



T. LEFEVRE

ICPS, Institut Hospitalier Jacques Cartier, MASSY.

Existe-t-il un problème de sécurité avec les stents actifs ?

Les stents actifs sont réellement une révolution dans le domaine de l'angioplastie. Ils ont permis, en réduisant de façon très significative le risque de réintervention, de traiter des patients de plus en plus complexes.

Comparés aux stents nus, les stents actifs sont probablement associés à un léger excès de thromboses tardives ou très tardives. Cependant, les données des études randomisées et des registres récents bien conduits montrent que cela n'est pas associé à un "surrisque" de décès ou d'infarctus. Ce risque potentiel avec les stents actifs est probablement largement compensé par la réduction des événements associés aux réinterventions avec les stents nus.

Finalement, les aspects positifs de la polémique récente sont qu'elle a généré un travail considérable permettant d'avoir des données de qualité, analysées de façon homogène et indépendante. Et surtout, elle nous a permis de savoir que nos patients devraient avoir une meilleure prise en charge de leur traitement antiplaquettaire ainsi qu'un traitement par angioplastie aussi parfait que possible.

Il s'est écoulé un peu plus de trente ans depuis la première angioplastie réalisée par Andréas Gruntzig au ballon seul. Au cours de cette courte période, on a pu assister à des améliorations considérables du matériel et des techniques ainsi que des résultats immédiats et à long terme :

- d'une part, le taux de succès et le risque de complications a été grandement amélioré par le raffinement de la technique puis l'apparition des stents au début des années 90. Ainsi, le risque de pontage en urgence qui était de l'ordre de 3 à 5 % avant les années 90 est descendu rapidement à moins de 1 % à la fin des années 90 et est maintenant de l'ordre de 0,1 %,
- d'autre part, le taux de resténose qui restait encore préoccupant après angioplastie au ballon, notamment dans les lésions complexes, a été nettement amélioré grâce à l'utilisation des stents nus [1], puis considérablement réduit avec l'arrivée des stents actifs [2].

Le problème des thromboses de stent n'est pas nouveau, puisque dès les premières expériences d'angioplastie avec le premier stent Medinvent à la fin des années 80 le risque de thrombose aiguë ou subaiguë (< 1 mois) était de l'ordre de 15 à 20 % [3]. Cette situation s'est très vite améliorée grâce aux modifications de l'environnement pharmacologique du stent, comme l'avait suggéré fort justement Jacques Puel à l'époque.

Très rapidement, l'introduction du traitement par ticlopidine [4, 5] puis plus récemment par le clopidogrel en association avec l'aspirine a permis de réduire le taux de thrombose de stent aiguë ou subaiguë à environ 1 %. Ce problème inhérent à l'utilisation des stents a été progressivement oublié et surtout le risque de thrombose tardive (au-delà de 1 mois), déjà documenté dans les années 2000, totalement négligé [6].

■ UN GRAND ENTHOUSIASME AVEC LES STENTS ACTIFS

L'arrivée des stents actifs a constitué une véritable révolution et les résultats à 6 mois de l'étude RAVEL présentés par Marie-Claude Morice au Congrès Européen de Cardiologie en 2001 ont suscité de grandes espérances. En effet, le suivi

► Stents actifs : mise au point

à 6 mois montrait une perte tardive du résultat aigu avoisinant les 0 mm, un taux de resténose ainsi qu'un taux de réintervention de 0 % et un taux de thrombose de stent de 0 % également.

Ces résultats obtenus chez des patients sélectionnés ont été confirmés dans le traitement de lésions plus complexes dans le cadre de l'étude SIRIUS [7]. Cette étude a en effet démontré la constance du bénéfice des stents au sirolimus quels que soient le type de patient ou de lésion (diabétique ou non, lésion longue ou non, IVA, petites et grosses artères, lésions courtes et longues), en sachant qu'il s'agissait là encore de lésions relativement simples.

L'efficacité du stent actif a été ensuite rapidement confirmée avec les stents au paclitaxel dans le cadre des études TAXUS [8], et notamment TAXUS IV qui a montré là encore un bénéfice constant quel que soit le type de lésion coronaire traitée chez des patients relativement simples [9].

Devant l'enthousiasme soulevé par l'ensemble de ces données, la communauté scientifique a continué à explorer l'utilisation des stents actifs dans différentes indications plus complexes comme les lésions de bifurcations, les occlusions coronaires chroniques, l'atteinte multitronculaire jusqu'aux lésions du tronc coronaire gauche.

■ LE CIEL S'OBSCURCIT, LES PREMIERS SIGNAUX

Courant 2003, une alerte a été lancée par la *Food and Drug Administration* lorsqu'un taux inhabituel de thrombose de stent est apparu chez des patients traités avec le stent CYPHER [10]. Après analyse des données, on a pu constater que les cas observés aux Etats-Unis ne correspondaient pas à un taux anormal de thrombose de stent. En 2004, E. Mc Fadden a rapporté dans le *Lancet* quatre cas de thrombose tardive de stent actif, toutes survenues après le 11^e mois suivant l'implantation du stent alors que les patients ne prenaient plus de traitement antiplaquettaire. Il est à noter que ces quatre cas ont été observés en l'espace de trois années consécutives dans deux grands centres, le Thorax Center et le Washington Hospital, ce qui représente un taux de thrombose tardive extrêmement faible [11].

