T. CUISSET, B. DE BRUYNE
Cardiovascular Center Aalst, OLV Clinic,
AALST (Belgique).

Efficacité des stents actifs

L'arrivée des endoprothèses coronaires actives a permis de réduire de façon considérable l'incidence de la resténose par le biais de substances antimitotiques limitant la prolifération néo-intimale intrastent.

Les premiers stents actifs développés ont été les stents au sirolimus et au paclitaxel, rejoints plus récemment par les endoprothèses au zotarolimus et à l'évérolimus. Ces différentes prothèses actives ont toutes, lorsqu'elles ont été comparées au stent nu correspondant, permis une réduction majeure des critères angiographiques et cliniques de resténose, pour des lésions, des patients et dans des contextes cliniques très variés.

Pour les comparaisons entre les différents stents actifs, il existe des différences significatives sur les paramètres angiographiques telles que la resténose binaire ou encore la perte tardive, critère très largement utilisé. Toutefois, les différences en termes d'événements cliniques sont beaucoup moins évidentes dans les différents grands essais randomisés.

L'efficacité de ces endoprothèses actives sur la réduction de la resténose n'étant plus à démontrer, reste alors à trouver le meilleur compromis entre efficacité et sécurité d'emploi de ces endoprothèses.

L'histoire de la cardiologie interventionnelle a été marquée par plusieurs étapes importantes. En 1978, les premières angioplasties coronaires étaient réalisées par Andreas Gruntzig. Le recours aux endoprothèses coronaires, initié en 1986 par Jacques Puel, a permis de réduire de 50 % l'incidence de la resténose observée dans 30 à 50 % des cas après angioplastie au ballon seul. Toutefois, en améliorant le risque de resténose, l'arrivée des stents a été marquée par un risque accru de thrombose aiguë. Ce problème a été résolu en grande partie par la combinaison d'antiagrégants plaquettaires. Depuis lors, la mise en place d'un ou plusieurs stents est effectuée dans plus de 90 % des procédures d'angioplastie dans le monde.

Le principal écueil de cette technique était alors la survenue d'une resténose intrastent qui était un problème majeur, avec une incidence comprise entre 20 et 40 % à 6 mois, selon les patients et/ou les lésions traitées. La reconnaissance de l'hyperplasie intimale comme composante proliférative dominante de ce phénomène a conduit à évaluer l'efficacité de différents procédés pharmacologiques d'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses. Le concept de stent "enrobé" ou "actif" est alors apparu.

L'intérêt de l'endoprothèse va, en réalité, dépasser ses seules propriétés mécaniques bloquant le remodelage pariétal pour devenir une plateforme pharmacologique. Le principe était de disposer d'une couverture pharmacologique de type antimitotique afin de délivrer in situ, au contact de la paroi coronaire, l'agent pharmacologique capable d'inhiber la prolifération de cellules musculaires lisses et donc de limiter le risque de resténose.

Les premiers principes actifs ayant obtenu le marquage CE, et dont nous détaillerons les résultats cliniques dans cet article, sont la rapamycine (Sirolimus) sur le stent Cypher de Cordis, le paclitaxel (Taxol) sur le stent TAXUS Express 2 de Boston Scientific et le zotarolimus sur le stent Driver de Medtronic. Ces substances antimitotiques inhibant la prolifération de cellules musculaires lisses pour éviter la resténose (efficacité) vont égale-

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

ment aboutir à une endothélialisation retardée, ce qui peut poser des problèmes en termes de sécurité d'emploi. L'efficacité d'un stent actif se jugera donc toujours sur un compromis entre son efficacité (diminution de resténose) et sa bonne tolérance.

EFFICACITE D'UN STENT ACTIF : DEFINITION

Les premières études cliniques randomisées évaluant les stents actifs ont été conduites versus des stents inactifs ou stents nus. Le choix de ce comparateur, un stent nu, peut être déterminant dans l'appréciation du bénéfice additionnel du stent enrobé pour prévenir le processus de resténose. Ainsi, la démonstration d'un bénéfice du stent actif est inversement proportionnelle aux qualités intrinsèques du stent nu : meilleur est le stent nu, plus difficile sera la démonstration d'un bénéfice additionnel.

