

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES

SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE

CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,

UNIVERSITÉ DE TORONTO

Stents à élution médicamenteuse pour le traitement de la coronaropathie

Partie 1 : Renseignements généraux et études sur le paclitaxel

MICHAEL I. B. KUTRYK, M.D., PH.D., FRCPC

L'acceptation et l'utilisation clinique répandue des stents intracoronariens sont le progrès le plus important réalisé en cardiologie interventionnelle depuis l'introduction de l'angioplastie par ballonnet il y a 20 ans. Dans cet numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques* et le prochain, nous examinerons les questions relatives à l'usage des stents intracoronariens et les différents types de stents existants. Dans le premier numéro (partie 1), nous examinerons le contexte et la justification de l'usage des stents intracoronariens ainsi que les résultats d'études antérieures qui constituent la base des études subséquentes et en cours.

L'usage des stents intracoronariens a augmenté rapidement avec la publication simultanée des deux études de référence BELgian NETHERLANDS Stent Study (BENESTENT) et STent REStenosis Study (STRESS) démontrant que la mise en place élective de stents intracoronariens réduisait significativement l'incidence des resténoses angiographiques chez les patients présentant des lésions discrètes et nouvelles dans de gros vaisseaux cibles^{1,2}. Paradoxalement, les cliniciens considéraient que les résultats des études BENESTENT et STRESS étaient positifs dans l'ensemble, malgré un taux d'occlusion sub-aiguë de 3,7 % qui était supérieur à celui noté avec l'angioplastie par ballonnet seule, ainsi que de plus longs séjours à l'hôpital et des complications vasculaires et hémorragiques plus nombreuses. Les raisons justifiant l'utilisation clinique routinière des stents intracoronariens sont les suivantes :

- les stents fournissent des résultats angiographiques aigus favorables et prévisibles
- les stents améliorent l'innocuité de l'angioplastie en traitant efficacement l'occlusion aiguë et menaçante
- les stents améliorent les résultats cliniques à long terme en réduisant la resténose
- les stents sont faciles à utiliser
- l'utilisation de stents réduit souvent la durée totale de l'intervention
- les stents fournissent des résultats angiographiques et cliniques favorables dans la plupart des lésions de morphologies complexes qui ne sont pas traitées efficacement avec les techniques d'angioplastie par ballonnet conventionnelles (lésions de la greffe de veine saphène, sténose ostiale, lésions eccentricques et occlusions totales).

Le succès à long terme de l'implantation de stents intracoronariens est encore limité par la resténose de l'artère dilatée par un stent. Le taux de resténose angiographique (sténose d'un diamètre > 50 %) des artères dilatées par un stent est de 10 à 20 % pour les lésions courtes dans les gros vaisseaux³. Cependant, la resténose se manifeste chez 30 à 60 % des patients atteints du diabète, dans les lésions diffuses, dans les lésions des petits vaisseaux ou qui sont situées à une bifurcation⁴, et les lésions longues présentent le risque le plus élevé⁵. Actuellement, le seul traitement efficace pour la resténose des vaisseaux dilatés par un stent est la brachythérapie qui est associée à un taux de revascularisation des lésions cibles de 11 % et un taux de revascularisation des vaisseaux cibles de 20 %⁶.

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
 Warren Cantor, MD
 Luigi Casella, MD
 Robert J. Chisholm, MD
 Chi-Ming Chow, MD
 Paul Dorian, MD
 David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
 Michael R. Freeman, MD
 Shaun Goodman, MD
 Anthony F. Graham, MD
 Robert J. Howard, MD
 Stuart Hutchison, MD
 Victoria Korley, MD
 Michael Kutryk, MD
 Anatoly Langer, MD
 Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
 Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
 David Newman, MD
 Trevor I. Robinson, MD
 Duncan J. Stewart, MD (chef)
 Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael's

30 Bond St.,
 Suite 9-004, Queen Wing
 Toronto, Ont. M5B 1W8
 Télécopieur: (416) 864-5330

Les opinions exprimées sont exclusivement celles des membres de la division. Publié grâce à des subventions sans restrictions.