La même année, Virmani [12] rapportait 3 cas de thromboses tardives liées à une hypersensibilité retardée attribuée au polymère. En ce qui nous concerne, nous avons noté depuis plusieurs années l'existence de thromboses tardives de stents nus et publié récemment [13] deux cas de thrombose tardive à 3 et 5 ans alors que les patients étaient encore sous aspirine.

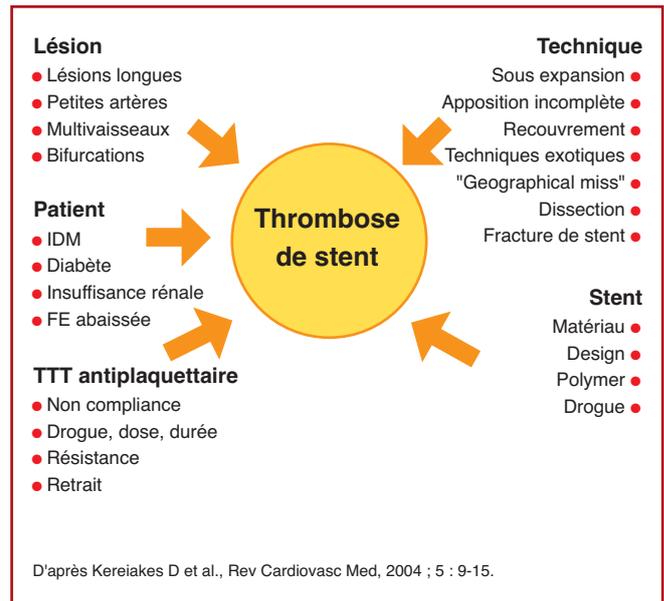


Fig. 1 : Thrombose de stent : un problème multifactoriel.

Dans l'un de ces deux cas, la thrombose a été observée dans un stent nu chez un patient ayant également reçu, dans une autre artère, un stent actif qui n'avait pas thrombosé.

Parallèlement, de nombreuses études chez l'animal [14] ainsi que des analyses angioscopiques [15] ont montré que les stents actifs avaient un délai d'endothélialisation plus prolongé et qu'ils restaient souvent incomplètement endothélialisés. Il est intéressant de remarquer que, malgré une endothélialisation incomplète retrouvée dans 30 à 60 % des cas à 1 an, la plupart des patients n'avaient pas thrombosé. Ce constat témoigne de l'origine multifactorielle des thromboses de stent (fig. 1) qui est soumise à la triade décrite par Virchow il y a plus d'un siècle. Ainsi, sont impliqués le stent (sa structure, son épaisseur, sa longueur, la drogue, le polymère), la technique d'implantation (overlap, diamètre) et la qualité du résultat final (stent apposé, "geographical miss"), le type de lésion (longues lésions, petites artères, atteinte pluritronculaire, bifurcation, calcifications), le patient (phase aiguë d'infarctus, diabète, insuffisance rénale, fraction d'éjection basse) et enfin la qualité du traitement antiplaquettaire (observance du traitement, sensibilité à l'aspirine et au clopidogrel, durée du traitement, arrêt brutal ou non...).

■ L'ANNEE DE TOUS LES DANGERS, "BLACK SUNDAY"

L'étude BASKET LATE [17], petite étude conduite en Suisse, était destinée à analyser le rapport coût/efficacité des stents

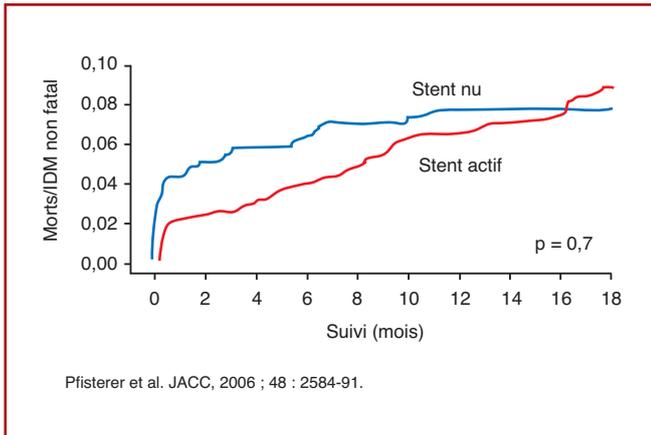


Fig. 2: Etude BASKET-LATE. Décès ou IDM non fatal au cours du suivi à 18 mois.

actifs. Cette étude présentée à l'ACC 2006 est venue jeter le trouble en montrant entre le 7^e et le 18^e mois un taux plus élevé de décès d'origine cardiaque ou d'infarctus non fatal (4,9 vs 1,3 % ; $p = 0,001$) chez les patients porteurs de stents actifs par rapport aux stents nus. En fait, une analyse plus détaillée de cette étude montre que ce pourcentage élevé d'événements est inversé entre 0 et 6 mois au bénéfice du stent actif et que le résultat global en termes de décès ou d'IDM à 18 mois est similaire (fig. 2).

Plus récemment, à l'occasion du Congrès Européen de Cardiologie qui s'est tenu à Barcelone en septembre 2006, Camenzind a mis l'accent sur un pourcentage plus élevé d'infarctus et de décès chez les patients porteurs de stents actifs dans le cadre d'une méta-analyse des quatre principales études randomisées de l'époque : RAVEL, SIRIUS, e-SIRIUS et c-SIRIUS. Il s'agissait en réalité non pas d'une méta-analyse, mais d'une compilation de données, méthode dont on connaît les limites scientifiques. Néanmoins, cette étude a eu un impact majeur en semant le doute dans la communauté scientifique internationale [18]. Durant le même congrès, Nordman montrait là encore un excès d'événements cardiaques majeurs survenant à 4 ans de l'implantation de stents actifs CYPHER [19].

