

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 2 : Études sur la rapamycine et d'autres agents de revêtement

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

Malgré son succès, l'implantation de stents intracoronariens peut être limitée par la resténose sub-séquentte des artères dilatées avec un stent. Afin de contrôler ce phénomène, l'administration locale de composés contre la resténose au moyen de stents à élution médicamenteuse est peut-être l'addition la plus importante à l'arsenal thérapeutique dont disposent les cardiologues interventionnistes depuis l'introduction des stents intracoronariens en acier inoxydable. Dans la partie 1 de ce thème traité dans le numéro de Juin/Juillet de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous avons présenté des données provenant d'études initiales sur les stents à élution médicamenteuse, y compris des études sur le paclitaxel. La partie 2 de ce numéro traite d'études qui examinent d'autres médicaments dont sont imprégnés les stents (p. ex. la rapamycine, le QP2, l'actinomycine D), de nouveaux systèmes de stent (stents Biodiv Ysio Matric LO et Biodiv Ysio Matrix HI) et des stents biodégradables qui font actuellement l'objet de recherche.

Stents imprégnés de sirolimus

Les premières données cliniques de référence sur le potentiel des stents à élution médicamenteuse pour prévenir la resténose provenaient d'études sur les stents imprégnés de sirolimus (rapamycine). Le sirolimus est un lactone macrocyclique naturel produit par *Streptomyces hygroscopicus* (identifié dans le sol de l'est de l'Islande) ayant des effets antiproliférateurs, anti-inflammatoires et immunosuppresseurs puissants. Il a été mis au point par les laboratoires Wyeth-Ayerst et approuvé par la FDA pour le traitement prophylactique du rejet des greffes rénales en 1999. Le sirolimus est un médicament hydrophobe, ayant une faible solubilité dans les solutions aqueuses. Il traverse facilement la membrane cellulaire en raison de ses propriétés lipophiles, permettant sa distribution intramurale et sa rétention tissulaire prolongée.

Le sirolimus se lie à une protéine de liaison intracellulaire (immunophiline) appelée protéine-12 de liaison FK (FKBP-12). Le complexe sirolimus/FKBP-12 se lie à la cible mammifère de la rapamycine (mTOR), une sérine-thréonine kinase régulatrice clé, et inhibe son activation. L'inhibition de mTOR inhibe à son tour la traduction d'une famille d'ARNm qui code pour les protéines essentielles à la progression du cycle cellulaire et induit l'inhibiteur p27 de la kinase dépendante des cyclines, causant finalement l'arrêt du cycle cellulaire (figure 1)^{1,2}. L'analyse de microarray de l'ADNc d'échantillons prélevés par une athérectomie chez des patients présentant une resténose symptomatique d'une artère dilatée par un stent a montré des taux élevés de récepteurs du sirolimus, la FKBP-12³. Des études chez l'animal *in vitro* et précliniques ont montré que le sirolimus peut empêcher la prolifération des cellules musculaires lisses induite par une lésion⁴⁻¹⁰. En outre, des études pré-cliniques ont montré une réduction significative de l'inflammation associée au support du stent, indiquant la possibilité d'un mécanisme additionnel intervenant dans l'inhibition de l'hyperplasie néointimale¹¹.

Les stents Bx VELOCITY à élution médicamenteuse sont faits d'un revêtement d'acier inoxydable avec une mince couche d'un méthacrylate non érodable et d'un polymère à base d'éthylène contenant 185 µg de sirolimus.

Études cliniques sur les stents imprégnés de sirolimus

Les résultats des premières implantations humaines de stents imprégnés de sirolimus ont été signalés par Sousa et ses collaborateurs¹². Trente patients atteints de coronaropathie symptomatique ont été inclus dans leur étude pilote visant à vérifier la faisabilité de l'implantation des stents Bx VELOCITY imprégnés de sirolimus. La moitié des patients ont reçu un stent libérant lentement le médicament et l'autre moitié a été traitée avec un stent libérant rapidement le médicament. Le sirolimus est diffusé progressivement au moyen des stents Bx VELOCITY à libération lente et > 80 % du médicament sont libérés *in vivo* au cours des 30 premiers jours (figure 2). Lors d'un suivi à quatre mois, on a noté dans les deux groupes une hyperplasie intinale minime

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 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur: (416) 864-5941

