

# L'avenir va encore se faire attendre.

## À propos des stents résorbables.

*Dans le domaine des idées, tout dépend de l'enthousiasme.  
Dans le monde réel, tout repose sur la persévérance.*  
~ Johann Wolfgang von Goethe



→ F. DIÉVERT  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Sur le papier, le stent coronaire résorbable est plein de promesses, une endoprothèse transitoire devant se résorber progressivement et complètement pour que l'artère retrouve sa pleine fonction vasomotrice une fois la sténose coronaire écrasée. Les données de l'évaluation la plus aboutie concernant un des stents résorbables disponibles montrent qu'il y a maintenant plusieurs problèmes qu'il va falloir résoudre avant de disposer, avec l'efficacité et la sécurité suffisantes, d'un tel stent pour la pratique.

Les termes qualifiant les stents résorbables ne sont pas encore parfaitement fixés : "stents" ou "scaffolds", "résorbables", "biorésorbables", "absorbables" ou "bioabsorbables". Par raccourci, dans ce texte, c'est le terme de "stent résorbable" qui est utilisé.

### [ L'histoire en marche

La première angioplastie coronaire chez l'homme a eu lieu le 16 septembre 1977. Cette technique, quand elle est effectuée au ballonnet seul, expose à plusieurs complications, dont le risque d'occlusion aiguë de l'artère (notamment par dissection) et celui plus tardif de resténose. Cette dernière a plusieurs causes "mécaniques", notamment un retour élastique de la paroi dilatée (*recoil*) puis une hyperplasie intimale, prolifération des cellules de la paroi vasculaire. Aucun traitement pharmacologique n'a démontré qu'il pouvait diminuer de façon fiable ce risque de resténose.

Le développement des stents métalliques, dont la première pose chez l'homme a eu lieu le 28 mars 1986, a permis de prendre en charge, le plus souvent efficacement, le risque d'occlusion aiguë par dissection et de résoudre pour une grande part le problème du retour élastique et, pour partie, le remodelage constrictif. Cependant, le stent exposait à au moins deux complications : la thrombose du site stenté, appelée thrombose du stent, et l'hyperplasie de la paroi. Le début des années 1990 a alors été marqué par deux avancées majeures : la démonstration du

## BILLET DU MOIS

bénéfice d'une double antiagrégation plaquettaire pour réduire le risque de thrombose de stent et des essais thérapeutiques contrôlés, les études STRESS et BENESTENT, démontrant que le stent réduisait le risque de resténose de façon significative par rapport à l'angioplastie au ballonnet seul. Ces deux éléments ont contribué à une utilisation large des stents depuis le milieu des années 1990. Toutefois, malgré un moindre taux de resténose qu'avec le ballonnet seul, le taux de resténose sous stent métallique restait de l'ordre de 15 à 20 %.

Plusieurs voies ont alors été explorées pour tenter de diminuer plus encore le taux de resténose. Parmi ces voies, il y a eu une meilleure compréhension des paramètres spécifiques aux stents et corrélés au risque de resténose. Les hypothèses générées ont été validées par des essais cliniques spécifiques montrant que les taux de resténose sont plus faibles sous stents nus à mailles plus fines. Surtout, la conception de stents dits actifs a été le progrès majeur : le stent équipé d'une technique permettant de libérer localement une substance cytotoxique permet de réduire l'hyperplasie intimale et donc la resténose. Le prix à payer a initialement été un risque de thrombose de stent plus élevé qu'avec le stent nu du fait d'une réendothélialisation plus aléatoire du stent actif que du stent nu. Mais la recherche a pris à bras-le-corps ce problème et développé de nouvelles générations de stents actifs (plus grande biocompatibilité des molécules antiprolifératives, mailles du stent plus fines...) pour lesquelles tout démontre que le taux de thrombose de stent n'est pas plus élevé qu'avec les stents nus.

Il persistait néanmoins plusieurs problèmes parmi lesquels : la persistance d'une armature métallique définitive dans la paroi d'une artère qui, de ce fait, perd ses fonctions avec une diminution de sa vasoréactivité, une possibilité d'obstruction d'une branche collatérale par les mailles du stent et des difficultés

à réaliser une éventuelle chirurgie de pontage coronaire.

