

# Éléments rationnels du choix d'un stent actif

**RÉSUMÉ :** Tous les stents actifs ne sont pas égaux et le choix d'un stent devrait être fondé sur des éléments rationnels tenant compte de la "délivrabilité", de l'efficacité et bien sûr de la sécurité d'utilisation.

L'arrivée des stents actifs au début du III<sup>e</sup> millénaire a réellement été un saut technologique dans le domaine de l'angioplastie coronaire. Les stents actifs de 2<sup>e</sup> voire de 3<sup>e</sup> génération ont aujourd'hui un risque de thrombose à court et long terme inférieur à celui des DES de 1<sup>re</sup> génération et comparable, voire inférieur, à celui des stents nus. En 2013, les DES sont donc plus efficaces que les BMS et au moins aussi sûrs.

Les stents à élution de "limus" sont aujourd'hui les plus utilisés et présentent des performances comparables, mais leurs architectures diffèrent. Les stents présentant une structure à 2 connecteurs longitudinaux ont une meilleure flexibilité et possiblement une meilleure "délivrabilité"; cependant, ils sont plus fragiles avec un risque accru de compression ou de déformation longitudinale, ce qui peut poser problème dans le traitement des lésions complexes. Les stents actifs à polymères bioabsorbables, apparus plus récemment sur le marché, ont une efficacité comparable aux stents à polymères durables mais pourraient encore gagner en sécurité en réduisant le risque de thrombose très tardive. La barre est désormais placée très haute tant en sécurité qu'en efficacité et les nouveaux stents entièrement biorésorbables, dont les résultats sont très prometteurs, vont devoir encore faire mieux pour s'imposer.



→ J. VAN ROTHEM<sup>1</sup>,  
T. LEFÈVRE<sup>2</sup>

1. Hôpital Universitaire Rangueil,  
TOULOUSE.

2. Institut Cardiologique Paris-Sud,  
MASSY.

Le choix d'un stent est une préoccupation quotidienne du cardiologue interventionnel. Les prothèses disponibles sont nombreuses et il n'est pas simple de fonder une préférence. La décision peut être influencée par la connaissance des données de la littérature (efficacité, sécurité), la facilité d'utilisation du stent, voire des considérations personnelles ou financières ou des opportunités de recherche clinique.

Pour y voir plus clair, des travaux scientifiques tentent régulièrement de comparer les performances des stents entre eux. Les différences de résultats cliniques existent, mais sont souvent modestes et difficiles à mettre en évidence, nécessitant de larges cohortes de patients et des suivis à long terme. Des critères de jugement intermédiaires plus sensibles comme la perte luminale tardive (le

fameux LLL ou *late lumen loss*) ou le taux de thrombose sont souvent utilisés. Les comparaisons restent toutefois difficiles tant les situations cliniques sont multiples, les profils des patients et les types de lésions variables. Malgré cela, des éléments assez solides peuvent permettre de rationaliser le choix.

## L'apport des stents actifs

L'angioplastie au ballon seul, introduite par Andreas Gruentzig en 1977, était réservée à des lésions simples car associée à un risque relativement élevé de complications périprocédurales et à un taux de resténose clinique de l'ordre de 40 %. L'introduction des stents nus en 1986 par Jacques Puel a permis d'apporter une grande sécurité à la procédure d'angioplastie, mais a introduit un

# REVUES GÉNÉRALES

## Cardiologie interventionnelle

nouveau paramètre : le risque de thrombose de stent. Initialement de l'ordre de 10 à 15 %, il a progressivement été abaissé à un niveau de bruit de fond, de l'ordre de 1 % à 1 an grâce aux améliorations techniques (meilleure apposition) et à une meilleure préparation du patient avec la bithérapie antiplaquettaire poursuivie pendant au moins 1 mois.