■ LES EFFETS POSITIFS

La publication de ces données a suscité de vives réactions au sein de la communauté scientifique et l'impact négatif sur la pénétration des stents actifs, notamment aux Etats-Unis, a été quasi immédiat (fig. 3 et 4). Cependant, l'aspect positif de cette histoire a été la réaction même de la communauté scientifique et de l'industrie. Ainsi, les données

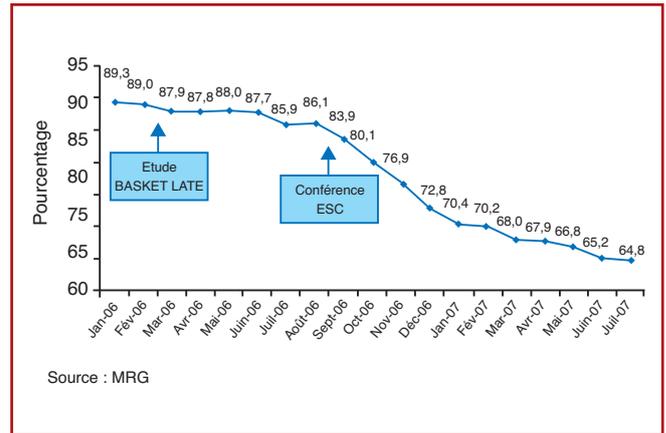


Fig. 3: Pénétration des stents actifs aux Etats-Unis.

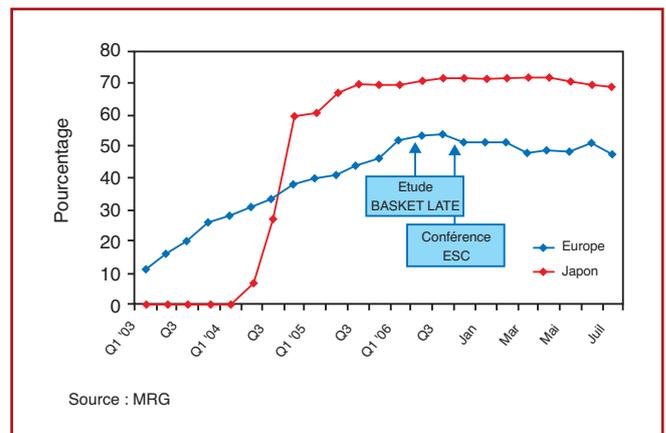


Fig. 4: Pénétration comparée des stents actifs aux Etats-Unis et au Japon.

des études randomisées ont été centralisées et analysées de façon indépendante. Une définition homogène des décès d'origine cardiaque et des thromboses de stents [20] a été formulée (ARC) et appliquée en 2007 aux nouvelles études et utilisée dans le but de réanalyser les données des études randomisées. L'adjudication des décès [21] a été également revue ; en effet, dans certaines études, les patients qui avaient une réintervention étaient classés TVR mais n'étaient pas classés IDM ou décès si cet événement survenait après la réintervention.

A la suite du congrès de Barcelone, l'administration du Thorax Center a demandé à Patrick Serruys de justifier l'utilisation systématique de stents actifs en angioplastie, qui avait été établie comme stratégie par défaut il y a plusieurs années. Il a donc été procédé à une analyse rétrospective de toute la base de données avec suivi des patients à 3 ans. Cette étude présentée à la FDA début 2007 a montré l'absence d'excès de mortalité associée aux stents CYPHER contrairement aux

► Stents actifs : mise au point

POINTS FORTS

- Les stents actifs ont permis, en réduisant de façon très significative le risque de réintervention, de traiter des patients de plus en plus complexes.
- Les stents actifs sont probablement associés à un taux légèrement supérieur de thromboses tardives que les stents nus.
- Ce risque potentiel ne se traduit pas par une augmentation des décès ou des infarctus à 5 ans.
- La polémique suscitée autour des stents actifs a permis d'insister sur la nécessité d'un traitement antiplaquettaire bien conduit et surtout d'un déploiement de stent optimal.

données rapportées par Camenzind (fig. 5), que ce soit chez les patients diabétiques ou non (fig. 6).

Les données des méta-analyses des indications "on-label" des stents actifs ont fait l'objet d'une analyse indépendante et centralisée avant d'être publiées dans le *New England Journal of Medicine* en mars 2007, en particulier les données concernant les thromboses de stent [22]. L'analyse de ces données a mis en évidence une diminution du risque de thrombose de stent dans les six premiers mois chez les porteurs de stents actifs par