Leading with Innovation
 Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Les résultats décevants des études utilisant des stratégies thérapeutiques systémiques visant à prévenir la resténose des vaisseaux dilatés par un stent ont encouragé la mise au point de techniques d'administration locale de composés contre la resténose. L'association d'un support mécanique pour prévenir le remodelage artériel négatif et de l'administration locale soutenue d'un agent à forte dose qui inhibe efficacement l'hyperplasie néointimale offre une méthode efficace pour améliorer la perméabilité des artères.

Bien qu'initialement l'utilisation de stents endovasculaires comme moyen d'administration d'agents pharmacologiques ait eu un succès limité, on a montré récemment un nouvel intérêt dans leur utilisation pour la prévention de la thrombose et de la resténose (sub) aiguës des vaisseaux dilatés par un stent. L'administration de médicaments peut être effectuée par une matrice à libération contrôlée qui forme le revêtement d'un stent métallique ou par l'incorporation d'un composé pharmacologiquement actif dans un stent polymérique ou dans un stent fabriqué avec un composite de polymère-métal. Les matrices à libération contrôlée permettent la dispersion ou la dissolution uniforme du médicament dans une préparation polymérique. La libération du médicament a lieu par la dissolution et la diffusion des particules à travers le polymère de base ou par la dégradation (ou la biodégradation) d'un polymère hydrolysable dans la matrice. Les stents peuvent consister également en un système de matrice polymérique synthétique biodégradable ou non biodégradable ou en un polymère biologique avec dispersion d'un agent pharmacologique. Il faut tenir compte de certains facteurs pour le choix des agents utilisés dans la formulation des systèmes de polymère-médicament. Par exemple, si l'on utilise des polymères non dégradables pour le revêtement des stents, seuls des agents hydrosolubles doivent être incorporés, car les agents insolubles pourraient être retenus dans le polymère. On peut facilement incorporer des agents non hydrosolubles dans une structure de stent biodégradable étant donné que la dégradation de la matrice permettra la libération de ces composés.

Les composites polymère-médicament sont appelés des matrices monolithiques. Lorsque l'on utilise des matrices non dégradables, l'administration du médicament est effectuée par sa libération soutenue par dissolution et diffusion des particules à travers la matrice. Cette méthode permet la libération prolongée du médicament et l'on a signalé des préparations dont la durée de la libération variait de quelques heures à des décennies. Des exemples de polymères non biodégradables comprennent le polyuréthane, le poly(diméthyl)-siloxane (SIL)⁸ et le polyéthylène téréphtalate⁹. On a également utilisé des systèmes de polymère biodégradable pour la préparation des matrices

libérant des médicaments. Les matrices de polymère biodégradable permettent l'administration prolongée d'agents pharmacologiques par la dissolution du médicament et par la dégradation de la matrice *in vivo*, entraînant la libération des agents retenus dans la matrice. L'acide polylactique-polyglycolique¹⁰⁻¹⁷, les polyanhydrides de poids moléculaire élevé¹⁸⁻²⁰, les agents pluroniques^{21,22}, le chitosane²³⁻²⁶, la polycaprolactone^{27,28}, le polyhydroxybutyrate/copolymère de valérate^{29,30}, le polyorthoester et le copolymère téréphtalate de polyéthylèneoxyde/polybutylène (30 :70)^{33,34} sont des exemples de polymères biodégradables les plus étudiés. Le revêtement d'un stent à élution médicamenteuse avec un polymère biodégradable offre la possibilité intéressante que le système composite polymère-médicament puisse disparaître après une période de libération du médicament déterminée.

La puissance du médicament incorporé est également d'une importance essentielle en raison de l'espace limité existant sur la structure de support du stent. Par conséquent, de nombreux agents pharmaceutiques conventionnels peuvent ne pas être les meilleurs agents. Parmi les agents conventionnels, les composés très puissants dont la dose systémique est relativement faible comparativement aux autres offrent les meilleures possibilités. En outre, les médicaments qui ne sont pas utilisés chez les êtres humains en raison de leurs effets secondaires systémiques peuvent convenir le mieux à une incorporation dans des stents à élution médicamenteuse.