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



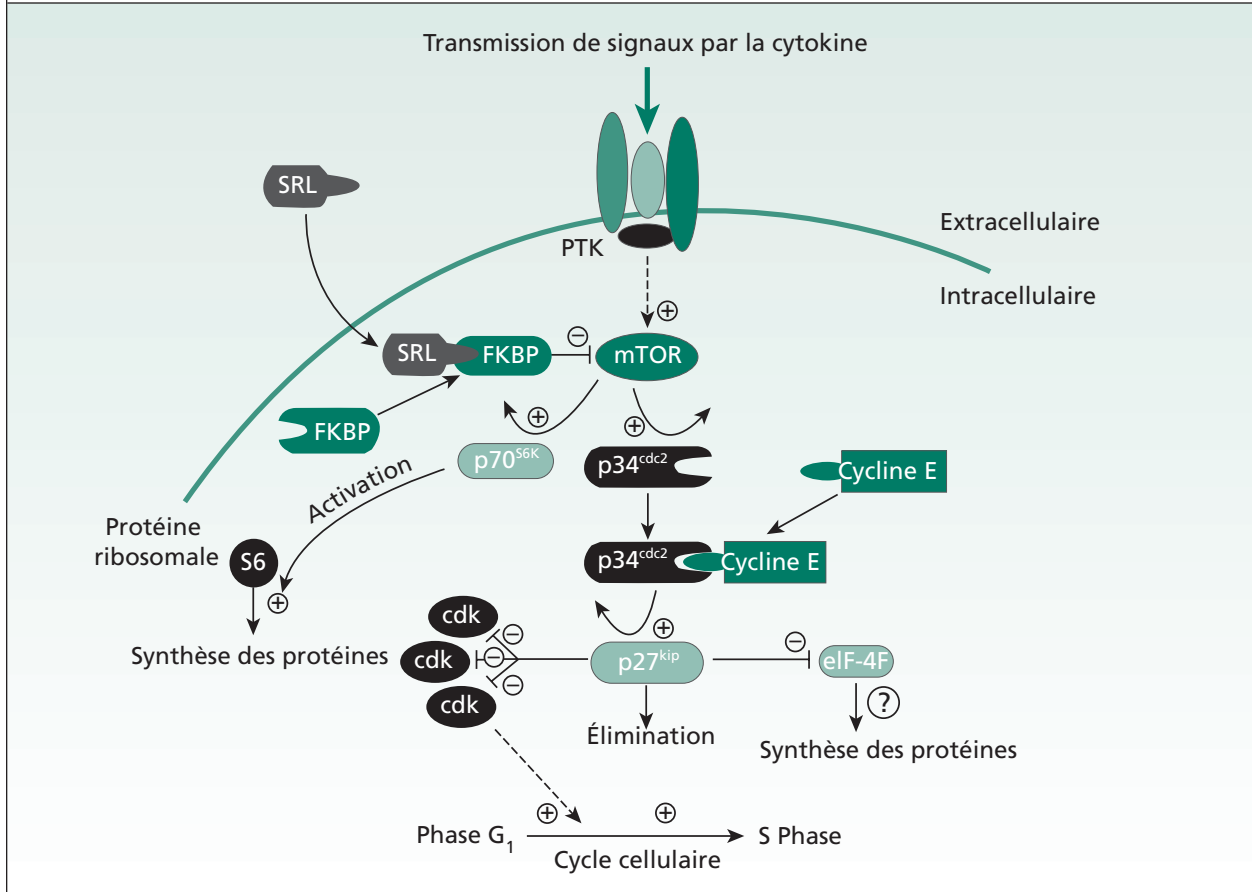
Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Figure 1 : Mécanisme d'action du sirolimus (rapamycine). Bien que le pré-médicament sirolimus (SRL) se lie à FKBP-12, le complexe qui se forme entre le SRL et le FKBP se lie à la cible mammifère de la rapamycine (mTOR). Le complexe SRL-FKBP-mTOR inhibe les voies biochimiques qui sont nécessaires à la progression cellulaire jusqu'à la phase tardive G1 ou à l'entrée dans la phase S du cycle cellulaire. Ainsi, contrairement à la cyclosporine (CsA), le SRL bloque la transduction des signaux de la cytokine. On pense que le SRL cible (1) la protéine kinase 70-kD S6 p70S6K, (2) le facteur d'initiation eucariote eIF-4F, (3) les protéines kinase cycline-dépendantes (cdk) contrôlant G1, telles que la cycline D2 cdk2, la cycline D2 cdk6 ou la cycline E cdk2 et (4) la protéine inhibitrice de la kinase kip1 (p27kip) qui bloque la progression cellulaire jusqu'à la phase S. p34cdc2 = une kinase. PTK = protéine tyrosine kinases.



de $11,0 \pm 3,0$ %, mesurée par une échographie intravasculaire ou une angiographie coronarienne quantitative. Ces résultats favorables ont persisté lors du suivi à 12 mois et l'on a noté une hyperplasie intimale minimale (de 2 ± 5 % dans le groupe ayant reçu un stent à libération lente et de 2 ± 3 % dans le groupe ayant reçu un stent à libération rapide)¹³.