Nouveaux problèmes, nouvelles hypothèses et nouvelles propositions de solutions : a ainsi émergé l'idée qu'il serait possible de créer des stents résorbables afin de faire disparaître le stent permettant à l'artère de retrouver sa fonction. L'histoire est ici simplifiée sur le plan chronologique car, de fait, la première implantation d'un stent résorbable a eu lieu en 1999 et la première implantation d'un stent actif en mars 2000. Le premier stent résorbable nécessitait toutefois, pour être implanté, d'être chauffé préalablement à 80 °C, ce qui rendait son utilisation complexe. Ce n'est donc que progressivement que cette voie a été évaluée lorsque d'autres types de stents résorbables ont pu être mis au point, tout en prenant du retard par rapport au développement des stents actifs et en imposant donc de prendre en compte les avancées spécifiques aux stents actifs.

En 2016, plusieurs modèles de stents résorbables sont, ou ont été, développés et trois possèdent le marquage CE (stent Igaki-Tamai pour les angioplasties périphériques, stents DESolve et Absorb pour l'angioplastie coronaire). Celui dont le développement clinique est le plus avancé est le stent Absorb, développé par les laboratoires Abbott.

Les études évaluant ces stents sont essentiellement présentées lors des congrès spécifiques de cardiologie interventionnelle (PCR, TCT, SCAI...). Et, l'an dernier, en suivant le TCT (*Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*), le message principal entourant le développement de ces stents était en substance : "Ces stents n'apportent pas d'avantage particulier par rapport aux stents actifs dans les études de court-moyen terme (6 mois à 2 ans), mais il est nécessaire d'attendre les résultats d'études de plus long terme (3 à 5 ans), car le bénéfice clinique de la restauration de la fonction endothéliale justifie un plus long recul pour être évalué."

## 2015-2016 : mauvaises années

Et, du TCT 2015 au TCT 2016, le parcours de l'évaluation du stent Absorb a été plus que contrarié.

Les doutes sur l'efficacité et la sécurité de ces stents sont venus de la publication de plusieurs méta-analyses et de celle des études ABSORB III et ABSORB II avec un suivi de 3 ans. Et, l'ambiance du TCT 2016, qui s'est tenu du 29 octobre au 02 novembre 2016 à Washington, aux États-Unis, peut se résumer comme suit : "On ne s'attendait pas à de telles déconvenues. Il va falloir revoir la copie."

Les lignes qui suivent résument chronologiquement les résultats de quelques méta-analyses sélectionnées parmi celles parues :

- en juillet 2015, méta-analyse d'essais contrôlés et de registres portant sur 2 990 patients : pas de bénéfice en termes d'événements cliniques du stent résorbable par rapport aux stents actifs ;
- en février 2016, méta-analyse de 6 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 2 337 patients traités par un stent résorbable à l'évérolimus et 1 401 patients traités par un stent actif à l'évérolimus : pas de différences entre les groupes sur l'ensemble des critères évalués mais une augmentation significative des thromboses du stent résorbable (OR : 1,99 ; IC 95 % : 1,00-3,98 ; p = 0,05) avec un risque à 30 jours après la pose nettement majoré (OR : 3,11 ; IC 95 % : 1,24-7,82 ; p = 0,02). Par ailleurs, la perte de lumière artérielle au site d'implantation du stent était plus importante sous stent résorbable que sous stent actif (différence pondérée moyenne : 0,08 ; IC 95 % : 0,05-0,12 ; p < 0,0001) ;
- en mars 2016, méta-analyse de 4 essais thérapeutiques contrôlés ayant enrôlé 2 164 patients ayant eu un stent Absorb et 1 225 patients ayant eu un stent actif (Xience cobalt-chrome) avec un suivi d'un an : pas de différence d'effet clinique entre les deux groupes comparés mais une augmentation significative des

infarctus du myocarde dans le territoire de l'artère dilatée en défaveur du stent résorbable (RR: 1,45; IC 95 % : 1,02-2,07; p = 0,04);

– enfin, en octobre 2016, méta-analyse de 6 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 5 588 patients : sous stent résorbable par rapport aux stents actifs, le risque d'infarctus du myocarde est significativement plus élevé (OR: 1,63; IC 95 % : 1,18-2,25; p < 0,01) de même que l'est le risque de thrombose du stent (OR: 2,10; IC 95 % : 1,13-3,87; p = 0,02).