Les stents à élution médicamenteuse pour prévenir la thrombose

On a envisagé plusieurs médicaments à incorporer dans des stents pour prévenir la thrombose subaiguë des vaisseaux dilatés par un stent. Un stent en acier inoxydable (stent InFlow, InFlow Dynamics AG, Munich, Allemagne) revêtu d'un véhicule d'acide polylactique (APL) contenant 5 % de polyéthylène-glycol-hirudine et 1 % d'analogue de la prostaglandine I₂ (PGI₂) s'est montré prometteur *in vitro* et dans l'évaluation préclinique. L'analyse *in vitro* a démontré que le véhicule avait des propriétés de dégradation et que le médicament antithrombotique et antiplaquettaire avait des caractéristiques de libération favorables³⁵. L'analyse des stents imprégnés de Iloprost et d'hirudine testés durant la stase dans un modèle de shunt humain a démontré un effet significatif sur l'activation plaquettaire et la coagulation sanguine³⁶ et lorsqu'on les a implantés dans des artères coronaires de moutons, ils ont montré un effet favorable sur la formation néointimale^{37,38}.

Un autre système de véhicule/d'agent actif qui semble prometteur est un polymère de cellulose comprenant des anticorps des récepteurs glycoprotéiques IIb/IIIa passive-

ment adsorbés³⁹⁻⁴¹. La préparation de ces dispositifs est relativement simple. Les stents GR II, qui ne sont plus commercialisés, étaient fournis avec un revêtement de polymère de cellulose breveté. L'immersion de ces dispositifs dans une solution d'anticorps anti GP IIb/IIIa a entraîné le gonflement du revêtement et l'adsorption passive du fragment Fab en fonction de la concentration de protéines et de la durée de l'immersion. Le composé actif est libéré des stents de façon exponentielle et lors d'une analyse *in vitro*, 48 % de l'agent lié a été libéré après 12 jours^{42,43}. Dans un modèle d'artère iliaque chez un lapin, l'anticorps contre les GP IIb/IIIa libéré des stents revêtus de polymère de cellulose a réduit significativement l'agrégation plaquettaire dans le micro-environnement du stent, a réduit la formation de thrombi, a amélioré le flux sanguin et la perméabilité artérielle et a inhibé la variation du flux sanguin cyclique⁴¹.

Les stents à élution médicamenteuse pour inhiber l'hyperplasie néointimale

Des efforts considérables ont été déployés dans la mise au point de stents à élution médicamenteuse pour inhiber la resténose des vaisseaux dilatés par un stent. Des études initiales chez l'animal ont montré que l'inhibition de l'hyperplasie néointimale à l'aide de stents revêtus de dexaméthasone/poly lactide (dl-PLA)⁴⁴, de dexaméthasone/copolymère de poly lactide (PLA-co-TMC)⁴⁴, de méthylprednisolone/polyorganophosphazène⁴⁵ et d'angiopéptine/phosphorylcholine⁴⁶ avait un succès limité. Il y a eu récemment un regain d'intérêt pour les stents à élution médicamenteuse et les avantages possibles de l'utilisation d'agents cytostatiques et cytotoxiques ont été démontrés.

L'un des agents les plus étudiés dont on a envisagé l'utilisation dans des stents à libération locale dans la prévention de la resténose est le paclitaxel (Taxol). Le paclitaxel est un agent antiprolifératif puissant qui inhibe le fractionnement des microtubules. Les microtubules stabilisés sont dysfonctionnels et la réplication cellulaire est inhibée durant les phases G0/G1 et G2/M⁴⁷. En outre, la stabilisation des microtubules affecte la motilité et la forme des cellules ainsi que le transport intracellulaire. Le paclitaxel est hautement lipophile, ce qui lui permet de passer facilement à travers la membrane cellulaire, entraînant une action antiproliférative de longue durée. L'efficacité des stents en acier inoxydable imbibés de paclitaxel pour réduire la resténose des vaisseaux dilatés par un stent a été démontrée dans plusieurs modèles animaux, comprenant le rat⁴⁸, le lapin⁴⁹ et le cochon⁵⁰⁻⁵¹.