Le problème du retour élastique après dilatation au ballonnet étant solutionné par le stent, il demeurait le risque de resténose lié à la prolifération intimale intrastent – responsable d'un risque de resténose clinique à 6 mois de l'ordre de 15 % (20 à 30 % en angiographie) – d'où l'idée d'ajouter une substance antiproliférative délivrée progressivement au contact de la paroi artérielle via un polymère attaché au stent. Dès la première génération, les stents actifs (Cypher avec le sirolimus et Taxus avec le paclitaxel) ont montré une efficacité spectaculaire pour diminuer le risque de resténose et le taux de revascularisation de la lésion traitée (le fameux TLR : *target lesion revascularization*) [1] avec un taux de réintervention à 1 an à un seul chiffre [2]. Cela a entraîné, du fait de la sécurité de la procédure apportée par le stent et du faible risque de récurrence apporté par la substance antiproliférative, un élargissement progressif des indications vers des lésions plus complexes.

### Risque de thrombose avec les premières générations

Si l'efficacité des stents actifs est incontestable, leur sécurité d'utilisation est longtemps restée un sujet de préoccupation et de controverse. Avec les stents actifs de 1<sup>re</sup> génération, le risque de thrombose persiste au-delà de la 1<sup>re</sup> année et on parle alors de thrombose tardive, voire très tardive [3] – phénomène déjà observé avec les stents nus mais jusqu'à présent considéré comme négligeable. Ce risque s'est avéré, au fil des études, plus important avec le stent

Taxus à élution de paclitaxel qu'avec le stent Cypher à élution de sirolimus. Dans une étude récemment publiée, le risque de thrombose tardive à 3 ans s'est avéré plus important avec le stent Cypher qu'avec le stent Endeavor, stent au zotarolimus, plus récemment introduit sur le marché (1,1 % vs 0,3 % ;  $p < 0,001$ ) [4].

En dehors des mal-appositions initiales, le phénomène de thrombose tardive peut être lié à une réaction d'hypersensibilité aux composants de la prothèse, notamment le polymère, comme cela a été observé dans de rares cas avec le stent Cypher. Le retard à l'endothélisation peut également prolonger l'effet thrombogène du stent au contact des plaquettes sanguines circulantes, notamment lorsque des montages complexes sont réalisés avec les stents. Bien que réel, ce risque reste modeste et ne s'accompagne pas d'une augmentation significative du taux de décès ou des infarctus du myocarde en comparaison aux stents nus.

Enfin, ce phénomène de thrombose tardive n'est pas l'apanage des DES de première génération. Il existe également avec les stents nus. Il est probablement

moins fréquent et souvent favorisé par un déploiement initial inadéquat, un montage complexe avec plusieurs stents ou l'arrêt intempestif du traitement antiagrégant.

### Les stents actifs de 2<sup>e</sup> génération

Le "design" des stents actifs a naturellement évolué afin d'améliorer non seulement leur facilité d'utilisation ("délivérabilité"), mais également leur efficacité et leur sécurité. Ainsi, l'alliage d'acier 616L a été remplacé par un alliage en cobalt-chrome, plus radio-opaque, permettant d'affiner l'épaisseur des stents et ainsi d'obtenir une réendothélialisation. Les nouvelles architectures à cellules ouvertes de certains stents proposent un meilleur compromis entre profil de franchissement plus performant, flexibilité et maintien d'une force radiale suffisante. Les polymères ont gagné en biocompatibilité et diffusent les drogues antiprolifératives sur des durées plus adaptées. Ces améliorations technologiques s'accompagnent d'un bénéfice clinique indiscutable. Ainsi, en comparaison au stent Taxus, le stent Xience diminue significativement le risque d'événements majeurs à