L'efficacité peut être définie en termes morphologiques (angiographie ou ultrasons endocoronaires) et en termes cliniques.

1. – Les critères angiographiques

Les critères les plus souvent utilisés dans ces études sont le taux de resténose (réapparition d'une sténose de plus de 50 % du diamètre de référence) dans le stent ou dans le segment stenté (incluant 5 mm en amont et en aval de l'endoprothèse). La perte tardive ou "late loss" (différence entre les lumières minimales après la pose du stent et lors du suivi angiographique ou échographique) est un critère qui reflète mieux l'importance de la prolifération cellulaire et qui est donc largement utilisé pour comparer différents stents entre eux. Cette perte tardive correspond donc à l'épaisseur de l'hyperplasie intimale développée depuis l'implantation du stent.

Le niveau habituel moyen de late loss pour un stent métallique se situe entre 0,9 et 1 mm et moins pour un stent actif. Cette valeur peut évidemment être plus élevée dans les sous-groupes à risque de resténose, notamment les diabétiques. Le niveau optimal de perte tardive est un débat actuel qui reste ouvert afin d'obtenir le meilleur compromis entre efficacité et sécurité.

2. – Les critères cliniques

Ils sont plus importants pour le patient, mais beaucoup plus difficiles à définir et à standardiser. Ce que l'on entend par événements cardiovasculaires majeurs (ECVM) comporte les décès d'origine cardiaque, les infarctus, la nécessité d'un pontage ou d'une nouvelle angioplastie. La distinction entre décès d'origine cardiaque et non-cardiaque est souvent sujet à controverse. En outre, il est clair que la nécessité d'une nouvelle revascularisation peut en grande partie être exagérée par le caractère systématique de l'angiographie de contrôle. Chez des patients asymptomatiques, la découverte d'une sténose de plus de 50 % va souvent déclencher un réflexe oculo-sténotique et donner lieu à un nouveau geste de revascularisation. Pour cette raison, la plupart des études actuelles ne se concentrent que sur les événements cliniques majeurs (mortalité totale et infarctus du myocarde). Les principaux sont définis dans le ***tableau I***.

Terme anglais	Terme français et définition
Target Lesion Revascularisation (TLR)	Nouvelle angioplastie de la lésion traitée : nouvelle revascularisation pour ischémie d'une sténose > 50 % intrastent ou 5 mm proximal ou distal.
Target Vessel Revascularisation (TVR)	Nouvelle angioplastie du vaisseau traité. Considérée "guidée par l'ischémie" si : – Sténose > 50 % + modifications ECG au repos ou test fonctionnel positif. – OU sténose > 70 % + symptômes
Instent Restenosis	Resténose > 50 % dans le stent.
In Segment Restenosis	Resténose > 50 % dans le stent ou 5 mm en amont et en aval.
Late Loss	Perte tardive : Différence entre la lumière minimale après la pose du stent et lors du suivi angiographique.

Tableau I : *Définition des critères utilisés pour définir l'efficacité des stents actifs (d'après Stone* et al. NEJM, *2004).*

STENT ACTIF A ELUTION DE SIROLIMUS

Historiquement, le stent au sirolimus a été le premier stent actif à être developpé et dont les résultats ont été disponibles. L'étude FIM (First In Man) [1], non randomisée, a été la première à évaluer l'intérêt de stents enrobés de sirolimus selon deux formes de délivrance, l'une lente et l'autre rapide. Initialement conduite au Brésil, l'étude a ensuite inclus des patients aux Pays-Bas. Chez 45 patients, 15 dans le groupe à délivrance rapide et 30 dans le groupe à délivrance lente, aucune prolifération néo-intimale n'a été observée par échographie endocoronaire et angiographie lors des contrôles répétés à 6, 12 et 24 mois. Il n'y a pas eu de resténose intrastent à 2 ans dans cette courte série et aucun décès n'est survenu après sortie de l'hôpital.

