

# 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 3 : Nouveaux résultats d'études cliniques

MICHAEL J. B. KUTRYK, M.D., Ph.D., FRCPC

Depuis les premiers rapports du succès des stents à élution médicamenteuse pour prévenir la resténose des artères dilatées par un stent de Sousa et coll. et de Rensing et coll. en 2001, l'implantation de stents à élution médicamenteuse est devenue le traitement percutané de choix pour de nombreux sous-groupes atteints de lésions coronariennes. Dans les numéros de juin/juillet et d'août/septembre 2002 de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous avons présenté une revue sur les stents à élution médicamenteuse pour le traitement de la coronaropathie. Dans la partie 1 de cette série, la discussion était axée sur la justification de l'implantation d'un stent avec un revêtement bioactif et sur les études initiales utilisant des revêtements imprégnés de paclitaxel. La partie 2 de cette série était axée sur la rapamycine et d'autres médicaments cytostatiques et cytotoxiques qui faisaient l'objet à cette époque d'une évaluation clinique. Au cours de l'année passée, de nombreuses études cliniques multicentriques nous ont fourni d'importantes nouvelles informations. Les parties 3 et 4 de cette série sont une mise à jour des résultats des études qui étaient en cours lorsque les parties 1 et 2 ont été publiées l'année dernière et résument les nouvelles données cliniques.

#### Études cliniques sur les stents imprégnés de sirolimus

Les études examinant les dispositifs imprégnés de sirolimus (rapamycine, Rapamune®) étaient parmi les premières à fournir des preuves concrètes que des stents à élution médicamenteuse pouvaient prévenir la resténose. Le sirolimus est une lactone macrocyclique naturelle produite par *Streptomyces hygroscopicus* ayant des effets antiproliférateurs, anti-inflammatoires et immunosuppresseurs puissants. En raison de sa lipophilie, le sirolimus traverse facilement les membranes cellulaires et se lie à une protéine de liaison intracellulaire (immunophiline) appelée la protéine-12 de liaison FK (FKBP-12). Le complexe sirolimus/FKBP inhibe l'activation de la cible mammifère de la rapamycine (mTOR), une sérine-thréonine-kinase régulatrice clé. L'inhibition de la mTOR inhibe à son tour la translation 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.

#### Premières études sur le stent imprégné de sirolimus

Les résultats des premières implantations humaines de stents imprégnés de sirolimus (Bx Velocity), l'étude clinique FIRST-IN-MAN (FIN), ont été signalés par Sousa et coll. et Rensing et coll.<sup>2</sup>. Au total, 45 patients atteints de coronaropathie symptomatique et d'une seule nouvelle lésion ont été inclus dans leur étude, 30 patients à Sao Paolo et 15 patients à Rotterdam. L'étude visait à tester la faisabilité de l'implantation de stents Bx Velocity imprégnés de sirolimus. Trente patients ont reçu un dispositif à libération lente, alors que 15 ont été traités avec des stents libérant rapidement le médicament. Les paramètres prévus comprenaient une évaluation des événements cardiaques indésirables majeurs à 1 mois, à 6 mois et à 5 ans. Une angiographie coronarienne quantitative et une échographie intravasculaire (ÉI) étaient également prévues. Le suivi de 30 patients (15 ayant reçu un dispositif à libération lente et 15 un dispositif à libération rapide)<sup>1</sup> et le suivi à 4 mois de 30 patients<sup>3</sup> ont été signalés par Sousa et coll. Ils ont noté une hyperplasie intimale minime dans les deux groupes :

- à l'échographie intravasculaire (ÉIV) ( $0,3 \pm 0,6$  stent à libération lente et  $0,3 \pm 0,8$  stent à libération rapide, volume d'hyperplasie néointimale (%);  $p = NS$ ) ou
- à l'angiographie coronarienne quantitative (ACQ) (diminution tardive du diamètre de la lumière en mm ( $0,09 \pm 0,3$  stent à libération lente et  $-0,1 \pm 0,3$  stent à libération rapide) (diamètre minimal de la lumière après l'intervention (DML) moins DML lors du suivi à 4 mois)<sup>1,2</sup>.