Sur la base des résultats prometteurs des études chez l'animal, l'évaluation clinique des stents intracoronariens revêtus d'une dose cytostatique de paclitaxel est actuellement en cours. Les stents Cook en acier inoxydable libérant

du paclitaxel (V-Flex-Plus, Logic PTX, Supra G, Cook Inc., Bloomington, IN, É.-U.) au moyen d'une technologie sans polymère brevetée ont été examinés dans plusieurs études cliniques. L'étude ELLITES (European Evaluation of Paclitaxel Eluting Stent) a examiné l'innocuité, l'efficacité et le dosage d'un stent imprégné de paclitaxel chez des patients à qui l'on avait implanté des stents V-Flex-Plus imprégnés de paclitaxel³². Dans cette étude, 192 patients ont été divisés en cinq groupes, quatre groupes recevant un stent V-Flex Plus de 16 mm de long imprégné de paclitaxel à raison de 4 doses différentes (0,2 µg/mm², 0,7 µg/mm², 1,4 µg/mm², 2,7 µg/mm²) et le cinquième groupe recevant un stent non imprégné de médicament comme témoin. Tous les patients présentaient une seule lésion nouvelle dans une artère. Le paramètre primaire de l'étude était l'efficacité évaluée par le diamètre en pourcentage de la sténose et la diminution du diamètre de la lumière lors du suivi, six mois après l'implantation. L'innocuité était déterminée par l'évaluation des événements cardiaques indésirables majeurs à 1 et 6 mois. Le groupe ayant reçu le paclitaxel à forte dose a montré une réduction significative du diamètre de la sténose (14 % vs 34 %, $p < 0,01$). Bien que l'on n'ait noté aucune différence entre les groupes traités en ce qui concerne les avantages, on a observé une courbe dose-réponse. La diminution du diamètre de la lumière était significativement plus faible dans le groupe ayant reçu la forte dose, comparativement aux témoins (0,10 mm vs 0,73 mm, $p < 0,005$) et il n'y avait aucune différence entre les groupes traités. Seulement 3 % des patients recevant la forte dose comparativement à 31 % des témoins ont subi une resténose binaire du vaisseau dilaté par un stent (diamètre de la sténose < 50 %, $p = 0,055$). On n'a pas noté d'événements indésirables significatifs à 1 mois, et l'on a observé un taux d'absence d'événements de près de 100 % dans tous les groupes. À 6 mois, le taux des événements était encore bas parmi tous les groupes traités et l'on n'a noté aucun événement chez 89 à 97 % des patients.

Les stents V-Flex Plus imprégné de paclitaxel se sont également montrés efficaces pour la prévention de la resténose récidivante dans les vaisseaux dilatés par un stent. Le groupe de De Scheerder de Belgique a rapporté les résultats de l'implantation de stents V-Flex Plus à élution médicamenteuse chez des patients ayant présenté une resténose des vaisseaux dilatés par un stent³³. Dans leur étude, 21 patients qui avaient été traités au minimum 4 fois pour une resténose récidivante du vaisseau dilaté par un stent ont reçu un stent intracoronarien V-Flex Plus de Cook de 16 mm imprégné d'une dose cytostatique de paclitaxel. Après 6 mois, aucun patient dans l'étude n'a présenté de resténose dans la partie du vaisseau cible où le stent imprégné de paclitaxel a été mis en place.

L'étude ASPECT (Asian Paclitaxel-Coated Stent Clinical Trial) à double insu a randomisé 177 patients à un groupe témoin ou à l'un des deux groupes recevant du paclitaxel à une forte dose (3,1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) et à une faible dose (1,3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) administrées au moyen d'un système de stent Supra-G avec revêtement de Cook⁵⁴. Lors d'un suivi à 6 mois (Figure 1), une réduction significative dépendante de la dose du taux de resténose binaire a été observée dans les groupes recevant le paclitaxel comparativement au groupe témoin (forte dose : 3 %, faible dose : 12 %, témoin 27 %).

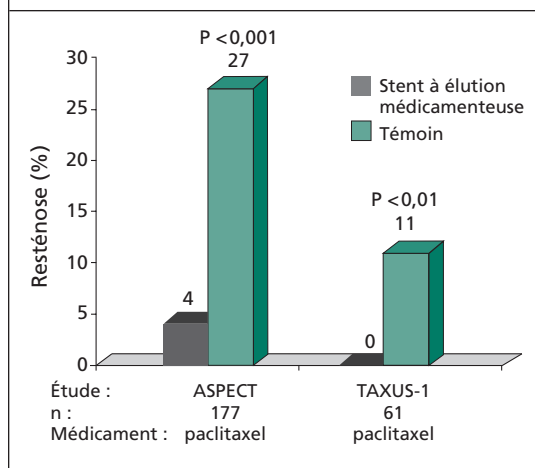
L'étude PATENCY a commencé et le recrutement des 50 premiers patients est terminé. La cohorte des 50 premiers patients fait l'objet d'une étude d'innocuité et de faisabilité et le recrutement des autres 1600 patients commencera bientôt. Parmi les 1600 patients, 450 présenteront une resténose du vaisseau dilaté par un stent et le reste souffrira de nouvelles lésions. L'étude PATENCY utilisera le stent Logic PTX de Cook dont l'usage n'est actuellement pas approuvé aux États-Unis.