Par la suite, l'étude RAVEL [2], première étude randomisée, a comparé un stent nu (le BX Velocity de Cordis) à son dérivé enrobé de sirolimus à délivrance lente (Cypher) pour le traitement de lésions de novo sur des artères natives. 238 patients présentant des lésions très sélectionnées ont été randomisés entre stents à élution de sirolimus (n = 118) et stents nus (n = 120). A 6 mois, les résultats spectaculaires ne montraient aucune resténose angiographique dans le groupe sirolimus avec un "late loss" moyen de 0,01 mm. Les taux de survie libre de tout événement à 1 et 2 ans sont respectivement de 94,2 et 89,2 % dans le groupe sirolimus contre respectivement 70,7 et 70,3 % dans le groupe stent non enrobé.

Après les résultats de cette étude, le programme SIRIUS s'est intéressé au travers de trois études à des lésions et/ou des patients plus complexes. L'étude nord-américaine SIRIUS [3] a élargi la population coronarienne examinée par rapport à l'étude RAVEL. Un total de 1 058 patients ayant des lésions coronaires de novo ont été randomisés pour recevoir un stent à élution de sirolimus (n = 533) ou un stent nu (n = 525). Le taux de succès de la procédure d'angioplastie et le pronostic hospitalier ne différaient pas entre les deux groupes. La perte tardive moyenne est de 0,17 mm dans le stent et de 0,25 mm au niveau de la lésion initialement traitée. A 9 mois, un échec de traitement du vaisseau cible (décès cardiaque, infarctus du myocarde, nouvelle revascularisation) est observé chez 10,5 % des patients du groupe sirolimus contre 19,8 % des patients du groupe stents nus. La resténose clinique définie comme une nouvelle revascularisation de la lésion traitée est observée chez 4,1 % des patients du groupe sirolimus et chez 16,6 % de ceux du groupe stent nu ($p < 0,001$). A 12 mois, la différence entre les deux groupes s'accroît (4,9 vs 20 % ; $p < 0,001$). Il n'y a pas de différences en termes de décès ou d'infarctus du myocarde. Dans les sous-groupes à haut risque de resténose définis par la petite taille des vaisseaux, la grande longueur des lésions et la présence d'un diabète, il existe une réduction de 70 à 80 % de la resténose clinique à 1 an. A 1 an, la survie libre de tout événement est de 94,8 % dans le groupe sirolimus et de 79,5 % dans le groupe stents nus.

POINTS FORTS

- **Les stents actifs réduisent considérablement le risque de resténose intrastent.**
- **Ce bénéfice a été démontré dans un spectre très large de lésions, de patients et de situations cliniques.**
- **Il existe des différences notables entre les différents stents actifs sur les paramètres angiographiques.**
- **Les différences en termes d'événements cliniques entre les différentes endoprothèses sont beaucoup moins significatives.**

Les deux autres études européenne (E-SIRIUS) [4] et canadienne (C-SIRIUS) [5] ont confirmé ces bons résultats chez des patients porteurs de lésions plus longues (15-32 mm) et sur des vaisseaux de plus petit diamètre.

Des sous-groupes de patients ayant des lésions particulières ont ensuite été étudiés :

- Chez les patients présentant une occlusion chronique, l'étude PRISON II [6] a montré une réduction de 41 % à 11 % du critère primaire représenté par la resténose binaire intra-segment dans le groupe sirolimus par rapport au groupe traité par un stent nu.

- Pour la resténose intrastent, l'étude RIBS-II [7] a démontré une réduction d'une nouvelle revascularisation de la lésion de 62 %.

- L'étude DIABETES [8] menée chez une population de diabétiques a confirmé dans cette sous-population le bénéfice du stent au sirolimus par rapport au stent nu en termes de réduction du "late loss", de la resténose binaire et des événements cliniques.

- Dans le contexte particulier de l'angioplastie primaire dans le cadre de l'infarctus aigu, l'étude TYPHOON [9] a montré un bénéfice significatif à l'emploi d'un stent au sirolimus sur les événements cliniques à 1 an.