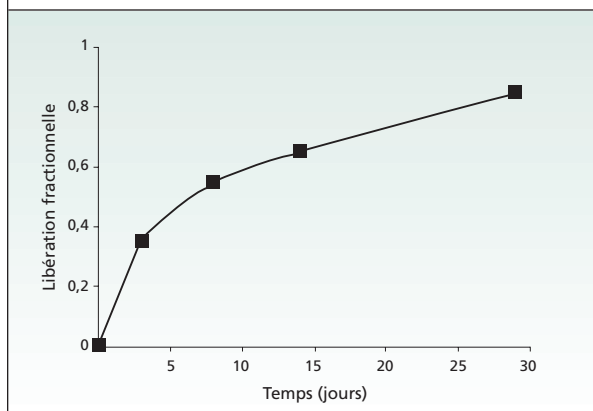
Rensing et ses collaborateurs¹⁴ ont signalé les résultats de l'implantation clinique de 15 stents Bx VELOCITY enduits de rapamycine à libération lente. Treize patients ont fait l'objet d'un suivi de 6 mois et l'on n'a signalé aucun événement cardiaque indésirable. Aucun patient ne présentait une resténose angiographique et aucune resténose des artères dilatées ou sur les bords (diamètre de la sténose > 50 %) n'a été observée.

Les résultats encourageants des études cliniques de phase I ont mené à l'initiation de l'étude RAVEL (Randomized Study with the Sirolimus-eluting VELOCITY Balloon Expandable Stent) de phase II¹⁵. Dans cette étude, 238 patients ont été recrutés dans 19 centres en Europe et en Amérique latine. Les patients ont été randomisés pour recevoir un stent Bx VELOCITY sans médicament ou un stent Bx VELOCITY(Cypher^{MC}) ayant un revêtement de $5 \mu\text{m}$ d'épaisseur de sirolimus-copolymère. Lors d'un suivi à 6 mois, la diminution du diamètre de la lumière (paramètre primaire) dans la cohorte traitée avec le stent imprégné de sirolimus était significativement

inférieure ($-0,01 \pm 0,33$ mm) à celle notée dans le groupe témoin ($0,80 \pm 0,53$ mm, $p < 0,001$). Le taux de resténose binaire (diamètre de la sténose > 50 %) parmi les 120 patients qui ont reçu le stent à élution médicamenteuse était de 0 % comparativement à 26,6 % dans le groupe ayant reçu le stent non enduit de médicament. Lors du suivi à un an, le taux des événements cardiaques majeurs était de 5,8 % dans le groupe traité et de 28,8 % dans le groupe témoin ($p < 0,001$). On n'a pas noté de thrombose subaiguë des artères dilatées par un stent dans l'un ou l'autre groupe.

Le recrutement dans l'étude américaine randomisée (étude SIRIUS) comparant le stent Cypher à un stent Bx VELOCITY sans médicament est terminé¹⁶. SIRIUS est une étude contrôlée et randomisée de 1101 sujets présentant de nouvelles lésions dans une seule artère coronaire, visant à examiner l'innocuité et l'efficacité des stents imprégnés de sirolimus (à libération lente, $109 \mu\text{g}$ de sirolimus/ cm^3) par rapport au placebo. Le paramètre primaire de l'étude SIRIUS est l'échec du vaisseau cible à 9 mois (mort cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation du vaisseau cible). Cinquante cinq centres de recherche participent aux É.-U. et les sujets seront suivis pendant 5 ans. Les données provenant de l'étude SIRIUS seront utilisées pour obtenir l'autorisation par la FDA de la mise en marché du stent Cypher. Le recrutement dans l'étude E-SIRIUS (Europe et Amérique latine) est actuellement en cours.

Figure 2 : Cinétique de libération in vivo du sirolimus au moyen d'un stent Bx VELOCITY cinétique imprégné de médicament à libération lente. Le sirolimus est libéré de façon contrôlée d'une matrice en polymère faisant partie intégrale du stent



QP2 (7-hexanoyltaxol)