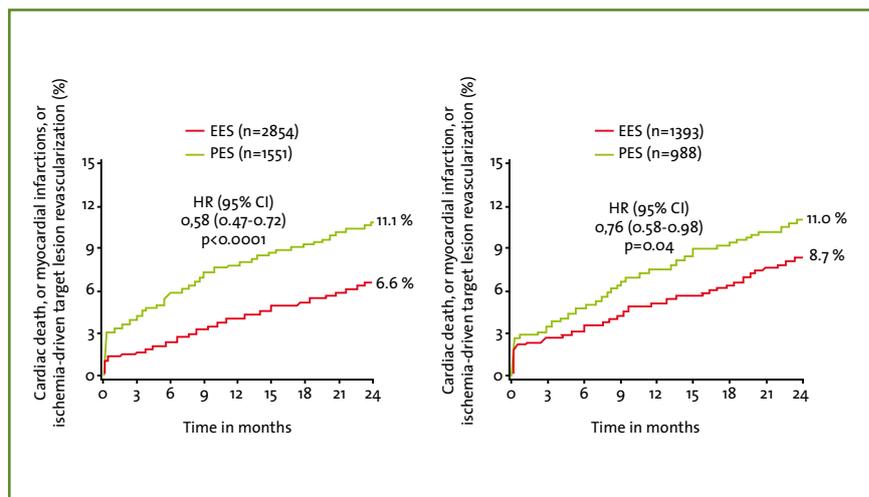
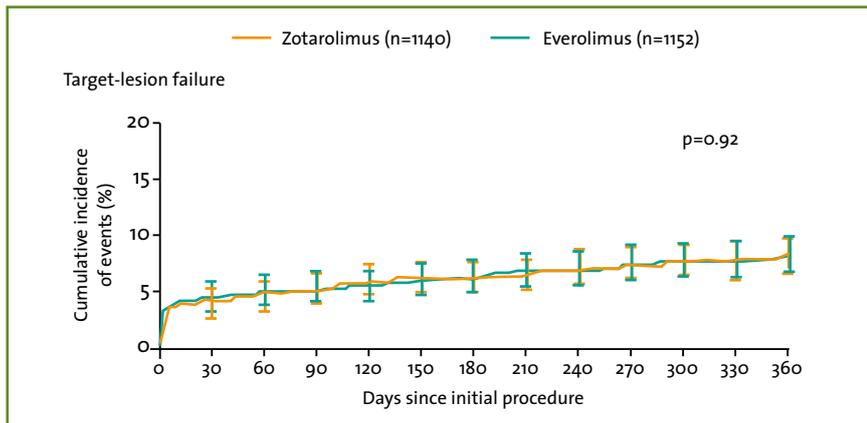
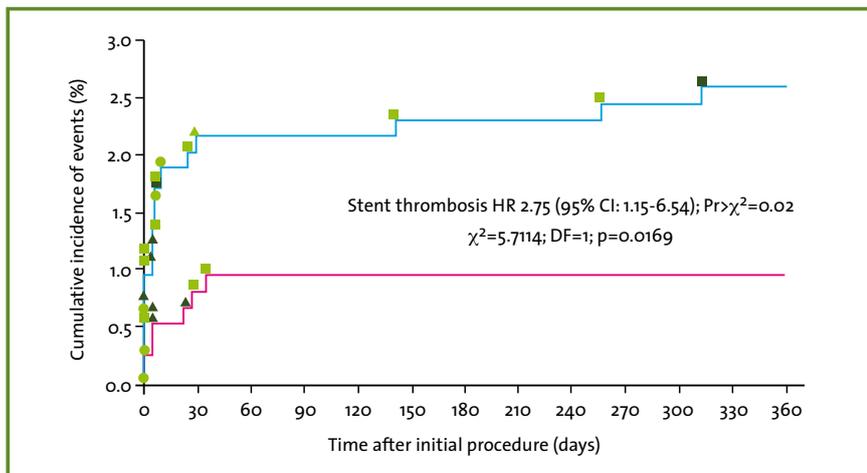