● Chez les patients multitronculaires, l'étude ARTS II [10] a comparé un traitement par stenting au sirolimus au groupe historique de l'étude ARTS I chirurgie et stent nu. Le groupe sirolimus rejoignait les résultats de la chirurgie en termes de nécessité de nouvelle revascularisation, supérieure à ceux du groupe stent nu.

STENT ACTIF A ELUTION DE PACLITAXEL

Le stent à élution de placlitaxel (TAXUS, Boston Scientific) a été le second stent actif à avoir l'autorisation de la FDA (Food and Drug Administration), 1 an après le Cypher. Le paclitaxel a été découvert par The National Cancer Institute lors de recherches portant sur les substances disposant de propriétés antiprolifératives.

L'étude randomisée TAXUS-I a été désignée comme une étude "First In Man" et a démontré la supériorité du stent coaté au paclitaxel par rapport au stent nu correspondant sur un suivi de 6 et 12 mois [11]. Par la suite, les études TAXUS IV, V et VI ont confirmé la supériorité du stent au paclitaxel chez des patients et/ou des lésions à haut risque de resténose [12-15].

L'étude TAXUS IV a inclus 1 326 patients traités pour une atteinte monotronculaire de novo dont la longueur pouvait varier de 10 à 28 mm. Le stent enrobé de paclitaxel sur polymère était comparé au stent nu correspondant. Dans cette étude, les analyses par sous-groupes sont particulièrement intéressantes car l'utilisation du stent enrobé de paclitaxel est associée à une réduction homogène du risque de resténose quel que soit le facteur de risque considéré : petit diamètre du vaisseau, grande longueur de la lésion et surtout terrain diabétique.

Plus récemment, l'étude TAXUS-V-ISR (in-stent restenosis) a comparé l'efficacité d'une prothèse à libération lente de paclitaxel versus la brachythérapie pour le traitement des resténoses intrastent. A 9 mois, l'utilisation d'un stent coaté au paclitaxel était associée à des taux significativement plus bas de resténose clinique et angiographique et à un meilleur taux de survie sans événements [15].

Le programme clinique TAXUS, évaluant le stent TAXUS Express, a ensuite été suivi par les programmes TAXUS ATLAS et OLYMPIA, utilisant la combinaison drogue-polymère sur la plateforme du stent TAXUS Liberté [16] confirmant les résultats obtenus dans le programme TAXUS initial.

Plusieurs études ont comparé l'efficacité du stent coaté au paclitaxel au stent coaté au sirolimus. L'étude SIRTAX [17] a retrouvé une supériorité du stent au sirolimus sur les paramètres angiographiques ("late loss" et resténose binaire) et cliniques. A l'inverse, l'étude REALITY [18] a confirmé cette supériorité sur le critère angiographique "late loss" sans toutefois trouver de différence en termes de resténose angiographique et de pronostic clinique. L'étude ISAR-DIABETES [19], réalisée chez une population de diabétiques, montrait également un bénéfice sur les paramètres angiographiques sans bénéfice clinique franc à nuancer toutefois compte tenu du faible échantillon. Enfin, une étude a évalué spécifiquement les longues lésions sans retrouver de différence en termes de revascularisation entre le groupe sirolimus et le groupe paclitaxel [20].

STENT ACTIF A ELUTION DE ZOTAROLIMUS

Le stent ENDEAVOR de Medtronic associe la plateforme du stent Driver, une drogue qu'est le zotarolimus ainsi qu'un polymère biocompatible. L'étude ENDEAVOR, la première avec le stent Driver coaté au zotarolimus, a démontré une efficacité en termes de réduction du risque de resténose avec 96,9 % de survie à 4 ans sans nouvelle procédure de revascularisation de la lésion traitée [21].

Cette efficacité a également été retrouvée dans la première étude randomisée ENDEAVOR 2. En effet, le stent ENDEAVOR a permis de réduire de 50 % le risque de revascularisation de la lésion traitée sur un suivi de 3 ans [22]. Par la suite, l'étude ENDEAVOR 3 a comparé le stent ENDEAVOR au stent CYPHER avec une randomisation de type 3 : 1. Le CYPHER a obtenu de meilleurs résultats en termes d'indices angiographiques, avec notamment un "late loss" significativement moindre : 0,13 ± 0,33 vs 0,36 ± 0,46. Toutefois, en termes d'efficacité clinique, les taux de survie à 2 ans sans nouvelle revascularisation de la lésion traitée étaient proches dans les 2 groupes : 95,5 % pour le groupe Cypher et 93 % pour Endeavor (p = 0,50) [23].