Un dérivé plus hydrophobe du paclitaxel, le 7-hexanoyltaxol (QP2), un taxane, a été testé dans un système de stent à libération de médicament unique pour la prévention de la resténose. Son mode d'action est similaire à celui du paclitaxel, car il inhibe la formation des microtubules en inhibant la dépolymérisation des microtubules, interférant ainsi avec le cycle cellulaire. La solubilité du QP2 n'est seulement que la moitié environ de celle du paclitaxel. Son efficacité pour inhiber la resténose lorsqu'il est administré localement au moyen d'un système de stent a été testée en utilisant le stent QuaDDS-QP2 (Boston Scientific Corporation Inc./Quanam Medical, Santa Clara, CA, É.-U.). Le stent QuaDDS-QP2 est fondé sur le système de stent QueST sans médicament (Quanam Medical Corporation). Alors que le stent QueST est un stent tubulaire en acier inoxydable coupé au laser, le stent QuaDDS est un stent QueST recouvert d'une série de manchons de polymère de 2 mm de large fabriqué en polymère d'acrylate et formé de manchons rigides. Les manchons ont environ 0,0025 pouces (0,06 mm) d'épaisseur. La longueur du stent détermine le nombre de manchons placés à la même distance les uns des autres sur la longueur du stent. Le manchon de polymère breveté non biodégradable est imprégné de QP2 en dissolvant le médicament dans un solvant qui est absorbé dans le polymère et gonfle ce dernier. Le solvant est ensuite éliminé par un séchage sous vide. La dose totale par manchon est d'environ 800 µg de QP2; le stent de 13 mm (4 manchons) est imprégné de 3,2 mg et le stent de 17 mm (5 manchons) est imprégné de 4,0 mg de QP2.

Études cliniques sur des stents imprégnés de QP2

Dans la première étude clinique sur le stent QuaDDS-QP2, 14 stents QuaDDS-QP2 ont été implantés chez 13 patients et 18 stents QueST sans médicament (témoins) ont été implantés chez 14 patients^{17,18}. Des stents de 13 mm et de 17 mm ont été implantés. Après 18 mois, le taux de resténose binaire (diamètre de la sténose > 50 %) dans le groupe ayant reçu les stents enduits était de 0 % comparativement à 54 % dans le groupe témoin. L'incidence des événements cardiaques indésirables majeurs après 18 mois était de 0 % dans le groupe ayant reçu les stents à élution médicamenteuse et de 15 % dans le groupe témoin. Les données sur le suivi à 2 ans n'indiquent aucune resténose binaire et un taux de revascularisation des lésions cibles de 0 %. L'analyse de l'échographie intravasculaire n'a révélé qu'une prolifération néointimale minime¹⁸.

Sur la base des résultats prometteurs de cette étude pilote, l'étude SCORE (Study to COmpare REstenosis Rate Between QueST and QuaDDS-QP2) de phase II a été initiée. Le paramètre primaire de cette étude multicentrique randomisée était la revascularisation des vaisseaux cibles avec une réduction anticipée du taux de resténose < 20 % comparativement au taux de 24 % à 42 % observé avec les stents en acier inoxydable traditionnels. Quatre cents patients provenant de 17 centres en Europe et en Australie devraient être recrutés dans cette étude. Seuls ceux présentant des lésions nouvelles ont été inclus. Les stents QuaDDS-QP2 implantés avaient soit 13 mm soit 17 mm de long et la lésion cible devait convenir à la mise en place d'un seul stent. L'analyse intérimaire des résultats concernant l'innocuité a mené à l'arrêt de l'étude SCORE. Au moment où l'on a mis fin à l'étude, 266 patients avaient été recrutés. On n'a pas noté de thrombose des vaisseaux dilatés par un stent dans le groupe témoin et le taux de thrombose des vaisseaux dilatés avec le stent QuaDDS-QP2 était de 5,5 %. L'augmentation observée des cas d'infarctus du myocarde périopératoire était habituellement liée aux occlusions des ramifications latérales causées par les bandes de polymère. Le taux des événements cardiaques indésirables majeurs à 30 jours dans le groupe traité était de 10,2 %, ceux-ci étant principalement dus à la thrombose subaiguë des vaisseaux dilatés par un stent et à l'infarctus du myocarde.

Actinomycine D

Guidant a mis au point un stent imprégné d'actinomycine D pour la prévention de la resténose, le stent MULTI-LINK TETRA D. L'actinomycine D est un antibiotique qui a été approuvé comme agent chimiothérapeutique contre le cancer. Il se lie à l'ADN, empêchant la division cellulaire et la production de protéines. L'actinomycine D n'est pas spécifique aux différents cycles cellulaires et ainsi, les cellules dans toutes les phases du cycle de la prolifération sont affectées par le médicament. L'actinomycine D est actuellement approuvé dans la plupart des pays européens et aux É.-U. pour le traitement des carcinomes des testicules et de l'utérus, de la tumeur de Wilms et d'autres néoplasmes. Le stent MULTI-LINK TETRA D est enduit d'un polymère T.R.U.E Coat^{MC} (Targeted Release Uniform Elution), un revêtement bioinerte sur le stent qui contient de l'actinomycine D. Les études précliniques ont montré une inhibition significative de la prolifération néointimale et une réendothélialisation complète du site traité au point d'évaluation de 30 jours avec des doses de 2,5 µg/cm² et de 10 µg/cm².