Cook Inc. a établi un partenariat avec Guidant pour mettre au point et distribuer un stent imprégné de paclitaxel. Dans le cadre de ce partenariat, Guidant fournira les stents à l'état brut et les cathéters, et Cook les enduira et les montera sur le système de cathéter. Guidant sera également le distributeur exclusif mondial du produit final. On a obtenu l'approbation de la FDA pour commencer l'étude DELIVER regroupant 1000 patients qui examinera la capacité du stent imprégné de paclitaxel breveté par Cook (stent MULTI-LINK) à inhiber la resténose des vaisseaux dilatés par un stent.

Boston Scientific (Natick, MA, É.-U.) a amorcé plusieurs études cliniques pour évaluer son système de copolymère breveté contenant du paclitaxel sur ses deux types de stent, le stent NIR (NIRx) et le stent EXPRESS. Les stents imprégnés de paclitaxel élaborés par Guidant/Cook et Boston Scientific sont différents; Boston Scientific utilise un revêtement de polymère pour maintenir et libérer le médicament, alors que le système de Cook consiste en l'imprégnation directe du stent sans revêtement polymérique.

Le programme TAXUS comprend une série d'études visant à évaluer l'innocuité du système de copolymère imprégné de préparations de paclitaxel à faible dose (TAXUS 1) et à comparer deux préparations de paclitaxel en se concentrant sur l'innocuité et les estimations de l'efficacité des stents pour réduire la resténose. TAXUS-1 était une étude prospective randomisée à double insu visant à évaluer la faisabilité et l'innocuité de stents libérant du paclitaxel à faible dose

Figure 1: Taux de resténose à six mois dans deux études randomisées sur des stents à élution médicamenteuse



(NIRx) utilisés dans le traitement des lésions nouvelles et de la resténose⁵⁵. Les stents avec un revêtement étaient des stents NIR de 15 mm de long contenant 1 μg de paclitaxel/ mm^2 (85 $\mu\text{g}/\text{stent}$) et les stents NIR sans revêtement ont servi de témoins. L'étude a été menée dans trois centres en Allemagne, et comprenait 31 patients dans le groupe expérimental et 30 patients dans le groupe témoin. Le paramètre primaire était l'incidence des événements cardiaques indésirables majeurs à 30 jours. Une angiographie et une échographie intravasculaire ont été réalisées chez tous les patients à 6 mois et un suivi à 5 ans était prévu. On n'a noté aucun événement indésirable dans l'un ou l'autre des deux groupes à 30 jours. Le taux de resténose binaire (sténose d'un diamètre > 50 %) dans le groupe témoin ayant reçu un stent sans médicament était de 11 % comparativement à un taux de resténose nul dans le groupe ayant reçu un stent imprégné de paclitaxel ($p = 0,1062$). L'analyse angiographique a démontré également l'absence d'effet sur les bords (bord proximal et bord distal) dans les groupes ayant reçu un stent imprégné de paclitaxel et dans le groupe témoin ayant reçu un stent sans médicament. Les taux de resténose binaire angiographique à 6 mois (sténose d'un diamètre > 50 %) dans deux études cliniques randomisées sont comparés à la figure 1.

TAXUS II est une étude multicentrique internationale randomisée, à double insu regroupant 536 patients, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une préparation de paclitaxel à libération lente et à libération modérée. Cette étude est effectuée dans 30 centres européens. Un groupe de 134 patients a été randomisé au stent NIRx et l'autre groupe de 134 patients a été

randomisé au stent NIR témoin sans revêtement dans chacune des deux cohortes. Le paramètre primaire de l'étude est la réduction moyenne de l'obstruction du volume net du vaisseau dilaté par un stent à 6 mois, mesurée par échographie intravasculaire. Les paramètres secondaires sont les événements cardiaques indésirables majeurs, évalués à 30 jours, 6 et 12 mois après la mise en place du stent et annuellement jusqu'à 5 ans après l'intervention, la revascularisation des lésions cibles, la revascularisation des vaisseaux cibles, et les observations angiographiques à 6 mois. Le recrutement est terminé et les résultats seront bientôt publiés.