Enfin, récemment, ont été présentés les résultats de l'étude ENDEAVOR 4 comparant de façon randomisée le stent Endeavor au stent TAXUS. A nouveau, le stent ENDEAVOR présentait des résultats angiographiques moins bons que ceux du stent TAXUS, notamment pour le "late loss". Toutefois, en termes d'événements cliniques et de revascularisation guidée par la clinique, les deux stents avaient des résultats similaires [24].

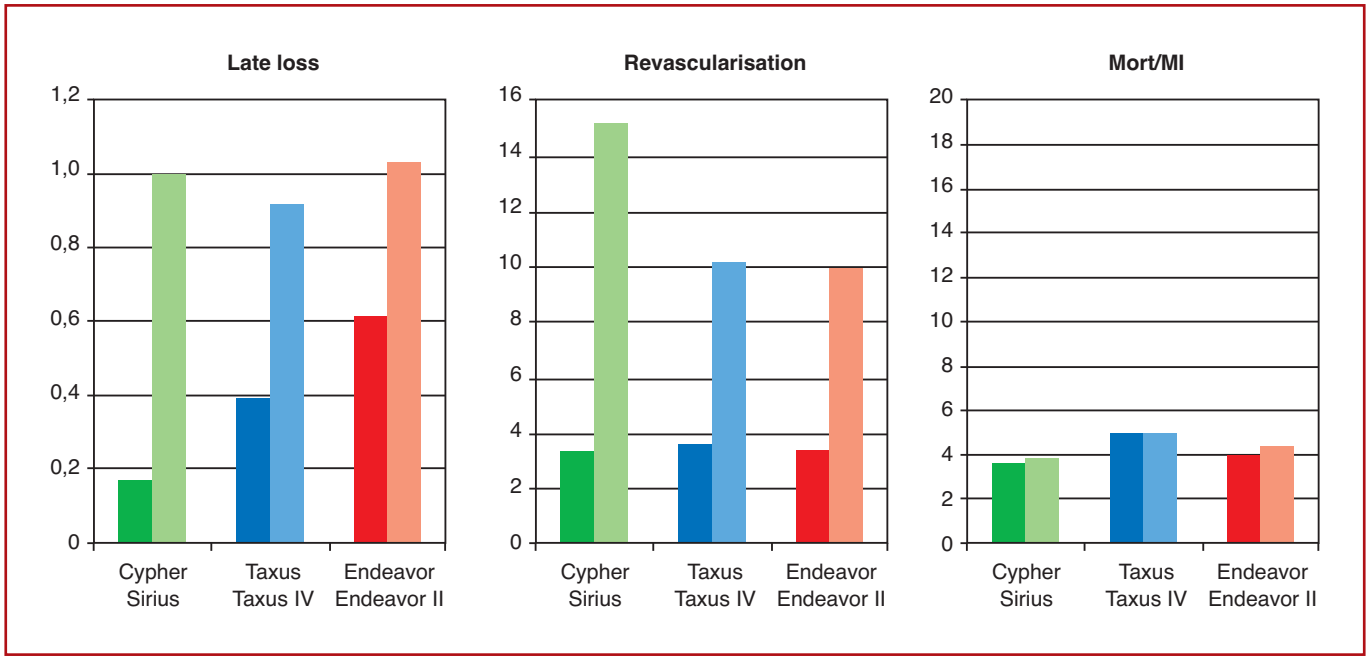

Fig. 1 : *Différences entre critères angiographiques et cliniques des différents stents actifs (barres foncées) en comparaison des stents nus (barres claires). La perte tardive (late loss très différente d'un type de stent à l'autre ne semble pas avoir de traduction clinique (taux semblable de revascularisation et de décès/infarctus).*

La ***figure 1*** montre le taux de late loss, le nombre d'événements cardiaques majeurs et le nombre de décès et d'infarctus à 9 mois dans les trois études pivots principales. Il est intéressant de noter que la différence très nette en late loss ne se traduit pas en termes d'efficacité clinique.