Études cliniques sur les stents imprégnés d'actinomycine D

L'étude ACTION (ACTInomycine-eluting stent Improves Outcomes by reducing Neointimal hyperplasia) servira de base à la demande d'approbation de la marque CE du stent MULTI-LINK TETRA D. L'étude ACTION a recruté 360 patients dans 25 centres en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Deux doses d'actinomycine D ont été testées et comparées avec des stents sans médicament. On a mis fin à l'étude pour des raisons d'innocuité après que le suivi des premiers 90 patients recrutés en Europe ait été terminé.

Phosphorylcholine

La technologie de la phosphorylcholine brevetée par Biocompatibles est bien adaptée à l'administration d'un médicament au moyen de stents. Biocompatibles a modifié le revêtement de phosphorylcholine en augmentant l'épaisseur du côté extérieur (tissu) du stent, afin de maximiser l'administration du composé dans la paroi du vaisseau, tout en minimisant la perte systémique. Le revêtement modifié en phosphorylcholine a la capacité d'absorber et de libérer une large gamme de médicaments.

Les deux types de stent enduits de phosphorylcholine actuellement commercialisés sont les stents BiodivYsio Matrix LO et les stents BiodivYsio Matrix HI.

Les stents BiodivYsio Matrix LO ont un revêtement spécialement conçu pour absorber et libérer des médicaments qui sont hydrosolubles dans un solvant aqueux ou organique et ont un poids moléculaire inférieur à 1200 daltons.

Les stents BiodivYsio Matrix HI sont enduits d'un revêtement qui interagit avec les composés chargés négativement se trouvant dans de nombreuses molécules biologiques telles que l'ADN, l'héparine et les oligonucléotides. Il absorbe et libère facilement les composés dont le poids moléculaire est supérieur à 1200 daltons.

Les stents BiodivYsio Matrix peuvent être imprégnés de divers composés en les immergeant simplement dans une solution du médicament en concentration appropriée pendant plusieurs minutes. Le profil de libération de certains médicaments à partir de la matrice reflète leur solubilité dans un milieu aqueux, mais ce profil est également affecté par les interactions avec des éléments du polymère pour les composés plus hydrophobes. Plus un médicament est hydrophobe, plus le temps d'éluion est long.

Études sur les stents BiodivYsio Matrix

Un certain nombre d'études précliniques ont été effectuées sur une gamme de médicaments au moyen des systèmes BiodivYsio Matrix. La libération *in vivo* de composés tels que l'angiopeptine¹⁹, la dexaméthasone, la méthylprednisolone, l'inhibiteur de la métalloprotéase de la matrice, le batimastat, les oligonucléotides antisens radioactifs²⁰, le 17 β -estradiol²¹ et le Resten-NG²² (AVI-4126, AVI Biopharma Inc., un composé antisens c-myc chargé de façon neutre, de structure carbonée à 6 noyaux de technologie avancée) du système BiodivYsio Matrix LO a été testée et s'est révélée efficace pour la prévention de la resténose dans des modèles animaux.

Plusieurs études cliniques utilisant le système à éluion médicamenteuse BiodivYsio Matrix LO de Biocompatibles sont actuellement en cours. STRIDE (Study of Anti-restenosis with BiodivYsio Matrix LO Dexamethasone Eluting Stent) est une étude multicentrique prospective de registres. Ses objectifs étaient d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du stent BiodivYsio Matrix LO avec la dexaméthasone. La dexaméthasone est un corticostéroïde anti-inflammatoire utilisé pour inhiber la réponse inflammatoire et réduire les lésions tissulaires dues à un traumatisme. Le mode d'action de la dexaméthasone vise les processus inflammatoires. Ils comprennent :

- l'inhibition de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), qui réduit la synthèse de la prostaglandine
- l'inhibition du gène de transcription de la phospholipase A2 (PLA2); la PLA2 donne naissance aux prostanoides, un facteur activant les plaquettes (PAF), et aux leucotriènes
- l'induction du médiateur anti-inflammatoire des protéines, la lipocortine-1.

On pense que la libération de la dexaméthasone dans le site de la lésion au moyen d'un stent pourrait entraîner l'inhibition des cytokines et une réduction de la prolifération des cellules inflammatoires autour de la structure du stent et pourrait donc réduire le taux de resténose. En Belgique, 71 patients ont été recrutés dans 8 centres pour participer à l'étude STRIDE. Le taux des événements cardiaques indésirables majeurs dans l'étude STRIDE était de 3,3 % et aucun événement thrombotique n'a été signalé, aigu ou subaigu, lors du suivi de 6 mois. Le taux de resténose angiographique binaire (sténose d'un diamètre > 50 %) était de 13,3 %.