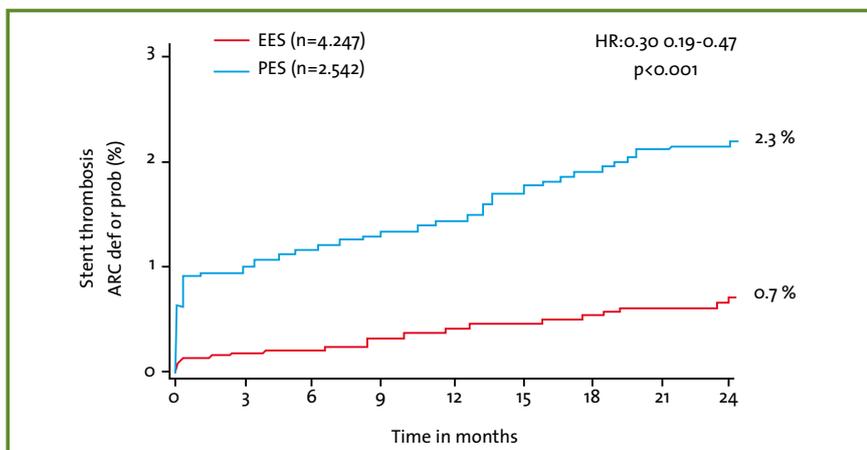
Fig. 1: Événements majeurs à 2 ans sous Taxus et Xience. D'après Planner et al. JACC Cardiovasc Interv, 2014;4:1104-1115.



**FIG. 2 :** Événements cardiovasculaires sous zotarolimus et évérolimus. D'après Serruys *et al. N Engl J Med*, 2010;363:136-146.



**FIG. 3 :** Résultats de l'étude EXAMINATION. D'après Sabate *et al. Lancet*, 2012;380:1482-1490.



**FIG. 4 :** Méta-analyse des études SPIIT II, III, IV et de l'étude COMPARE. D'après Kereiakes *et al. EuroIntervention*, 2011;7:74-83.

2 ans (**fig. 1**) dans l'angor stable (6,6 % contre 11,1 % d'événements à 2 ans;  $p < 0,0001$ ) et dans les syndromes coronariens aigus (8,7 % contre 11 %;  $p = 0,004$ ) [5].

Ses concurrents : les stents Resolute Integrity et Promus Element (**fig. 2**) donnent des résultats cliniques équivalents à 1 an [6].

Enfin, la sécurité d'utilisation a aussi été accrue avec une très nette réduction du risque de thrombose. Il est désormais démontré que le risque de thrombose d'un stent Xience est inférieur à celui d'un stent Taxus ou Cypher [5]. Aujourd'hui, le risque de thrombose précoce (moins de 30 jours) avec les stents de 2<sup>e</sup> et de 3<sup>e</sup> génération (sans polymère) est  $< 1\%$ , probablement identique, voire plus faible, que celui des stents nus, comme cela a été montré récemment dans l'étude randomisée EXAMINATION [7] comparant le stent Xience (évérolimus) au stent nu de même type mais non actif, à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (**fig. 3**) et, plus récemment, dans l'étude COMFORTABLE AMI [8], comparant le stent nu au stent biolimus à polymère bioabsorbable à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

De la même façon, le risque de thrombose tardive a diminué avec les stents de dernière génération et semble maintenant comparable au risque observé avec les stents nus (**fig. 4**).

Ainsi, dans la méta-analyse de Palmerini (**fig. 5**), le risque de thrombose avec les stents à l'évérolimus pourrait même être inférieur à celui des stents nus [9].

### L'apport des polymères bioabsorbables

Les polymères des DES de 1<sup>re</sup> génération ayant été mis en cause dans le risque de thrombose tardive, des polymères

# REVUES GÉNÉRALES

## Cardiologie interventionnelle

### POINTS FORTS

- ➔ Les stents actifs sont plus efficaces que les stents nus en diminuant le risque de resténose et de réintervention.
- ➔ Les stents actifs de 1<sup>re</sup> génération (Cypher, Taxus, Endeavor) ont un risque faible de thrombose précoce (< 30 jours) mais un risque de thrombose tardive (> 1 an) légèrement plus élevé que celui des stents nus.
- ➔ La mortalité à long terme des patients traités avec un stent actif ou un stent nu est comparable.
- ➔ Les stents actifs de 2<sup>e</sup> génération sont au moins aussi efficaces que ceux de 1<sup>re</sup> génération et plus sûrs avec un risque de thrombose particulièrement bas.
- ➔ Les stents à polymère bioabsorbable (Nobori, BioMatrix) ont un risque de thrombose très tardive inférieur à celui de la plupart des stents à polymère durable.

