



B. CHEVALIER  
Institut Cardiovasculaire Paris-Sud, MASSY.

Plusieurs défis sont à relever pour l'avenir des endoprothèses actives (EA) : une meilleure compréhension de la cicatrisation artérielle après implantation d'EA, l'optimisation du traitement antithrombotique et l'amélioration technologique.

La richesse actuelle des biotechnologies explique le développement de nombreuses options qu'on peut scinder en deux catégories : celles portant sur le principe actif, notamment via les combinaisons de drogues et celles concernant le système de fixation/largage via la suppression du polymère ou l'utilisation de polymères résorbables.

A plus long terme, la constitution d'EA totalement résorbable est une approche enthousiasmante pour éliminer le problème de la biocompatibilité tardive.

La validation clinique et réglementaire des nouvelles EA est probablement le challenge le plus difficile : accumuler les données précliniques et cliniques nécessaires pour ne pas répéter les erreurs d'appréciation commises avec les premières EA sans retarder l'accès des patients à une technologie potentiellement plus performante que celle actuellement utilisée. Le poids de ces programmes de recherche, de développement et de validation réduira nécessairement le nombre et le délai de renouvellement des EA.

## Les stents actifs du futur

L'endoprothèse coronaire active (EA), c'est-à-dire interagissant avec la réaction à corps étranger que produisait l'endoprothèse simplement métallique, vit actuellement une crise d'adolescence. Cette technique apparue en 2000 est devenue incontournable sans être d'usage systématique. Notées dès sa genèse, récemment médiatisées à l'excès, les inquiétudes sur sa biocompatibilité expliquent, outre des considérations réglementaires et économiques, un taux de pénétration très variable.

Plusieurs défis sont à relever pour l'avenir : la compréhension de la réponse biologique à l'implantation, l'optimisation des traitements antithrombotiques, l'amélioration technologique, l'évaluation clinique des EA avant et après leur mise sur le marché. Ils s'adressent donc autant aux médecins qu'à l'industrie.

### ■ UNE MEILLEURE COMPREHENSION DE LA CICATRISATION ARTERIELLE APRES IMPLANTATION D'EA

Le concept actuel de l'EA repose sur une trilogie : la plateforme métallique, la drogue à activité biologique – le plus souvent antiproliférative, le système de rétention et de relargage de la drogue – le plus souvent un polymère. Cette trilogie interagit avec un quatrième élément : la paroi artérielle et sa plaque athéromateuse. Cela explique les limites des études animales sur artère saine. Un bon modèle animal manque cruellement.

Quatre facteurs sont impliqués dans l'insuffisance de biocompatibilité des EA actuellement utilisées :

- le retard d'endothélialisation associé aux cas autopsiés de thrombose par rapport aux patients porteurs d'endoprothèses non thrombosées. Cette différence est nette à 6 mois et persiste sur quelques cas isolés ayant un contrôle autopsique plus tardif, jusqu'à 18 mois. Il résulte directement de l'action antiproliférative non sélective de la drogue,
- la survenue de réactions d'hypersensibilité tardive dans lesquelles les polymères ont été incriminés,
- la présence dans 5 à 10 % des cas d'un remodelage artériel créant à long terme un espace mort derrière les mailles du stent qui, lorsqu'il est étendu, pourrait être

## ► Stents actifs : mise au point

un facteur de thrombose entre la 1<sup>re</sup> et la 3<sup>e</sup> année. L'action antiproliférative limite la colonisation secondaire par l'hyperplasie intimale. Cela est plus fréquent en cas d'implantation sur occlusion chronique et à la phase aiguë de l'IDM. Un effet toxique direct de la drogue sur l'adventice a été évoqué, – l'aggravation de la dysfonction endothéliale après implantation d'EA par rapport à un simple stent métallique sans que l'on sache si cette constatation a un impact clinique.