Le composé antimigratoire, le batimastat, a été testé sur le système de stent à éluion médicamenteuse BiodivYsio Matrix dans un certain nombre d'études cliniques. Le batimastat est un inhibiteur des métalloprotéinases de la matrice à large spectre mis au point par British Biotech, une société biopharmaceutique du R.-U. C'est un peptide mimétique à bas poids moléculaire contenant un groupement hydroxamate qui chélate l'atome de zinc dans le site actif de la métalloprotéinase (MMP) et inhibe ainsi l'enzyme. Le batimastat est un inhibiteur puissant, mais réversible, des métalloprotéinases de la matrice qui a une CI_{50} dans la faible gamme nanomolaire contre les trois classes de MMP, à savoir les collagénases, les stromélysines et les gélatinases (appelées également collagénases de type IV). Ensemble, ces enzymes peuvent dégrader tous les éléments de la matrice extracellulaire et provoquer la migration et la prolifération cellulaires. Les lésions du vaisseau causées par le stent et la prolifération des cellules musculaires lisses en résultant entraînent l'expression de plusieurs membres de la famille des MMP et le batimastat peut inhiber le processus de migration et de prolifération cellulaires.

Les programmes BATMAN (BiodivYsio Batimastat SV Stent Versus Balloon Angioplasty for the Reduction of Restenosis in Small Coronary Arteries) (Amériques) et BRILLIANT (Batimastat (BB-94) Antirestenosis Trial Utilizing the BiodivYsio Local Drug Therapy PC Stent) (Union européenne) étaient des études cliniques visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du stent BiodivYsio Matrix imprégné de batimastat. BATMAN I était une étude pilote d'innocuité effectuée en Amérique latine. BRILLIANT I visait à démontrer l'innocuité du stent Biodiv Ysio. Cette étude multicentrique de registres a recruté 150 patients. Le suivi comprenait une évaluation angiographique à 6 mois et un suivi clinique à 1, 6 et 12 mois. BRILLIANT II devait être une étude multicentrique à double insu, randomisée, menée auprès de 400 patients dans des centres au R.-U., en France, en Belgique et en Hollande comparant la performance clinique du stent BiodivYsio imprégné de batimastat par rapport à celle du stent BiodivYsio non imprégné de médicament. Le suivi angiographique et le suivi clinique à 6 mois d'un groupe initial de patients ayant participé à l'étude BRILLIANT I indiquaient que le stent BiodivYsio imprégné de batimastat n'a pas montré les avantages qui étaient évidents dans les études précliniques. En raison de ces résultats, on a mis fin au recrutement des patients dans l'étude BRILLIANT II et on a annulé d'autres études cliniques BATMAN. Les études cliniques terminées et en cours sur les stents à éluion médicamenteuse sont résumées au tableau 1.

Stents biodégradables

Bien qu'autrefois la mise au point d'un stent biodégradable approprié avec des agents pharmacologiquement actifs incorporés dans la matrice polymérique ait fait l'objet d'un grand intérêt parmi les chercheurs, cet intérêt s'est estompé considérablement. Pour être efficace, un stent biodégradable libérant un médicament doit être biocompatible, ne pas causer de réaction inflammatoire et les produits de dégradation ne doivent pas être toxiques. La libération du médicament au moyen du stent doit être fiable, le dispositif doit avoir une force radiale élevée et la durée de sa dégradation doit être raisonnable (12 à 24 mois). Le stent idéal libère localement un médicament qui inhibe la resténose à des concentrations qui sont efficaces sans provoquer de lésions tissulaires. En raison de l'excellente biocompatibilité à long terme des stents en acier inoxydable, associée aux difficultés