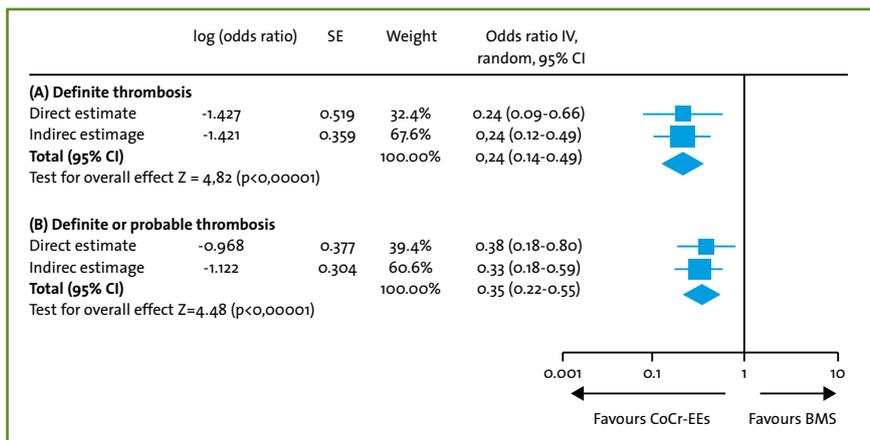


FIG. 5 : Résultats de la méta-analyse. Palmerini T *et al. Lancet*, 2012;379:1393-1402.

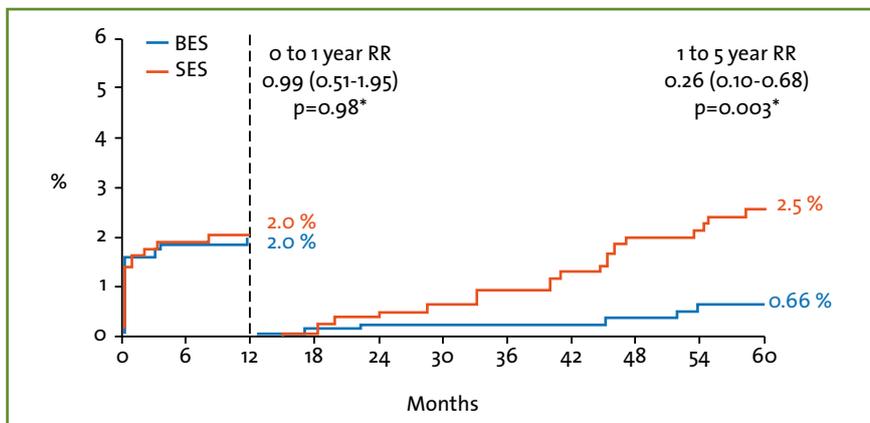


FIG. 6 : Thrombose de stent certaine à 5 ans dans l'étude LEADERS. D'après Serruys P. TCT 2012.

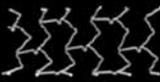
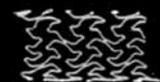
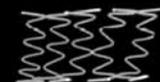
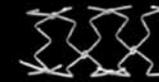
bioabsorbables délivrant la drogue anti-resténose en quelques mois ont été développés. Ces stents ont indiscutablement une efficacité supérieure aux DES de 1<sup>re</sup> génération et au moins comparable à celle des DES de 2<sup>e</sup> génération [10]. Les données à moyen terme, observées dans l'étude LEADERS sont extrêmement prometteuses en termes d'efficacité et de sécurité (fig. 6). Ainsi, dans le sous-groupe de patients à haut risque comme la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, le risque de mortalité à 5 ans est diminué par rapport au meilleur stent de première génération (Cypher).