TAXUS III est une étude de registre de 30 patients examinant la faisabilité d'un stent NIRx imprégné d'une préparation à libération lente pour le traitement de la resténose. Les données sur le suivi à 6 mois étaient complètes pour 28 patients. Le suivi clinique a montré un infarctus du myocarde sans onde Q (3,6 %) et 5 (18 %) angioplasties répétées nécessaires sur le plan clinique (taux de revascularisation de la lésion cible). Le taux de resténose angiographique était de 16 % (4/25).

TAXUS IV est une étude randomisée à double insu qui recrutera plus de 1600 patients. Elle vise à étudier l'innocuité et l'efficacité d'une préparation à libération modérée, en utilisant le stent EXPRESS, pour le traitement des lésions nouvelles et des resténoses des vaisseaux dilatés par un stent.

En conclusion, les stents à élution médicamenteuse sont prometteurs pour la prévention de la thrombose et l'inhibition de l'hyperplasie néointimale. Les données sur l'utilisation du paclitaxel sont encourageantes. Dans le prochain numéro (partie 2), nous examinerons des études sur l'utilisation d'autres agents de revêtement tels que la rapamycine, resten-NG et la dexaméthasone.

Références

- 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;331:489-495.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al, for the Stent Restenosis Study investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- Williams DO, Holubkov R, Yeh W, et al. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985-1986: The National Heart, Lung, and Blood Institute Registries. *Circulation* 2000;102:2945-2951.
- Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-1878.
- Mehran R, Dangas G, Mintz GS, et al. In-stent restenosis: "the great equalizer": disappointing clinical outcomes with all interventional strategies [résumé]. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(suppl. A):63A.
- Ajani AE, Kim HS, Waksman R. Clinical trials of vascular brachytherapy for in-stent restenosis: update. *Cardiovasc Radiat Med* 2001;2:107-113.
- Coury AJ, Sliakou PC, Cahalan PT, Stokes KB. Medical applications of implantable polyurethanes: current issues. *Prog Rubber Plastics Technology* 1987;3:24-37.
- Frisch EE. Silicones in artificial organs. Dans : Gebelein CG, réd. *Polymeric Materials and Artificial Organs*. Washington, DC: American Chemical Society; 1984:63-97.
- Goidoin R, Couture J. Polyester prostheses: the outlook for the future. Dans : Sharma CP, Szycher M, réd. *Blood Compatible Materials and Devices*. Lancaster PA: Technomic Publishing Co. Inc.; 1991: 221-237.
- Lin SY, Ho LT, Chiou HL. Microencapsulation and controlled release of insulin from polylactic acid microcapsules. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1985;13:187.
- Miyamoto S, Takaoka K, Okada T, et al. Evaluation of polylactic acid homopolymers as carriers for bone morphogenetic protein. *Clin Orthop* 1992;278:274-285.
- Aguado MT, Lambert PH. Controlled-release vaccines – Biodegradable polylactide/polyglycolide (PL/PG) microspheres as antigen vehicles. *Immunobiology* 1992;184:113-125.
- Böstman OM. Absorbable implants for the fixation of fractures. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73-A:148-153.
- Chagini N, Hay DL, von Fraunhofer JA, Masterson BJ. A comparative scanning electron microscopic study on degradation of absorbable ligating clips in vivo and in vitro. *J Biomed Mater Res* 1988;22:71-79.
- Rosilio V, Benoit JP, Deyme M, Thies C, Madelmont G. A physicochemical study of the morphology of progesterone-loaded microspheres fabricated from poly (D,L-lactide-co-glycolide). *J Biomed Mater Res* 1991;25:667-682.
- Frazza EJ, Schmitt EE. A new absorbable suture. *J Biomed Mater Res* 1971;4:43-58.
- Miller RA, Brady JM, Cutright DE. Degradation rates of oral resorbable implants (polylactates and polyglycolates): rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios. *J Biomed Mater Res* 1977;11:711-719.
- Bindschadler C, Leong K, Mathiowitz E, Langer R. Polyanhydride microsphere formulation by solvent extraction. *J Pharm Sci* 1988;77:696-698.
- Mathiowitz E, Kline D, Langer R. Morphology of polyanhydride microsphere delivery systems. *Scanning Microsc* 1990;4:329-340.
- Brem H, Mahaley MS Jr, Vick NA, et al. Interstitial chemotherapy with drug polymer implants for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurosurg* 1991;74:441-446.
- Fults KA, Johnston TP. Sustained-release of urease from a poloxamer gel matrix. *J Parenter Sci Technol* 1990;44:58-65.
- Johnston TP, Punjabi MA, Froelich CJ. Sustained delivery of interleukin-2 from a poloxamer 407 gel matrix following intraperitoneal injection in mice. *Pharm Res* 1992;9:425-434.
- Sawayanagi Y, Nambu N, Nagai T. Use of chitosan for sustained-release preparations of water-soluble drugs. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1982;30:4213-4215.
- Hassan EE, Parish RC, Gallo JM. Optimized formulation of magnetic chitosan microspheres containing the anticancer agent, oxantazole. *Pharm Res* 1992;9:390-397.
- Miyazaki S, Yamaguchi H, Yokouchi C, Takuda M, Hou WM. Sustained release of indomethacin from chitosan granules in beagle dogs. *J Pharm Pharmacol* 1988;40:642-643.
- Chandy T, Sharma CP. Biodegradable chitosan matrix for the controlled release of steroids. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991;19:745-760.
- Pitt CG. Poly-ε-caprolactone and its copolymers. In: Chaisin M, Langer R, eds. *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 1990.
- Woodward SC, Brewer PS, Moatamed F, Schindler A, Pitt CG. The intracellular degradation of poly (ε-caprolactone). *J Biomed Mater Res* 1985;19:437-444.