### ■ L'OPTIMISATION DU TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE

L'EA n'a pas fait diminuer le risque de thrombose subaiguë. Elle l'a prolongé dans le temps, conduisant à un risque légèrement accru de thrombose tardive. Pour autant, est-il nécessaire de poursuivre une double thérapie antiplaquettaire tout au long de la cicatrisation ? Le manque cruel de données randomisées ne permet pas d'apporter de réponse basée sur la médecine par les preuves.

Pour mémoire, la durée recommandée dans les instructions d'usage est celle choisie arbitrairement dans les essais cliniques et va de 2 à 6 mois suivant les modèles. Cette durée n'a jamais été validée par des données cliniques ou précliniques. De plus, la durée réelle de traitement dans les essais a souvent été plus longue que celle préconisée par le protocole.

Plusieurs projets d'études randomisées comparant différentes durées de bithérapie existent. Le volume nécessaire (proche de 10000 patients), la durée du suivi font que leurs réponses n'arriveront au mieux que dans 4 à 5 ans. A ce moment-là, les EA auront certainement changé de génération. Enfin, ces études ayant un critère de jugement clinique, il sera délicat d'identifier le bénéfice revenant à la prévention de la thrombose de stent de celui lié à la simple prévention secondaire du coronarien connu : il est probable que le premier bénéfice se réduit progressivement au fur et à mesure que l'autre augmente. Malgré ces limites, une telle étude est essentielle et sa réalisation nécessitera une implication majeure de l'industrie des antiplaquettaires, jusqu'ici remarquablement absente de ce domaine d'évaluation clinique.

### ■ L'AMELIORATION TECHNOLOGIQUE

La notion d'EA de nouvelle génération, souvent évoquée dans la communication de l'industrie, doit être évaluée de façon critique. Elle se justifie lorsque la drogue ou le système de

fixation/relargage du principe actif sont réellement différents de ce qui existe, à savoir : une substance antiproliférative diffusée passivement par un polymère non résorbable.

La richesse actuelle des biotechnologies explique le développement de nombreuses options de développement qu'on peut scinder en deux catégories :

#### 1. – Le principe actif

On peut lister différents choix possibles :

- une substance pro-endothélialisante (estradiol, anticorps anti-CD34, VEGF),
- une substance anti-inflammatoire (stéroïdes),
- une substance à action mixte moins antiproliférative mais plus anti-inflammatoire que le sirolimus, l'évérolimus et le zotarolimus actuellement utilisés (tacrolimus, pimécrolimus).

Mais, ce sont les combinaisons de drogues qui offrent le plus de possibilités tout en posant des problèmes complexes de technologie, notamment sur la maîtrise des cinétiques de diffusion et des interactions in situ :

- antiprolifératif à faible dose + anti-inflammatoire,
- antiprolifératif + antiplaquettaire,
- antiprolifératif large + antiprolifératif ciblé, notamment gli-tazone chez les diabétiques.

#### 2. – Le système fixation/largage

Le polymère durable a été choisi initialement car cette technologie connue a l'avantage d'une capacité de fixation et de relargage modulable et reproductible, au moins sur modèle animal. La mise en cause du polymère durable, responsable d'une inflammation chronique et parfois d'hypersensibilité dans la faible biocompatibilité des EA a conduit à chercher à s'en passer par une application directe du principe actif. Cette approche a donné, jusqu'ici, des résultats cliniques moins performants.

Les alternatives actuellement en cours d'évaluation sont :

- le traitement poreux de la surface métallique (micro- ou nanoporeuse) pour capter la drogue a plusieurs avantages théoriques (capacité de charge de la drogue, rôle du traitement de surface sur la promotion de l'endothélialisation),
- la réduction par un facteur de 10 à 100 de la quantité totale de polymère durable, notamment par son application sur la seule surface abluminale des mailles du stent,
- le remplacement du polymère durable par un polymère résorbable. C'est cette technologie qui est la plus proche d'une utilisation clinique routinière. Les deux polymères le plus sou-

vent utilisés sont le PLA et PLGA, largement utilisés en technique biomédicale. Leur absorption doit être suffisamment progressive – sur plusieurs mois – pour minimiser la réaction inflammatoire, contrôlée par la drogue. Ce processus terminé, le stent actif redevient un stent métallique banal ne devant pas a priori poser de risque additionnel de thrombose tardive, bénéfice potentiel à confirmer par les études cliniques.