### Rôle du design des stents

L'efficacité des différents stents actifs de 2<sup>e</sup> génération est comparable mais leur design varie et leur confère des propriétés mécaniques particulières. Ces différences peuvent s'avérer utiles pour le choix du stent selon le type de lésion à traiter.

La capacité maximale d'expansion est mise à profit en cas d'utilisation du POT (*proximal optimization technique*) dans le traitement des bifurcations et particulièrement dans l'angioplastie du tronc commun [11]. La connaissance des capacités d'ouverture maximale d'une cellule est également importante en cas de réouverture de maille et de *kissing balloon* (fig. 7).

Le nombre de connecteurs longitudinaux conditionne la résistance longitudinale. Les stents à deux connecteurs longitudinaux ou à structure hélicoïdale (Promus, Resolute) ont un risque légèrement accru de compression longitudinale [12] en comparaison aux stents à 3 connecteurs et doivent être utilisés avec une précaution particulière en cas de lésion ostiale où les contacts répétés avec le cathéter guide peuvent être traumatiques. Des données récentes suggèrent également un risque de déformation excessive, voire

Post-dilatation expansion and DES model designs							
Balloon Max. size							
		Element	Xience	Taxus	Integrity	BioMatrix	Cypher
4.0	2.25	Very small (2 cells) max expansion: 3.0mm	Medium vessel workhorse (6 crowns, 3 cells) max expansion: 4.4mm	Small vessel workhorse (6 crowns, 2 cells) max expansion: 3.4mm	Small vessel workhorse (7 crowns, 2 cell*) max expansion: 4.9mm *1.5 cell in Resolute	Medium vessel workhorse (6 crowns, 2 cells) max expansion: 4.6mm	Medium vessel workhorse (6 crowns, 6 cells) max expansion: 4.7mm
	2.50	Small vessel workhorse (8 crowns, 2 cells) max expansion: 3.8mm					
5.0	2.75			Medium vessel workhorse (9 crowns, 3 cells) max expansion: 4.8mm	Medium vessel workhorse (10 crowns, 2 cells) max expansion: 5.4mm		
	3.00	Medium vessel workhorse (8 crowns, 2 cells) max expansion: 4.4mm					
6.0	3.50		Large vessel (9 crowns, 3 cells) max expansion: 5.6mm	Large vessel (9 crowns, 3 cells) max expansion: 6.0mm		Large vessel (9 crowns, 3 cells) max expansion: 5.9mm	Large vessel (7 crowns, 7 cells) max expansion: 5.8mm
	4.00	Large vessel (10 crowns, 2 cells) max expansion: 5.7mm					
	4.50						
	5.00						

→ Minimal stent LD excluding struts  
→ Limited to 6.0mm balloon at 14 ATM

FIG. 7 : Capacités d'ouverture maximale. D'après Foin et al. *EuroIntervention* 2012. *EuroIntervention*, 2012;20120509-02.

de fractures de maille dans le traitement des bifurcations.

### Et demain ?

Les stents entièrement biorésorbables constituent probablement l'avancée technologique la plus remarquable dont pourront probablement profiter les patients à long terme. En permettant de maintenir une force radiale suffisante de manière transitoire pour la durée nécessaire à la cicatrisation physiologique, ces stents ont l'avantage de ne laisser aucun matériel métallique à demeure et de préserver la vasomotricité.

Le stent biorésorbable à élution d'évérolimus (BVS), développé par Abbott, montre déjà des résultats préliminaires très favorables et laisse entrevoir un nouveau paradigme en angioplastie coronaire. L'amélioration technologique des stents s'accompagne également d'une réduction progressive et constante de la durée nécessaire de double antiagrégation plaquettaire.