29. Miller ND, Williams DF. On the biodegradation of poly- β -hydroxybutyrate (PHB) homopolymer and poly- β -hydroxybutyrate-hydroxyvalerate copolymers. *Biomaterials* 1987;8:129-137.
30. Koosha F, Muller RH, Davis SS. Polyhydroxybutyrate as a drug carrier. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1989;6:117-130.
31. Bora FW, Bednar JM, Osterman AL, Brown MJ, Sumner AJ. Prosthetic nerve grafts: a resorbable tube as an alternative to autogenous nerve grafting. *J Hand Surg (Am)* 1987;12A(pt 1):685-692.
32. Heller J, Fritzingler BK, Ng SY, Pendale DWH. In vitro and in vivo release of levonorgestrel from poly(orthoesters). *J Controlled Release* 1985;1:225-232.
33. Bakker D, van Blitterswijk CA, Daems WT, Grote JJ. Biocompatibility of six elastomers in vitro. *J Biomed Mater Res* 1988;22:423-429.
34. Bakker D, van Blitterswijk CA, Hesseling SC, Koerten HK, Kuijpers W, Grote JJ. Biocompatibility of a polyether urethane, polypropylene oxide, and a polyether polyester copolymer: a qualitative and quantitative study of three alloplastic tympanic membrane materials in the rat middle ear. *J Biomed Mater Res* 1990;24:489-515.
35. Alt E, Beilharz C, Preter D et al. Biodegradable stent coating with polylactic acid, hirudin and prostacyclin reduces restenosis [résumé]. *J Am Coll Cardiol* 1997;29 Suppl A:238A.
36. Schmidmaier G, Stemberger A, Alt E, Gawaz M, Neumann F-J, Schömig A. A new biodegradable polylactic acid coronary stent-coating, releasing PEG-hirudin and a prostacycline analog, reduces both platelet activation and plasmatic coagulation [résumé]. *J Am Coll Cardiol* 1997;29 Suppl A:354A.
37. Schmidmaier G, Stemberger A, Alt E, Gawaz M, Schömig A. Non-linear time-release characteristics of a biodegradable polylactic acid coating releasing PEG-hirudin and a PGI₂ analog [résumé]. *Eur Heart J* 1997;18 Suppl:571.
38. Alt E, Haehnel I, Beilharz C, et al. Inhibition of neointima formation after experimental coronary artery stenting: a new biodegradable stent coating releasing hirudin and the prostacyclin analogue iloprost. *Circulation* 2000;101:1453-1458.
39. Aggarwal RK, Martin W, Ireland DC, Azrin MA, de Bono DP, Gershlick AH. Effects of polymer-coated stents eluting antibody to platelet integrin glycoprotein IIb/IIIa on platelet deposition and neointima formation [résumé]. *Eur Heart J* 1996;17 Suppl:176.
40. Aggarwal RK, Martin WA, Azrin MA, Ezekowitz MD, de Bono DP, Gershlick AH. Effects of platelet GPIIb/IIIa antibody and antibody-urokinase conjugate adsorbed to stents on platelet deposition and neointima formation [résumé]. *Circulation* 1996; 94 Suppl:1-258.
41. Aggarwal RK, Ireland DC, Azrin MA, Ezekowitz MD, de Bono DP, Gershlick AH. Antithrombotic potential of polymer-coated stents eluting platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antibody. *Circulation* 1996;94:3311-3317.
42. Baron JH, Aggrawal R, de Bono D, Gershlick AH. Adsorption and elution of c7E3 Fab from polymer-coated stents in-vitro [résumé]. *Eur Heart J* 1997;18 Suppl:503.