A côté de ces innovations, la technologie du polymère classique, durable, a continué à progresser grâce à la coopération avec l'industrie chimique. Il est ainsi possible de mélanger polymères hydrophobes et hydrophiles au sein d'un même revêtement pour bénéficier des propriétés de rétention/diffusion liées à la lipophilie et de la biocompatibilité apportée par l'hydrophilie. Seules les études cliniques permettront d'évaluer le rôle réel de ces évolutions par rapport aux réelles innovation citées plus haut.

A plus long terme, la constitution d'EA totalement résorbable est une approche enthousiasmante pour éliminer le problème de la biocompatibilité tardive. Le développement et l'évaluation clinique de cette technologie sont débutants. Les premiers résultats sont encourageants, mais de nombreuses questions sont à régler (propriétés mécaniques aiguës et chroniques d'un stent "plastique", définition de la cinétique idéale de résorption, contrôle de l'inflammation, action sur le remodelage artériel, durée du traitement antiplaquettaire).

## ■ LA VALIDATION CLINIQUE ET REGLEMENTAIRE DES NOUVELLES EA

C'est probablement le challenge le plus difficile: accumuler les données précliniques et cliniques nécessaires pour ne pas répéter les erreurs d'appréciation commises avec les premières EA sans retarder l'accès des patients à une technologie potentiellement plus performante que celle actuellement utilisée. En l'absence de consensus connu, on peut résumer cette problématique à quatre prérequis:

- la réalisation d'un programme animal suffisamment large et prolongé pour éliminer les EA responsables d'inflammation prolongée, d'hypersensibilité ou de retard important d'endothélialisation,

- ▶ **Quatre facteurs sont impliqués dans l'insuffisance de biocompatibilité des EA actuellement utilisées:**
  - le retard d'endothélialisation,
  - la survenue de réactions d'hypersensibilité tardive,
  - la présence dans 5 à 10 % des cas d'un remodelage artériel positif,
  - l'aggravation de la dysfonction endothéliale.
- ▶ **L'amélioration technologique peut porter sur le principe actif ou sur le système de fixation/largage de la drogue.**
- ▶ **A plus long terme, la constitution d'EA totalement résorbable est une approche enthousiasmante pour éliminer le problème de la biocompatibilité tardive, mais de nombreuses questions restent à régler.**
- ▶ **La validation clinique et réglementaire des nouvelles EA est probablement le challenge le plus difficile: accumuler les données précliniques et cliniques nécessaires pour ne pas répéter les erreurs d'appréciation commises avec les premières EA sans retarder l'accès des patients à une technologie potentiellement plus performante que celle actuellement utilisée.**

- la nécessité d'une étude angiographique et échographique de petite taille (car les critères de jugement sont très puissants) permettant de confirmer l'effet inhibiteur de la prolifération. Cette étude pourrait s'associer à des études de dose de manière à définir la dose minimale efficace,
- une ou des études randomisées de large taille confirmant l'efficacité par rapport à une EA de référence, et ce dans une population moins sélectionnée que ne le furent les études réalisées jusque-là afin de pouvoir réellement extrapoler les performances du stent dans la vie réelle,
- la réalisation de registres exhaustifs de post-commercialisation, de méthodologie aussi rigoureuse que celle des essais cliniques (monitoring des données, audit des centres, analyse indépendante des événements et de la base de données), afin de capturer le risque d'événements rares mais graves, qu'ils soient connus ou imprévus.

Le poids, la durée et le coût de ces programmes de recherche, développement et de validation réduiront nécessairement le nombre et le délai de renouvellement des EA, pouvant rejoindre à terme la situation actuelle des médicaments en termes de développement et de mise sur le marché. ■