Rensing et coll. ont rapporté qu'ils n'ont observé aucun événement cardiaque indésirable ni resténose intracoronarienne ou sur les bords (sténose d'un diamètre  $> 50\%$ ) lors d'un suivi angiographique à 6 mois chez 13 des 15 patients de la cohorte à qui l'on a implanté un stent à libération lente<sup>2</sup>. Ces résultats favorables ont persisté jusqu'à un suivi à 12 mois chez les patients traités par Sousa selon l'évaluation par une ÉIV ( $2,3 \pm 5,5\%$  pour les dispositifs à libération lente et  $2,2 \pm 3,4\%$  pour les dispositifs à libération rapide, volume d'hyperplasie néointimale (%);  $p = NS$ )<sup>3</sup>. Le volume d'hyperplasie néointimale dans le vaisseau dilaté par un stent, détecté par une

#### 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  
 Howard Leong-Poi, MD  
 Iqbal Mangat, MD  
 Gordon W. Moe, MD (rédacteur)  
 Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)  
 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 dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, St. Michael's Hospital, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation  
 Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



ÉIV, est demeuré minime après deux ans (stent à libération rapide =  $6,3 \pm 5,5$  %, stent à libération lente =  $7,5 \pm 7,3$  %,  $p = \text{NS}$ )<sup>4</sup>. Le suivi angiographique à deux ans a montré que seulement 1 patient (groupe ayant reçu un stent à libération rapide) présentait une sténose d'un diamètre de 52 % dans le segment de la lésion qui nécessitait une nouvelle revascularisation). Le taux de revascularisation du vaisseau cible pour l'ensemble de la cohorte était de 10 % (3/30) à 2 ans.

## RAVEL

Les résultats remarquablement satisfaisants de l'étude clinique de phase I sont à l'origine de l'étude de phase II, RAVEL (*Randomized Study with the Sirolimus-eluting Bx Velocity Balloon Expandable Stent*)<sup>5</sup>. Dans cette étude, 238 patients ont été recrutés dans 19 centres en Europe et en Amérique Latine. Les patients ont été assignés au hasard à un stent Bx Velocity sans médicament, ou à un stent Bx Velocity imprégné de sirolimus (Cypher<sup>MC</sup>) revêtu de sirolimus-polymère d'une épaisseur de 5 µm et ont reçu de la ticlopidine ou du clopidogrel pendant deux mois après l'intervention. Lors d'un suivi à 6 mois, la diminution tardive du diamètre de la lumière du vaisseau (paramètre primaire) dans la cohorte traitée avec le stent imprégné de sirolimus était de 0,01 mm comparativement à 0,80 mm dans le groupe témoin ( $p < 0,0001$ ). Le taux de resténose binaire (sténose d'un diamètre > 50 %) parmi les 120 patients qui avaient reçu le stent à élution médicamenteuse était de 0 % comparativement à 26,2 % dans le groupe qui avait reçu le stent sans médicament. Les taux des événements cardiaques indésirables majeurs étaient de 3,3 % dans le groupe traité et de 27,1 % dans le groupe témoin. On n'a pas noté de thrombose subaiguë des vaisseaux dilatés par un stent dans l'un ou l'autre des groupes. À un an, une nouvelle ACTP des lésions cibles n'était pas nécessaire pour le groupe ayant reçu un stent imprégné de sirolimus (SIS) ( $n = 20$ ), comparativement à 13,6 % pour les témoins (16 des 118 patients). Un pontage aorto-coronarien a été nécessaire dans le groupe ayant reçu un SIS. Après deux ans, on n'a noté aucun décès pour cause cardiaque. Un deuxième patient dans le groupe ayant reçu un SIS a nécessité un pontage aorto-coronarien et 1 patient a nécessité une nouvelle ACTP (0,8 %). La survie sans événements (mort, infarctus du myocarde [IM], pontage aorto-coronarien [PAC], nouvelle angioplastie coronarienne transluminale percutanée [ACTP]) était de 90,0 % pour les patients ayant reçu des stents imprégnés de sirolimus et était significativement plus élevée que pour les témoins (80,5 %). Le taux de revascularisation des lésions cibles chez les patients ayant reçu un stent imprégné de sirolimus était extrêmement faible, soit de 2,5 %. La thrombose des vaisseaux dilatés par un stent est demeurée à 0 %. Les profils d'innocuité étaient comparables dans les deux groupes de l'étude RAVEL.

## SIRIUS

L'étude américaine randomisée SIRIUS (*Sirolimus US Eluting Stent in De Novo Coronary Lesions*) – comparant le dispositif Cypher à un stent sans revêtement Bx VELOCITY – est terminée<sup>6</sup>. SIRIUS était une étude randomisée et contrôlée menée dans 53 centres expérimentaux aux États-Unis, chez 1058 sujets présentant une nouvelle lésion coronarienne, visant à examiner l'innocuité et l'efficacité des stents imprégnés de sirolimus (libération lente, 140 µg de sirolimus/cm<sup>2</sup>) par rapport au placebo. Les sujets seront suivis pendant 5 ans. Lors du suivi angiographique à 8 mois, chez les patients traités avec le stent imprégné de sirolimus, le taux de resténose des vaisseaux dilatés par un stent était significativement moins élevé (3,2 % vs 35,4 %,  $p < 0,001$ ). Lors du suivi clinique à 9 mois, le paramètre primaire, à savoir l'échec du vaisseau cible (mort cardiaque, IM, revascularisation du vaisseau cible), était significativement réduit de 59 % chez les patients traités avec un stent imprégné de sirolimus (8,5 % vs 21,0 %,  $p < 0,001$ ).