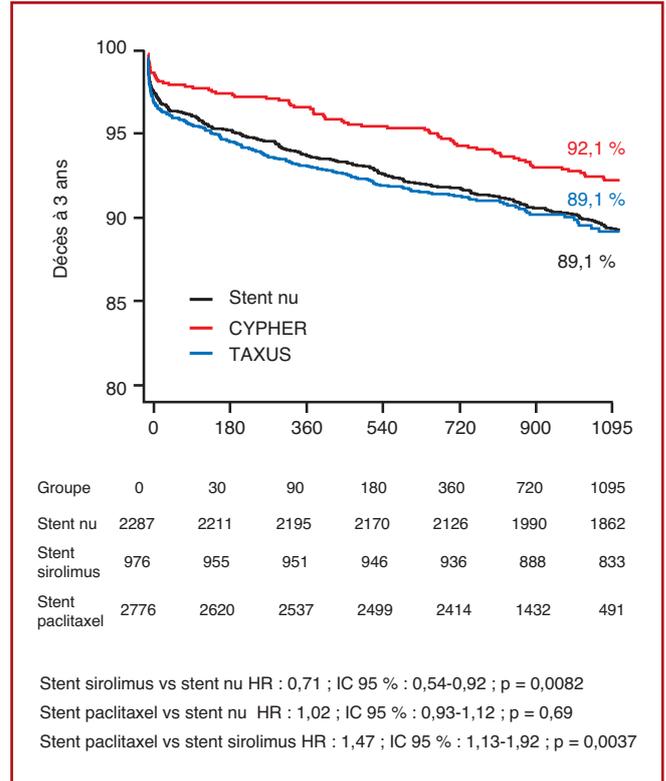


Fig. 5 : Etude de Rotterdam. Analyse épidémiologique.

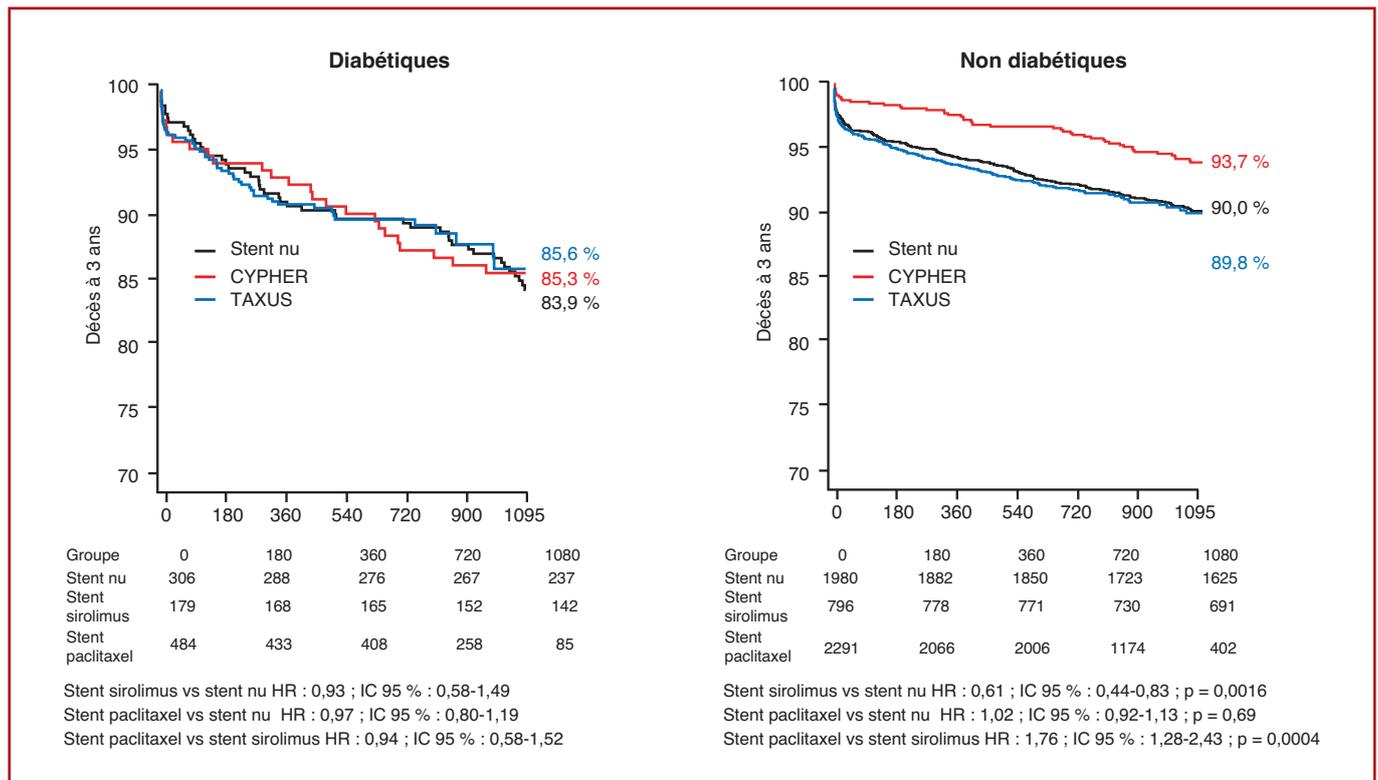


Fig. 6 : Etude de Rotterdam. Résultats comparatifs chez les patients diabétiques et non diabétiques.

Existe-t-il un problème de sécurité avec les stents actifs?

rapport aux stents nus, puis un rattrapage avec un taux global à 4 ans comparable entre les stents nus et les stents actifs (*fig. 7*). La méta-analyse de toutes les données randomisées comparant le stent au sirolimus au stent nu a été publiée par Kastrati [23]. Ces données ont fait ressortir un taux comparable de décès et d'infarctus à 5 ans de suivi (*fig. 8*). Une méta-analyse comparable avec le stent au paclitaxel a été publiée par Gregg Stone [24] et, là encore, a montré des résultats comparables en termes de mortalité ou d'infarctus à 4 ans. Plus récemment, la "Network" méta-analyse de Stettler [25] est