L'étude ABSORB III a été publiée en novembre 2015 dans le *New England Journal of Medicine*. Elle a inclus 2 008 patients randomisés en 2:1 pour avoir un stent résorbable ou un stent actif (Xience). Avec un suivi moyen d'un an, elle démontre la non-infériorité du stent résorbable par rapport au stent actif mais non la supériorité sur le critère primaire (les événements cliniques en rapport avec une complication dans le territoire de l'artère dilatée). Particularité de l'étude, la marge de non-infériorité a été fixée en valeur absolue et non en valeur relative et était de 4,5 %... ce qui "laisse de la marge" dans une étude où le taux d'événements dans le groupe contrôle a été de 6,1 % et celui dans le groupe évalué de 7,8 %. Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative entre les groupes concernant tous les événements cliniques évalués (décès cardiaques, revascularisation du vaisseau cible guidée par l'existence d'une ischémie, IDM [infarctus du myocarde] dans le territoire de l'artère dilatée et thrombose de stent) bien que, pour chacun de ces critères, les taux aient été plus élevés chez les patients ayant eu le stent résorbable.

Fin octobre 2016, les résultats avec un suivi à 3 ans de l'étude ABSORB II ont été présentés concomitamment à leur publication dans le *Lancet*. Or, cette étude comparant le stent résorbable Absorb au stent actif Xience n'a pas démontré que

la vasoréactivité coronaire au site stenté était améliorée à 3 ans sous stent résorbable. Plus encore, elle ne démontre pas que la perte de lumière artérielle sous stent résorbable est non inférieure à celle observée sous stent actif.

En outre, dans cet essai ayant inclus 501 patients (355 ayant eu un stent résorbable et 166 un stent actif), les événements cliniques en rapport avec l'implantation du stent ont été significativement plus fréquents sous stent résorbable que sous stent actif (HR: 2,17; IC 95 % : 1,01-4,70; p = 0,0425) avec une augmentation significative des infarctus dans le territoire de l'artère dilatée (p = 0,0108). Enfin, il y a eu 8 thromboses de stent dans le groupe ayant eu un stent résorbable et aucune dans le groupe avec stent actif.

Ainsi, comme on le voit, le stent résorbable n'apporte pas d'avantage par rapport au stent actif d'au moins deuxième génération, que ce soit sur le plan clinique – avec une forte indication (voire peut-être déjà une démonstration patente) d'une augmentation du risque d'infarctus dans le territoire de l'artère stentée – que sur le plan vasculaire propre (pas d'amélioration de la vasoréactivité coronaire et perte plus importante de lumière artérielle).

## **L'avenir**

Ces données ont plusieurs implications.

>>> La première est que plus de 100 000 patients dans le monde ont eu une implantation d'un stent résorbable: quelle doit être la durée d'une double antiagrégation plaquettaire chez ces patients? Jusqu'à présent il était proposé qu'elle soit d'un an. Mais, si le risque hémorragique n'est pas élevé, les données disponibles pourraient inciter à prolonger ce traitement double au-delà d'un an.

>>> La deuxième est qu'il semble que, chez les patients ayant une bonne apposition du stent résorbable, le risque d'événements cliniques ne soit pas plus élevé que sous stent actif: faudra-t-il donc contrôler systématiquement par une imagerie complémentaire la qualité de l'implantation du stent avant de terminer une procédure comprenant un stent résorbable (avec le surcoût et le risque éventuel engendrés par ces techniques complémentaires)?

>>> La troisième est que, même si les résultats obtenus avec les stents résorbables sont globalement moins bons qu'avec un stent actif, ils restent "défendables". En d'autres termes, ils ne sont surtout pas catastrophiques au point de condamner les stents résorbables. Il est par ailleurs possible que les propriétés de restauration de la fonction vasculaire alléguées pour ces stents ne puissent se manifester que bien après un suivi moyen de 3 ans. Ainsi, les analyses de chacun des problèmes rencontrés avec cette nouvelle technique et surtout celles de leurs déterminants devraient conduire à améliorer progressivement ces stents, comme ce fut le cas pour les stents nus puis pour les stents actifs. Cela pourrait permettre de disposer dans le futur d'un stent résorbable comblant les espoirs suscités.

Quoi qu'il en soit, on aura compris que le présent des stents résorbables est compromis et que leur "avenir radieux" va encore se faire attendre quelques années.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.