| Tableau 1 : Résumé des études terminées et en cours sur des stents à élution médicamenteuse locale | | | |
|---|--------------|---|--|
| Nom de l'étude (société) | Stent | Nombre de patients | Plan |
| RAVEL (Cordis/J&J) | Bx Velocity | 238 | ERDC sur l'efficacité des stents imprégnés de rapamycine (Europe et Amérique latine) PP : diminution du diamètre de la lumière à 6 mois |
| SIRIUS (Cordis/J&J) | Bx Velocity | 1100 | ERDC sur l'efficacité des stents imprégnés de rapamycine (É.-U.) PP : échec de la lésion cible à 9 mois |
| TAXUS I (BS) | NIR | 61 | ERDC sur l'innocuité et la faisabilité de l'implantation de stents imprégnés de paclitaxel PP : ECIM à 30 jours |
| TAXUS II (BS) | NIR | 536 | ERDC sur l'efficacité des stents imprégnés de rapamycine Libération lente vs stents sans médicament et libération modérée vs stent sans médicament PP : volume de la plaque déterminé par ÉGIV à 6 mois |
| TAXUS III (BS) | NIR | 30 | Innocuité et faisabilité de l'implantation de stents imprégnés de paclitaxel pour la resténose d'artères dilatées par un stent Série de registres PP : ÉCIM à 30 jours et suivi angiographique et à l'aide d'une EGIV à 6 mois |
| TAXUS IV (BSX) | Express | 2000 | Efficacité des stents imprégnés de paclitaxel dans des lésions nouvelles et dans les cas de resténose d'artères dilatées par un stent en utilisant des préparations à libération lente et intermédiaire PP : suivi à 9 mois |
| ACTION (GDT) | MULTI-LINK | 360 | Efficacité des stents imprégnés d'actinomycine D (2 groupes de 120 patients testant différentes doses + stent sans médicament) PP : suivi à 6 mois – TERMINÉE |
| ELUTES (Cook) | V-Flex Plus | 180 | Innocuité et efficacité des stents imprégnés de paclitaxel en utilisant 4 doses comparativement au stent sans médicament; ERDC PP : Diamètre (%) de la sténose et diminution de la lumière à 6 mois |
| PATENCY (Cook) | Logic PTX | 50 (étude d'innocuité) 1200 nouveaux 450 (resténose d'une artère dilatée) | Mise à l'essai du stent imprégné de Taxol |
| DELIVER (Cook/GDT) | Penta | 800-1000 | Mise à l'essai du stent imprégné de Taxol |
| ASPECT (Cook) | Supra-G | 171 | 2 groupes de 57 patients testant différentes doses de paclitaxel + un stent sans médicament témoin; ERDC PP : taux de resténose binaire à 6 mois |
| SCORE (BS/Quantum) | QueST | 400 | Efficacité des stents imprégnés de 7-hexanoyletaxol; ERDC Terminée après le recrutement de 266 patients en raison du taux élevé d'événements indésirables |
| STRIDE (Biocompatibles) | BiodivYsio | 71 | Innocuité et faisabilité de l'implantation de stents imprégnés de dexaméthasone; Série de registres |
| BRILLIANT I (Biocompatibles) | BiodivYsio | 150 | Innocuité et faisabilité de l'implantation de stents imprégnés de batimastat; Série de registres – TERMINÉE |
| BRILLIANT I (Biocompatibles) | BiodivYsio | 400 | Innocuité et faisabilité de l'implantation de stents imprégnés de batimastat; ERDC – TERMINÉE |

PP = paramètre primaire; ERDC = étude randomisée, à double insu, contrôlée; ECIM = événements cardiaques indésirables majeurs; EGIV = échographie intravasculaire

considérables que représente la mise au point d'un stent polymérique ayant un système de libération hautement performant, une radiopacité et des caractéristiques structurelles identiques à celles des stents en acier inoxydable (comme la résistance circonférentielle radiale), on a abandonné l'idée de mettre au point ces stents.

Cependant, deux stents biodégradables méritent qu'on les mentionne. Le Duke Biodegradable Stent²³ et le stent biodégradable Igaki-Tamai sont fabriqués avec une forme spéciale de poly-L-lactide (PLLA) et peuvent incorporer des agents pharmacologiquement actifs. Les deux versions du stent Duke auto-expansibles et expansibles à l'aide d'un ballonnet ont été conçues et testées chez des animaux²⁴ avec des résultats prometteurs, alors qu'il existe des données cliniques sur l'utilisation clinique du stent Igaki-Tamai²⁵.

Conclusion

Les stents imprégnés de médicaments se sont montrés prometteurs dans les études initiales pour prévenir la resténose des artères dilatées par un stent. Il reste à déterminer si la rapamycine, le paclitaxel, le resten-NG ou la dexaméthasone se révéleront efficaces en tant que revêtement du stent. Comme pour toute technologie nouvelle, l'enthousiasme initial doit être tempéré jusqu'à ce que les résultats définitifs des études cliniques randomisées soient publiés et qu'un suivi à long terme soit effectué. À cet égard, les résultats après un an en ce qui concerne un stent imprégné d'un dérivé du paclitaxel n'ont pas été aussi prometteurs que les résultats initiaux. Les résultats angiographiques et cliniques à long terme chez 15 patients traités pour la resténose d'une artère

dilatée par un stent avec un système de stent polymérique imprégné de 7-hexaméthylolactone (QP2) ont été signalés²⁶. À 6 mois, 2 patients présentaient une resténose (13,3 %), alors qu'à 12 mois, 8 des 13 patients (61,5 %) présentaient une resténose. Bien que le problème puisse avoir été dû à une réaction tardive au manchon en polymère qui représentait un corps étranger ou à l'absence d'efficacité du médicament dérivé du taxol, les résultats soulignent la nécessité de faire preuve de prudence lorsqu'on examine l'efficacité des stents à élution médicamenteuse en général. En outre, une occlusion thrombotique tardive a été documentée dans les études sur les stents à élution médicamenteuse, ce qui représente un autre désavantage de cette technologie prometteuse. De plus, le coût-efficacité de cette nouvelle technologie n'a pas été évalué adéquatement. Les coûts initiaux plus élevés des stents à élution médicamenteuse et du traitement antiplaquettaire prolongé peuvent ne pas être compensés par la possibilité d'éviter des interventions ultérieures pour corriger la resténose, en particulier si ces traitements entraînent un taux de complications thrombotiques plus élevés. Malgré ces désavantages, les résultats positifs signalés jusqu'à présent prouvent que les stents implantables à élution médicamenteuse sont l'addition la plus importante à l'arsenal thérapeutique du cardiologue interventionniste depuis l'introduction des stents intracoronariens en acier inoxydable.