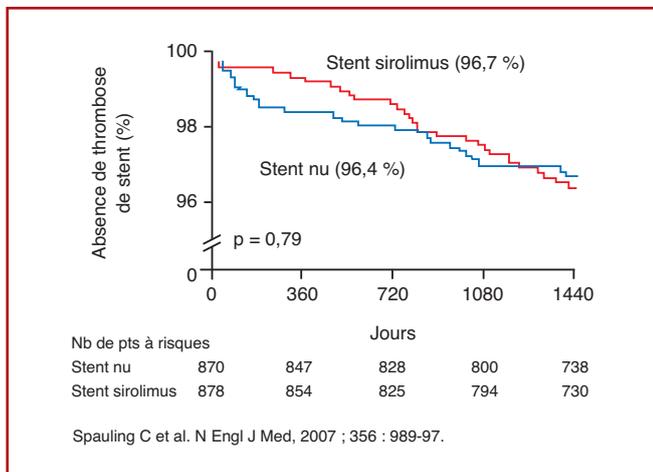


Fig 7 : Méta-analyse du Lancet. Résultats sur les thromboses de stent (définition ARC).

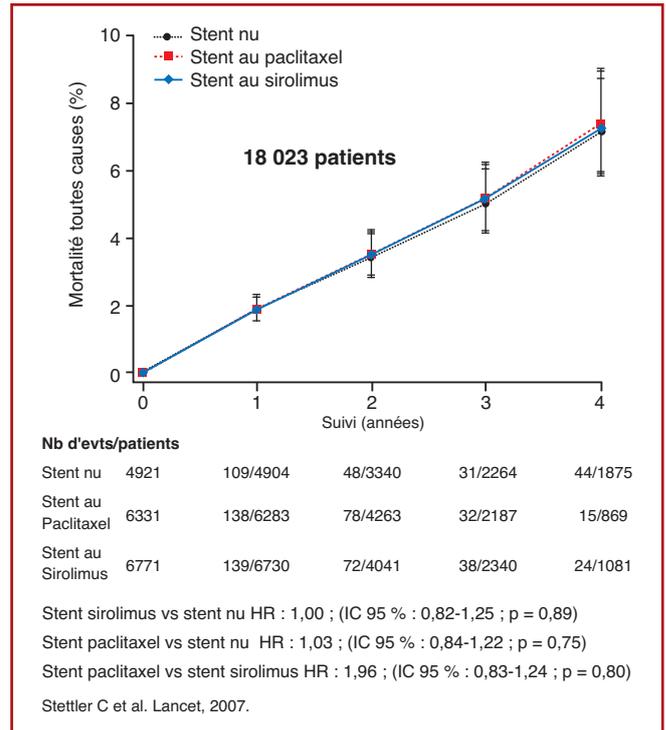


Fig. 9 : Network Meta-Analysis : stents actifs vs stent nu. Résultats sur les décès.

venue confirmer ces données rassurante à 4 ans sur le risque de décès ou de décès et d'infarctus (*fig. 9 et 10*) après pose de stent actif comparée à celle de stent nu.

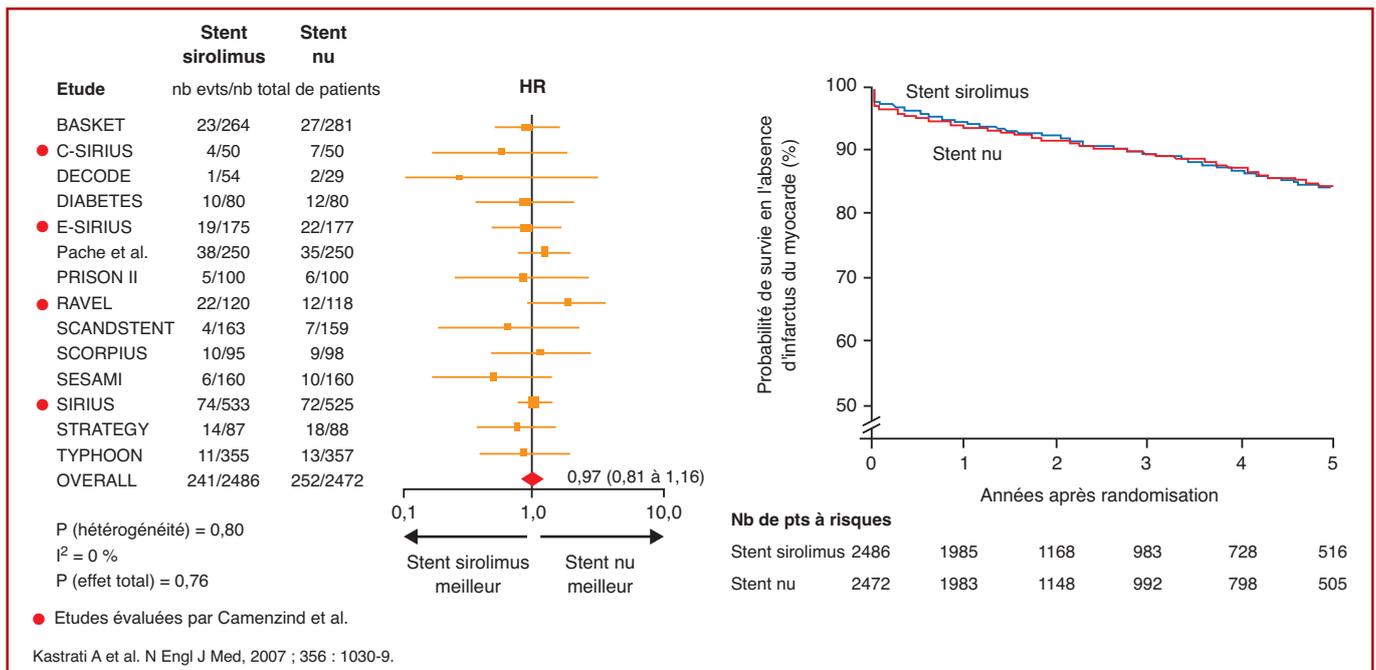


Fig. 8 : Méta-analyse études CYPHER à 5 ans (14 études).