Recommandée pour au moins 1 an en 2006, des données récentes montrent qu'avec les stents actifs de 2<sup>e</sup> génération, une double antiagrégation plaquettaire de 3 à 6 mois serait suffisante et permettrait de diminuer significativement le risque hémorragique lié à une

double antiagrégation prolongée. Ces informations sont d'une importance capitale, car elles suggèrent que la durée de la bithérapie ne sera peut-être bientôt plus une limite pour le choix d'un stent actif.

### Bibliographie

1. STETTLER C, WANDEL S, ALLEMANN S *et al.* Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network metaanalysis. *Lancet*, 2007;370:937-948.
2. GARG S, SERRUYS PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol*, 2010;56 Suppl 10:S1-42.
3. STONE GW, ELLIS SG, COLOMBO A, GRUBE E *et al.* Long-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents final 5-year analysis from the TAXUS Clinical Trial Program. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011;4:530-542.

# REVUES GÉNÉRALES

## Cardiologie interventionnelle

4. CAMENZIND E, WIJNS W, MAURI L *et al.* Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet*, 2012;380:1396-1405.
5. PLANER D, SMITS PC, KERIEAKES DJ *et al.* Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011;4:1104-1115.
6. SERRUYS PW, SILBER S, GARG S *et al.* Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 2010;363:136-146.
7. SABATE M, CEQUIER A, INIGUEZ A *et al.* Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2012;380:1482-1490.
8. RÄBER L, KĒLBÆK H, OSTOJIC M *et al.* Effect of Biolimus-Eluting Stents With Biodegradable Polymer vs Bare-Metal Stents on Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction. The COMFORTABLE AMI Randomized Trial. *JAMA*, 2012;308: 777-787.
9. PALMERINI T, BIONDI-ZOCCAI G, DELLA RIVA D *et al.* Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*, 2012;379:1393-1402.
10. STEFANINI GG, BYRNE RA, SERRUYS PW *et al.* Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J*, 2012;33:1214-1222.
11. FOIN N, SEN S, ALLEGRIA E *et al.* Maximal expansion capacity with current DES platforms: a critical factor for stent selection in the treatment of left main bifurcations? *EuroIntervention*, 2013;8:1315-1325.
12. ORMISTON JA, WEBBER B, WEBSTER MW. Stent longitudinal integrity bench insights into a clinical problem. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011;4:1310-1317.

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

### Erratum

Dans le numéro 293 de *Réalités Cardiologiques* (Avril-Mai), deux erreurs se sont glissées dans le **tableau I** publié en page 49.

Ces deux erreurs concernent les indices de performances myocardique en Doppler pulsé et en Doppler tissulaire.

Pour plus de clarté, nous publions de nouveau ce tableau dans son intégralité.

	Variables	Unités	Anormal
Cavités	Diamètre basal et mi-hauteur	Cm	> 4,2 et 3,5
	Épaisseur du VD en sous-costal	Cm	> 0,5
	Longueur longitudinale VD	Cm	> 86
	Ø distal chambre de chasse pulmonaire en PSPA	Cm	> 2,7
	Profondeur OD	Cm	> 5,3
	Diamètre antéro-latéral OD	Cm	> 4,4
	Surface OD fin de diastole	Cm <sup>2</sup>	> 18
Fonction systolique	TAPSE	Cm	< 1,6
	Pic de vitesse à l'anneau tricuspide en Doppler tissulaire	Cm/s	< 10
	Indice de performance myocardique en Doppler pulsé		< 0,4
	Indice de performance myocardique en Doppler tissulaire		< 0,55
	Fraction de raccourcissement de surface	%	< 35
Fonction diastolique	Rapport E/A		< 0,8 ou > 2,1
	Rapport E/e'		> 6
	Temps de décélération	ms	< 120

**TABLEAU I :** Références des mesures des cavités droites et des fonctions systolique et diastolique VD, d'après [1].