## E-SIRIUS et C-SIRIUS

Les études cliniques E-SIRIUS (Europe et Amérique latine) et C-SIRIUS (Canada) ont été récemment terminées. Ces études cliniques multicentriques, randomisées et à double insu ont réparti de façon aléatoire des patients atteints d'une seule nouvelle lésion coronarienne. Le paramètre primaire des deux études était le maintien du diamètre de la lumière du vaisseau dilaté par un stent lors du suivi à 8 mois. L'étude E-SIRIUS comprenait 352 patients dans 35 centres et était la première étude sur des stents à élution médicamenteuse permettant aux opérateurs d'utiliser une technique d'implantation directe des stents (pas de dilatation préalable du vaisseau avant l'implantation du stent)<sup>7,8</sup>. La survie sans événements chez les patients traités avec le sirolimus était de 95,9 %, ce qui est significativement mieux que 78,3 % dans le groupe traité avec le stent sans médicament ( $p < 0,001$ ). Le taux de resténose binaire était de 4,0 % dans le groupe ayant reçu un stent imprégné de sirolimus comparativement à 95,9 % dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ). On n'a noté aucune différence dans les résultats entre une technique d'implantation directe et la technique plus traditionnelle comprenant une dilatation préalable. L'étude C-SIRIUS comprenait 100 patients dans 8 centres. La diminution tardive du diamètre de la lumière à 8 mois était de 0,09 dans le groupe traité avec un stent libérant du sirolimus et de 1,01 dans le groupe traité avec un stent sans revêtement ( $p < 0,0001$ ). La survie sans événements était de 96,0 % dans le groupe traité avec un stent imprégné de sirolimus et de 81,7 % dans le groupe traité avec un stent sans revêtement ( $p < 0,05$ ). Le taux de resténose binaire dans le groupe traité avec un stent imprégné de sirolimus était de 0 % comparativement à 41,9 % dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ).

L'avantage des stents imprégnés de sirolimus pour le traitement de la resténose des vaisseaux dilatés par un stent a également été démontré. Degertekin et coll. ont rapporté les résultats de l'implantation d'un ou de plusieurs stents imprégnés de sirolimus Bx Velocity chez 16 patients présentant une resténose d'une artère coronaire native dilatée par un stent et des signes objectifs d'ischémie<sup>9</sup>. Un suivi par une angiographie quantitative et une ÉIV a été effectué à 4 mois, et un suivi clinique a été effectué à 9 mois. Quatre patients présentaient une resténose récidivante après une brachythérapie et 3 patients souffraient d'une occlusion complète des vaisseaux avant l'intervention. Lors du suivi à 4 mois, un patient était décédé et 3 patients présentaient des signes angiographiques de resténose (chez 1 patient dans un vaisseau dilaté par un stent et chez 2 patient dans une lésion). Lors du suivi clinique à 9 mois, 3 patients avaient subi 4 événements cardiaques indésirables majeurs (2 décès et 1 IM aigu nécessitant une nouvelle angioplastie du vaisseau cible). Vingt-cinq patients présentant une resténose dans l'artère dilatée par un stent ont été traités avec succès avec l'implantation de 1 ou de 2 stents Bx Velocity imprégnés de sirolimus à Sao Paulo, Brésil<sup>10</sup>. Un suivi par une angiographie quantitative ou une ÉIV a été effectué à 4 mois et à 12 mois. Tous les vaisseaux étaient perméables au moment de l'angiographie à 12 mois. La diminution moyenne du diamètre de la lumière était de  $0,07 \pm 0,2$  mm dans le vaisseau dilaté par un stent et de  $-0,05 \pm 0,3$  mm dans la lésion à 4 mois, et de  $0,36 \pm -0,46$  mm dans le vaisseau dilaté par un stent et de  $0,16 \pm 0,42$  mm dans la lésion après 12 mois. Aucun patient n'a présenté de resténose dans l'artère dilaté par un stent ou sur les bords du stent à 4 mois et seulement un patient a manifesté une resténose dans l'artère dilatée par un stent lors du suivi à 1 an. Le volume de l'obstruction en pourcentage mesuré par une ÉIV tridimensionnelle était de  $0,81 \pm 1,7$  % à 4 mois et de  $1,76 \pm 3,4$  % après 1 an. On n'a rapporté aucun décès, aucune thrombose des artères dilatées par un stent ni aucune nouvelle revascularisation.