► Stents actifs : mise au point

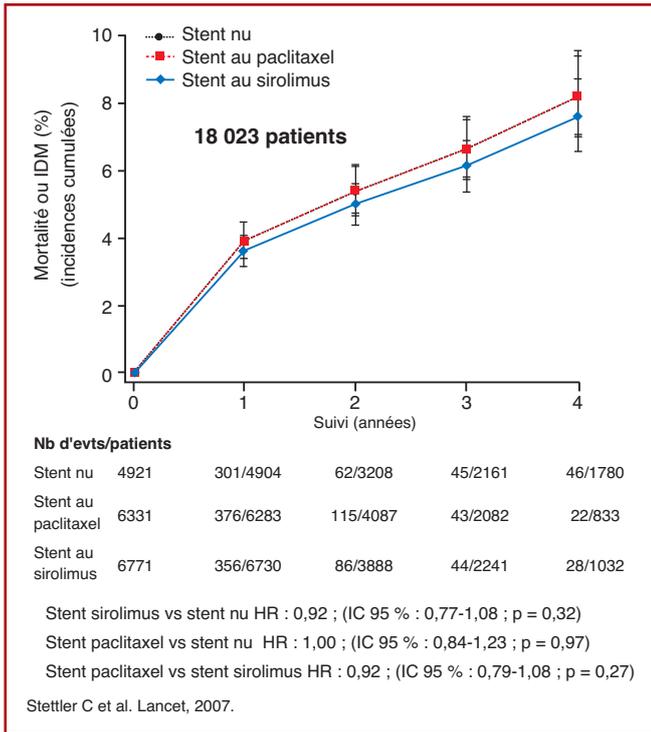


Fig. 10 : Network Meta-Analysis : stents actifs versus stent nu. Résultats sur les décès ou les IDM.

■ LES DONNEES DES REGISTRES

Toutes ces données rassemblent essentiellement les indications "on-label" et il est bien sûr essentiel de savoir s'il existe un risque particulier (par rapport au stent nu) avec les indications "of-label". C'est tout l'intérêt des registres, qui certes ont des limites méthodologiques mais peuvent donner des informations importantes lorsqu'ils sont bien conduits.

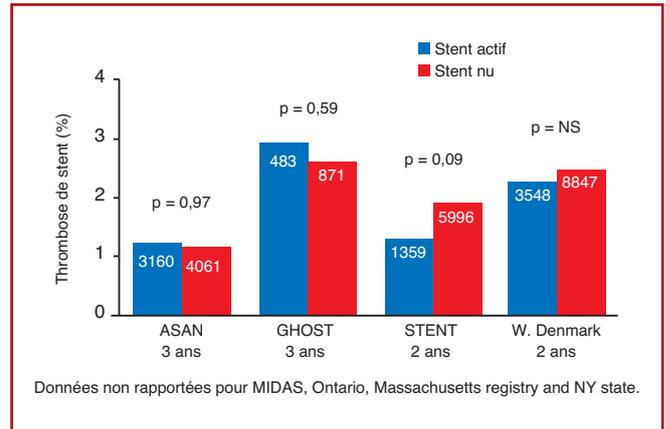


Fig. 12 : Comparaison stents actifs et stents nus sur les thromboses de stent. Données des registres. Les chiffres dans les histogrammes indiquent le nombre de patients.

Des informations essentielles ont récemment été apportées par le registre SCAAR. En effet, Lagerqvist *et al.* [26] ont observé un excès d'événements cardiaques à type d'infarctus ou de décès survenus au cours du suivi à 3 ans des patients inclus en Suède entre 2003 et 2004. Les données issues d'une année supplémentaire d'inclusion présentées par James au Congrès Européen de Vienne en 2007 sont venues contredire cette information en montrant que les patients inclus en 2005 avaient en fait une diminution du risque de décès ou d'infarctus (*fig. 11*) lorsqu'ils avaient été traités avec un stent actif. Cela suggère fortement le rôle de la courbe d'apprentissage dans le choix des indications, l'optimisation du traitement antiplaquettaire et la qualité d'implantation des stents.

Enfin, au TCT et à l'AHA 2007, des registres de qualité comportant un grand nombre de patients ont été présentés et ont