CONCLUSION

Ces trois types de stents actifs ont obtenu des résultats très significatifs en termes de réduction du risque de resténose par rapport au stent nu auxquels ils ont été comparés. Par ailleurs, pour ce qui est de la comparaison de ces différents stents actifs, des différences significatives ont été démontrées pour les critères angiographiques que sont le "late loss" et parfois la "resténose angiographique".

En revanche, pour ce qui est de différences en termes d'événements cliniques sévères de type thrombose de stent ou récidive angineuse menant à une revascularisation "guidée cliniquement", les différences observées entre les différents stents deviennent alors peu marquantes.

Le clinicien déterminera si l'efficacité d'un stent actif se juge à l'aune de sa capacité à inhiber la prolifération intimale ou à améliorer l'évolution clinique du patient. ■

Bibliographie

1. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC *et al*. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents : one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*, 2001 ; 104 : 2007-11.

2. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE *et al*. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 1773-80.

3. Moses JW, Leon MB, Popma JJ *et al*. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 2003 ; 349 : 1315-23.

4. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH *et al*. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries : double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet,* 2003 ; 362 : 1093-9.

5. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M *et al*. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 1110-5.

6. Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM *et al*. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II) : a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation*, 2006 ; 114 : 921-8.

7. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R *et al*. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis : results of the Restenosis Intrastent : Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 2152-60.

8. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ *et al*. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients : the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*, 2005 ; 112 : 2175-83.

9. Spaulding C, Henry P, Teiger E *et al*. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006 ; 355 : 1093-104.

10. Serruys PW, Ong ATL, Morice MC *et al*. Arterial Revascularisation Therapies Study Part II -Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroInterv,* 2005 ; 1 : 147-56.

11. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A *et al*. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*, 2003 ; 108 : 788-94.

12. Stone GW, Ellis SG, Cox DA *et al*. TAXUS IV investigators. A polymer-based, paclitaxel eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004 ; 350 : 221-31.

13. Ellis SG, O'Shaughnessey CD, Powers E *et al*. Twelve-month clinical outcomes of paclitaxel-eluting stents in complex lesions (Taxus V) : focus on late clinical benefits and stent thrombosis risk (abstr). *Circulation,* 2005 ; 112 : 3062.

14. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G *et al*. on behalf of the Taxus VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial : support for the use of drug-eluting stents incontemporary clinical practice. *Circulation*, 2005 ; 112 : 3306-13.

15. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD *et al*. TAXUS V ISR Investigators. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents : the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA,* 2006 ; 295 : 1253-63.

16. Turco MA, Ormiston JA, Popma JJ *et al*. Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Liberté stent in de novo lesions : the pivotal TAXUS ATLAS trial. *J Am Coll Cardiol,* 2007 ; 49 : 1676-83.

17. Windecker S, Remondino A, Eberli FR *et al*. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med,* 2005 ; 353 : 653-62.

18. Morice MC, Colombo A, Meier B *et al*. REALITY trial Investigators. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions : the REALITY trial : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006 ; 295 : 895-904.

19. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J *et al*. ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med,* 2005 ; 353 : 663-70.

20. Kim YH, Park SW, Lee SW *et al*. Long-DES-II Study Investigators. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation*, 2006 ; 114 : 2148-53.

21. Meredith I, Ormiston J, Whitbourn R *et al*. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions : Endeavor I Trial. *EuroInterv*, 2005 ; 1 : 157-64.

22. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ *et al*. ENDEAVOR II Investigators. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions : clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation*, 2006 ; 114 : 798-806.

23. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ *et al*. ENDEAVOR III Investigators. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease : a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol,* 2006 ; 48 : 2440-7.

24. Leon M *et al*. Oral Presentation, TCT, 2007.