## Étude de registre RESEARCH

L'impact de l'implantation de stents imprégnés de sirolimus (SIS) sur l'apparition précoce d'effets indésirables (30 jours) dans une série consécutive de patients non sélectionnés « du monde réel » a été évalué dans l'étude de registre RESEARCH (*Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital*). Au total, 508 patients ont été recrutés dans l'étude de registre RESEARCH pendant une période de 6 mois. De plus, un groupe témoin a été formé avec tous les patients traités par des interventions percutanées durant la période de 6 mois immédiatement avant cette étude. Par conséquent, les groupes témoin et RESEARCH étaient constitués de 2 cohortes séquentielles, principalement définies par la stratégie interventionnelle appliquée (implantation de stents conventionnels sans médicament ou de stents imprégnés de sirolimus, respectivement). Le traitement antiplaquettaire après l'intervention consistait en l'administration d'aspirine à vie et de clopidogrel 75 mg/jour pendant 3 mois chez les patients traités avec les stents imprégnés de sirolimus. L'administration prolongée de clopidogrel (6 mois) était recommandée chez les patients traités avec des stents imprégnés de sirolimus et présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes : plusieurs stents à élution médicamenteuse (> 3 stents), longueur totale de la surface dilatée par un stent > 36 mm, occlusion totale chronique, bifurcations et resténose de l'artère dilatée par un stent. L'incidence des effets cardiaques indésirables majeurs à 30 jours (mort, IM non mortel ou nouvelle intervention) chez les patients atteints d'angine instable ou d'IM aigu traité avec des stents imprégnés de sirolimus (198 patients consécutifs) a été rapportée<sup>11</sup>. Comparativement aux témoins, chez les patients traités avec des stents imprégnés de sirolimus, le taux d'implantation dans des bifurcations était plus élevé (16 % vs 8 %,  $p < 0,01$ ), le taux d'antécédents d'IM était moins élevé (30 % vs 40 %,  $p < 0,01$ ) et l'utilisation d'inhibiteurs glycoprotéiniques IIb/IIIa était moins élevée (19 % vs 33 %,  $p < 0,01$ ). Le taux d'événements cardiaques indésirables majeurs à 30 jours était similaire entre les deux groupes (sirolimus 3,0 %, témoins 4,2 %,  $p = 0,8$ ) et la plupart des complications étaient survenues pendant la première semaine. On a noté une thrombose des artères dilatées par un stent chez 0,4 % des patients traités avec des stents à élution médicamenteuse et chez 1,6 % des témoins ( $p = 0,4$ ). Le risque cumulatif d'événements cardiaques indésirables majeurs à un an était significativement réduit dans le groupe ayant reçu un stent imprégné de sirolimus (9,7 vs 14,8 %, probabilité 0,62 (IC à 95 %, 0,44-0,89),  $p = 0,008$ ). Les résultats de l'étude de registre RESEARCH indiquent que l'implantation de stents imprégnés de sirolimus chez des patients « du monde réel » est sûre et efficace pour réduire la revascularisation répétée et les événements cardiaques indésirables majeurs à un an comparativement à l'implantation de stents sans médicament.

## Études cliniques sur les stents imprégnés de paclitaxel

Le paclitaxel (Taxol) est un agent antiproliférateur puissant qui stabilise les microtubules intracellulaires et inhibe ainsi la réplication et la motilité cellulaires ainsi que le transport intracellulaire. Les stents Cook (V-Flex-Plus, Logic PTX, Supra G ; Cook Inc., Bloomington, IN, É.-U.), imprégnés de paclitaxel au moyen d'une technologie sans polymère brevetée, ont été examinés dans plusieurs études cliniques.

## ELUTES

L'étude ELUTES (*European Evaluation of Paclitaxel Eluting Stent*) a examiné l'innocuité, l'efficacité et la posologie des stents V-Flex Plus imprégnés de paclitaxel (V-Flex Plus PTX)<sup>12</sup>. Cent quatre-vingt douze patients ont été divisés en 5 groupes : quatre groupes ont reçu un stent de 16 mm de long V-Flex Plus PTX à raison de 4 doses