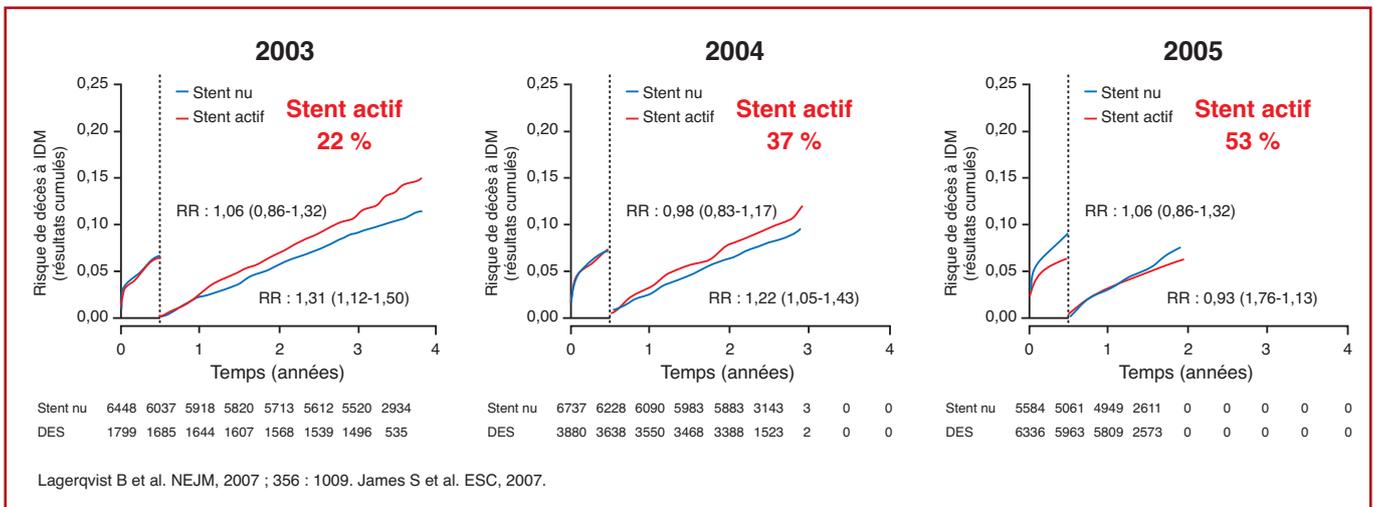


Fig. 11 : Régistre suédois SCAAR. Analyse après un an supplémentaire d'inclusion.

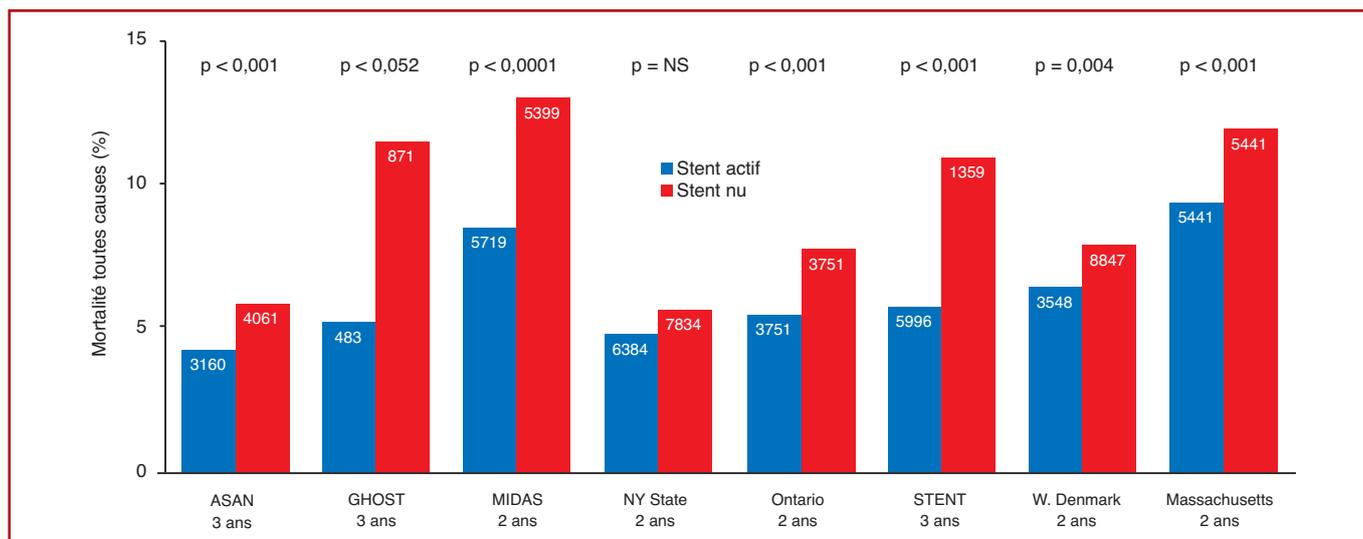


Fig. 13: Comparaison stents actifs et stents nus sur la mortalité. Données des registres. Les chiffres dans les histogrammes indiquent le nombre de patients.

montré un taux comparable de thrombose avec les stents actifs et nus entre 2 et 3 ans (fig. 12) et un taux comparable, voire inférieur, de décès avec les stents actifs entre 2 et 3 ans (fig. 13).

■ PEUT-ON DIMINUER LE RISQUE DE THROMBOSE DE STENT?

Si l'on doit attendre l'arrivée de nouveaux stents moins thrombogéniques, voire biorésorbables, et des traitements antiplaquettaires encore plus efficaces, il est des facteurs sur lesquels nous pouvons agir en pratique : le traitement antiplaquettaire et la qualité de déploiement du stent.

La majeure partie des thromboses (environ 80 %) surviennent pendant le premier mois et environ la moitié au-delà alors que le patient est encore sous double traitement antiplaquettaire. Nous savons qu'environ 5 à 10 % des patients sont "résistants" à l'aspirine et près de 20 % au clopidogrel. Il est donc illusoire de poursuivre le double traitement antiplaquettaire indéfiniment et préférable de tester les éventuelles résistances au traitement, notamment à l'aspirine, avant l'arrêt du clopidogrel, et d'inciter le patient et son entourage à une observance rigoureuse.