43. Baron JH, Gershlick AH, Hogrefe K, et al. In vitro evaluation of c7E3-Fab (ReoPro) eluting polymer-coated coronary stents. *Cardiovasc Res* 2000;46:585-94.
44. De Scheerder I, Wang K, Wilczek K, et al. Local methylprednisolone inhibition of foreign body response to coated intracoronary stents. *Coronary Artery Disease* 1996;7:161-166.
45. Strecker EP, Gabelmann A, Boos I, et al. Effect on intimal hyperplasia of dexamethasone released from coated metal stents compared with non-coated stents in canine femoral arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998;21:487-96.
46. De Scheerder I, Wilczek K, Van Dorpe J, et al. Local angioprotein delivery using coated stents reduces neointimal proliferation in over-stretched porcine coronary arteries. *J Invasive Cardiol* 1996;8:215-222.
47. Jordan MA, Tosos RJ, Wilson L. The mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by paclitaxel at low concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:9552-6.
48. Farb A, Heller PF, Carter AJ. Paclitaxel polymer-coated stents reduce neointima [résumé]. *Circulation* 1997;96 (Suppl.):609.
49. Drachman DE, Edelman ER, Seifert P, et al. Neointimal thickening after stent delivery of paclitaxel: change in composition and arrest of growth over six months. *J Am Coll Cardiol* 2001;36:2325-32.
50. Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM, et al. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation* 2001;103:2289-95.
51. Hong MK, Kornowski R, Bramwell O, Ragheb AO, Leon MB. Paclitaxel-coated Gianturco-Roubin II (GR II) stents reduce neointimal hyperplasia in a porcine coronary in-stent restenosis model. *Coron Artery Dis* 2001;12:513-5.
52. Gershlick AH, Descheerder I, Chevalier B, et al. Local drug delivery to inhibit coronary artery restenosis. Data from the ELUTES (Evaluation of Paclitaxel Eluting Stent) clinical trial [résumé]. *Circulation* 2001;104(suppl II):416.
53. De Scheerder I, Huang Y, Dens J, Wang L, Desmet W. Treatment of in-stent restenosis using paclitaxel eluting stents: A single centre pilot trial [résumé]. *Circulation* 2001;104(suppl II):742.
54. Park SJ, Shim WH, Ho DS, et al. The clinical effectiveness of paclitaxel-coated coronary stents for the reduction of restenosis in the ASPECT trial [résumé]. *Circulation* 2001;104(suppl.):II-464.
55. Grube E, Silber SM, Hauptmann KE. Taxus I: Prospective, randomized, double-blind comparison of NIRx% stents coated with paclitaxel in a carrier in de-novo coronary lesions compared with uncoated controls [résumé]. *Circulation* 2001; 104(suppl II):463

Réunions scientifiques à venir

26 au 30 octobre 2002

Canadian Cardiovascular Congress 2002

Edmonton, Alberta

Renseignements : Melle Stéphanie Mutschler

Tél. : (613) 569-3407, poste 402

Courriel : meetings@ccs.ca

Site web : www.cardiocongress.org

13 au 20 novembre 2002

Réunions scientifiques 2002 de l'American Heart Association Chicago, IL

Renseignements : Tél. : 214-706-1543

Fax : 214-706-5262

Courriel : sessions@heart.org

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Pharma Canada Inc.