Références

- Roque M, Cordon-Cardo C, Fuster V, et al. Modulation of apoptosis, proliferation, and p27 expression in a porcine coronary angioplasty model. *Atherosclerosis* 2000;153:315-22.
- Gallo R, Padurean A, Jayaman T, et al. Inhibition of neointimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999;99:2164-70.
- Zohnhofer D, Klein CA, Richter T, et al. Gene expression profiling of human stent-induced neointima by cDNA array analysis of microscopic specimens retrieved by helix cutter atherectomy: detection of FK506-binding protein 12 upregulation. *Circulation* 2001;103:1396-402.
- Marx SO, Jayaraman T, Go LO. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995;76:412-17.
- Gregory CR, Huie P, Billingham ME, et al. Rapamycin inhibits arterial intimal thickening caused by both alloimmune and mechanical injury. Its effect on cellular, growth factor, and cytokine response in injured vessels. *Transplantation* 1993;55:1409-18.
- Gregory CR, Huang X, Pratt RE, et al. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation* 1995;59:655-61.
- Burke SE, Lubbers NL, Chen YW, et al. Neointimal formation after balloon-induced vascular injury in Yucatan minipigs is reduced by oral rapamycin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:829-35.
- Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001; 104:1188-93.
- Carter AJ, Bailey LR, Llanos G, et al. Stent-based sirolimus delivery reduces neointimal proliferation in a porcine coronary model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:13A.
- Klugherz BD, Llanos G, Lieuallen W, et al. Stent-based delivery of sirolimus for the prevention of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:58A.
- Carter AJ, Kopia G, Bailey LR, et al. Temporal effects on arterial repair of a sustained release formulation of sirolimus eluting from a stent. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1A.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103:192-5.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-11.
- Rensing BJ, Vos J, Smits PC, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus-eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Eur Heart J* 2001;22:2135-30.
- Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, et al. The RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Kuntz RE. The U.S. multicenter, randomized, double-blind study of the sirolimus-eluting stent in coronary lesions: Early (30 day) safety results. *Circulation* 2001;104 (suppl):II-464.
- Grube E, Gerckens U, Rowold S, Yeung AC, Stertzer SH. Inhibition of in-stent restenosis by a drug-eluting polymer stent: pilot trial with 18-month follow-up. *Circulation* 2000;102:II-554.
- Honda Y, Grube E, de la Fuente LM, Yock PG, Stertzer SH, Fitzgerald PJ. Novel drug delivery stent: intravascular ultrasound observations from the first human experience with the QP2-eluting polymer stent system. *Circulation* 2001;104:380-83.
- Armstrong J, Gunn J, Holt CM, et al. Local angiotensin delivery form coronary stents in porcine coronary arteries [résumé]. *Eur Heart J* 1999;20:1929.
- Gobeil F, Leclerc G, Martel R, et al. BiodivYsio stent-based local drug delivery of short DNA oligonucleotide coupled with radiation (Oligloe) reduces neointimal hyperplasia in a swine coronary restenosis model [résumé]. *Circulation* 2001;104(suppl.):II-507.
- New G, Moses JW, Roubin GS, et al. Estrogen-eluting stents selectively reduce intimal hyperplasia without impeding re-endothelialization in a porcine coronary model [résumé]. *Circulation* 2001;104(suppl.):II-509.
- Kim HS, Yazdi HA, Seaborn R, et al. Antisense morpholino compound (AVI-4126) eluting phosphorylcholine-coated (PC) stent inhibits c-myc expression and myointimal hyperplasia in the porcine model [résumé]. *Circulation* 2001;104(suppl.):II-545.
- Gammon RS, Chapman GD, Agrawal GM, et al. Mechanical features of the Duke biodegradable intravascular stent [résumé]. *J Am Coll Cardiol* 1991;17 Suppl:235A.
- Labinaz M, Zidar JP, Stack RS, Phillips HR. Biodegradable stents: the future of interventional cardiology? *J Intervent Cardiol* 1995;8:395-405.
- Tamai H, Igaki K, Kyo E, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation* 2000;102:399-404.
- Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, et al. First clinical experience with a paclitaxel derivative-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation* 2002;105:1883-6.

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 Dr George Honos, Montréal.

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

Novartis Pharma Canada Inc.