En ce qui concerne le geste technique, nous savons que la qualité de déploiement du (ou des) stent(s) est cruciale et tous nos efforts devraient donc se concentrer sur ce point, notamment en cas de lésions complexes et/ou calcifiées et a fortiori lorsque le terrain est défavorable (patient diabétique, insuffisant rénal, infarctus, lésion thrombotique, calcifiée, longue...).

■ CONCLUSION

Les stents actifs sont probablement associés à un taux légèrement supérieur de thrombose tardive par rapport aux stents nus. Cependant, cela ne se traduit pas par une augmentation du risque de décès ou d'infarctus à 5 ans. Le risque potentiel d'infarctus ou de décès associé aux thromboses tardives de stent est probablement compensé par la diminution très importante du risque de resténose et du risque de réintervention générateurs de complications.

Le risque de thrombose est bien entendu plus élevé dans les indications off-label que dans les indications on-label, mais les patients concernés encourent un risque également plus élevé s'ils sont traités chirurgicalement.

Finalement, les doutes suscités ces dernières années sur les stents actifs ont généré un effet positif puisqu'un travail essentiel a été réalisé tant au plan de la recherche que dans le domaine des définitions d'événements cardiaques (thromboses de stent, décès), et que des registres prospectifs de bonne qualité ont été mis en œuvre. Ainsi, nous connaissons désormais l'importance pour le devenir de nos patients après pose de stent actif, d'un traitement antiplaquettaire bien conduit et surtout d'un déploiement de stent optimal. ■

Bibliographie

1. SERRUYS PW, DE JAEGERE P, KIEMENEIJ F *et al.* for the Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1994; 331: 489-95.

2. MORICE MC, SERRUYS PW, SOUSA JE *et al.* For the RAVEL Study Group. Randomized study with the sirolimus-coated bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions : a randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 1773-80.
3. MORICE MC, ZEMOUR G, BENVENISTE E *et al.* Intracoronary stenting without Coumadin : one month result of a French multicenter study. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1995 ; 35 : 1-7.
4. SERRUYS PW, STRAUSS BH, BEATT KJ *et al.* Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*, 1991 ; 324 : 13-7.
5. BERTRAND ME, LEGRAND V, BOLAND J *et al.* Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting : the Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation*, 1998 ; 98 : 1597-603.
6. DOYLE B, RIHAL CS, O'SULLIVAN CJ *et al.* Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation*, 2007 ; 116 : 2391-8.
7. MOSES JW, LEON MB, POPMA JJ *et al.* for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 2003 ; 349 : 1315-23.
8. GRUBE E, SILBER S, HAUPTMANN KE *et al.* TAXUS I : six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*, 2003 ; 107 : 38-42.
9. STONE GW, ELLIS SG, COX DA, HERMILLER J, O'SHAUGHNESSY C, MANN JT, TURCO M, CAPUTO R, BERGIN P, GREENBERG J, POPMA JJ, RUSSELL ME, for the TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent. The TAXUS-IV Trial. *Circulation*, 2004 ; 109 : 1942-7.
10. KERNER A, GRUBER L, KAPELIOVICH M, GRENADIER E. Late stent thrombosis after implantation of a sirolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003 ; 60 : 505-8.
11. MCFADDEN EP, STABILE E, REGAR E *et al.* Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 2004 ; 364 : 1519-21.
12. VIRMANI R, GUAGLIUMI G, FARB A *et al.* Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent : should we be cautious? *Circulation*, 2004 ; 109 : 701-5.
13. RAMOS ROSAS A, MORICE MC, LEFEVRE T. Late or very late stent thrombosis can also occur with bare metal stents. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007 ; 70 : 229-32.
14. JONER M, FINN AV, FARB A *et al.* Pathology of drug-eluting stents in humans : delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 48 : 193-202.
15. KOTANI J, AWATA M, NANTO S *et al.* Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents : angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 2108-11.
16. VIRCHOW RLK. Thrombose und embolie : gefässentzündung und septische infection. In : *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt am Main : Von Meidinger & Sohn, 1856 : 219-732.
17. PFISTERER M, BRUNNER-LA ROCCA HP, BUSER PT *et al.* for the BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents : an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 48 : 2584-91.
18. CAMENZIND E, STEG PG, WIJNS W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents : a cause for concern. *Circulation*, 2007 ; 115 : 1440-55.
19. NORDMAN A, BRIEL M, BUCHER HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs bare metal stents in coronary artery disease : a metaanalysis. *Eur Heart J*, 2006 ; 27 : 2784-814.
20. CUTLIP DE, WINDECKER S, MEHRAN *et al.* Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials : a case for standardized definitions. *Circulation*, 2007 ; 115 : 2344-51.
21. STONE GW, ELLIS SG, COLOMBO A *et al.* Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation*, 2007 ; 115 : 2842-7.
22. SPAULDING C, DAEMEN J, BOERSMA E, CUTLIP D, SERRUYS P. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare metal stents. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 989-97.
23. KASTRATI A, MEHILLI, PACHE J, KAISER C, VALGIMIGLI M, KELBOEK H, MENICHELLI M, SABATE M, SUTTORP M, BAUMGART D, SEYFARTH M, PFISTERER M, SCHOMIG A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare metal stents. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 1030-9.
24. STONE GW, MOSES JW, ELLIS SG *et al.* Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 998-1008.
25. STETTLER C, WANDEL S, ALLEMANN S *et al.* Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents : a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007 ; 370 : 937-48.
26. LAGERQVIST B, JAMES S, STENESTRAND U, LINDBACK J, NILSSON T, WAL-LENTIN L for the SCAAR study group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 1009-19.