardiol*. 2017;30(2):139-146
- 6) Ito R, Ueno K, Yoshida T, Takahashi H, Tatsumi T, Hashimoto Y, et al. Outcomes after drug-coated balloon treatment for patients with calcified coronary lesions. *J Interv Cardiol*. 2017;31(4):436-441
- 7) Bruch L, Zadura M, Waliszewski M, Platonic Z, Eränen J, Scheller B, et al. Results from the international drug-coated balloon registry for the treatment of bifurcations. Can a bifurcation be treated without stents? *J Interv Cardiol*. 2016;29(4):348-356.
- 8) Schulz A, Hauschild T, Kleber FX. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy. *Clin Res Car-*

- diol. 2014;103:451-456
- 9) Vos NS, Dirksen MT, Vink MA, et al. Safety and feasibility of a paclitaxel-eluting balloon angioplasty in primary percutaneous coronary intervention in Amsterdam (PAPPA): one-year clinical outcome of a pilot study. *EuroIntervention*. 2014;10:584-590
- 10) Toelg R, Merkely B, Erglis A, et al. Coronary artery treatment with paclitaxel-coated balloon using a BTHC excipient: clinical results of the international real-world DELUX registry. *EuroIntervention*. 2014;10:591-599
- 11) Vaquerizo B, Miranda-Guardiola F, Fernández E, et al. Treatment of small vessel disease with the paclitaxel drug-eluting balloon: 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes of the Spanish multicenter registry. *J Interv Cardiol*. 2015;28:430-438.
- 12) Waksman R, Serra A, Loh JP, et al. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention*. 2013;9:613-619.
- 13) Zivelonghi C, Ghione M, Benfari G, Cuman M, Fede A, Lunardi M, et al. Drug-coated balloon: long-term outcome from a real world three-center experience. *J Interv Cardiol*. 2017;30(4):318-324
- 14) Hee L, Terluk A, Thomas L, Hopkins A, Juergens CP, Lo S, French JK, Mussap CJ. Late clinical outcomes for SeQuent



- please paclitaxel-coated balloons in PCI of in-stent restenosis and de novo lesions: a single-center, real-world registry. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2017;89:375–382
- 15) Uhlemann M, Möbius-Winkler S, Adam J, et al. The Leipzig prospective drug-eluting balloon-registry—outcome of 484 consecutive patients treated for coronary in-stent restenosis and de novo lesions using paclitaxel-coated balloons. *Circ J.* 2016;80:379–386
- 16) Zeymer U, Waliszewski M, Spiecker M, Gastmann O, Faure B, Ferrari M, et al. Prospective ‘real world’ registry for the use of the ‘PCB only’ strategy in small vessel de novo lesions. *Heart.* 2013;100(4):311–316.
- 17) Funatsu A, Nakamura S, Inoue N, Nanto S, Nakamura M, Iwabuchi M, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon with plain balloon angioplasty in patients with small vessel disease. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:824–832
- 18) Sinaga DA, Ho HH, Watson TJ, Sim A, Nyein TT, Jafary FH, et al. Drug-coated balloons: a safe and effective alternative to drug-eluting stents in small vessel coronary artery disease. *J Interv Cardiol.* 2016;29(5):454–460.
- 19) Nishiyama N, Komatsu T, Kuroyanagi T, Fujikake A, Komatsu S, Nakamura H, et al. Clinical value of drug-coated balloon angioplasty for de novo lesions in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2016;222:113–118.
- 20) Giannini F, Latib A, Ancona MB, Costopoulos C, Ruparella N, Menozzi A, et al. A propensity score matched comparative study between paclitaxel-coated balloon and everolimus-eluting stents for the treatment of small coronary vessels. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(3):380–386.
- 21) Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F, et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):2473–2480.
- 22) Rosenberg M, Waliszewski M, Chin K, Ahmad WAW, Caramanno G, Milazzo D, Nuruddin A, Liew HB, Maskon O, Aubry P, Poyet R, Frey N. Prospective, large-scale multicenter trial for the use of drug-coated balloons in coronary lesions: The DCB-only All-Comers Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(2): 181-188
- 23) Rosenberg M, Waliszewski M, Chin K, Ahmad WAW, Caramanno G, Milazzo D, Nuruddin A, Liew HB, Maskon O, Aubry P, Poyet R, Frey N. Prospective, large-scale multicenter trial for the use of drug-coated balloons in coronary lesions: The DCB-only All-Comers Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(2): 181-188
- 24) Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO Study. *Heart.* 2010;96(16):1291–1296
- 25) Naganuma T, Latib A, Sgueglia GA, Menozzi A, Castriota F, Micari A, et al. A 2-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels the BELLO study. *Int J Cardiol.* 2015;184:17–21
- 26) Giannini F, Latib A, Jabbour RJ, Costopoulos C, Chieffo A, Carlino M, et al. Comparison of paclitaxel drug-eluting balloon and paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels in diabetic and nondiabetic patients—results from the BELLO (balloon elution and late loss optimization) trial. *Cardiovasc Revascul Med.* 2017;18(1):4–9.
- 27) Naganuma T, Latib A, Sgueglia GA, Menozzi A, Castriota F, Micari A, et al. A 2-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels the BELLO study. *Int J Cardiol.* 2015;184:17–21
- 28) Jeger RV, Farah A, Ohlow M-A, Mangner N, Möbius-Winkler S, Leibundgut G, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;392(10150):849–856.