différentes de paclitaxel (0,2  $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ , 0,7  $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ , 1,4  $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ , 2,7  $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ ) et le cinquième groupe a reçu un stent non imprégné à titre de témoin. Tous les patients souffraient d'une seule nouvelle lésion dans une artère. Le paramètre primaire de l'étude était l'efficacité, évaluée par la sténose en pourcentage et la diminution du diamètre de la lumière lors du suivi à 6 mois après l'implantation. L'innocuité a été déterminée en évaluant les événements cardiaques indésirables majeurs à 1 et 6 mois. Dans le groupe recevant la dose élevée de paclitaxel, on a noté une réduction significative du diamètre de la sténose (14 % vs 34 % [ $p < 0,01$ ]). Bien qu'il n'y ait eu aucune différence entre les groupes traités en ce qui concerne les avantages, on a observé une courbe dose-réponse. La diminution tardive du diamètre de la lumière était également significativement moins élevée dans le groupe ayant reçu la dose élevée comparativement aux témoins (0,10 mm vs 0,73 mm,  $p < 0,005$ ) et l'on n'a noté aucune différence entre les groupes traités. Seulement 3 % des patients ayant reçu la dose élevée comparativement à 31 % des témoins ont présenté une resténose binaire de l'artère dilatée par un stent (diamètre de la sténose > 50 %,  $p = 0,055$ ). On n'a noté aucun événement indésirable significatif à 1 mois, et un taux d'absence d'événements de presque 100 % dans tous les groupes. À 6 mois, les taux d'événements étaient encore faibles parmi tous les groupes traités, entre 89 % et 97 % des patients n'ayant subi aucun événement. Sur la base des résultats de l'étude ELUTES, Cook Inc. a reçu l'approbation de commercialiser son système de stent intra-coronarien imprégné de paclitaxel V-Flex<sup>MC</sup> Plus PTX sous la marque CE au sein de la communauté européenne.

Un groupe belge a montré que les stents V-Flex Plus PTX (Cook) sont aussi efficaces pour la prévention de la resténose récidivante de l'artère dilatée par un stent<sup>13</sup>. Dans leur étude, 21 patients qui avaient été traités au minimum 4 fois pour la resténose d'une artère dilatée par un stent ont reçu un stent intra-coronarien V-Flex Plus PTX de 16 mm de Cook imprégné d'une dose cytostatique de paclitaxel. Après 6 mois, aucun patient dans l'étude n'a montré de resténose dans la portion du vaisseau cible où le stent imprégné de paclitaxel a été implanté.

## ASPECT

L'étude ASPECT (*Asian Paclitaxel-Coated Stent Clinical Trial*) a double insu à réparti au hasard 177 patients dans 1 des 2 groupes posologiques, la dose élevée (3,1  $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ ) et la faible dose (1,3  $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ ) administrées au moyen du système stent Supra-G imprégné de Cook, fabriqué selon une technologie sans polymère semblable au stent V-Flex Plus PTX<sup>14</sup>. Lors d'un suivi à 6 mois, on a observé une réduction significative dépendante de la dose du taux de resténose binaire (dose élevée ; 4 %, faible dose ; 12 %, témoin ; 27 %) et une diminution tardive du diamètre de la lumière (dose élevée ;  $0,29 \pm 0,72$  mm, faible dose ;  $0,57 \pm 0,71$  mm, témoin ;  $1,04 \pm 0,83$  mm) dans les groupes paclitaxel, comparativement au groupe témoin. Chez les participants de l'étude ASPECT traités avec le traitement antiplaquettaire conventionnel (aspirine et une thiénopyridine), on n'a noté aucune complication thrombotique après l'implantation du stent. Cependant, par une dérogation du protocole, 37 patients ont été traités avec de l'aspirine et du cilostazol au lieu d'une thiénopyridine après l'implantation du stent. Dans ce groupe, on a noté des complications thrombotiques chez 3 des 12 patients qui ont reçu un stent imprégné d'une forte dose, chez 1 des 15 patients qui ont reçu un stent imprégné d'une faible dose et chez aucun des 10 patients qui ont reçu un stent sans médicament. Ces résultats indiquent que le paclitaxel administré localement entraîne un effet important de prévention de la resténose, mais retarde probablement la guérison de la plaie et augmente ainsi le risque de thrombose du vaisseau dilaté par un stent, à moins d'utiliser un traitement antiplaquettaire conventionnel.

## DELIVER I et II

Cook a établi un partenariat avec Guidant Corp. pour mettre au point le stent Achieve imprégné de paclitaxel en utilisant la technologie de revêtement sans polymère brevetée de Cook sur un système de stent intra-coronarien Guidant Multilink. L'efficacité du stent Achieve, imprégné de 3 µg/mm<sup>2</sup> de paclitaxel, a été testée dans l'étude DELIVER-I (*RX Achieve Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Lesions-I*). Dans cette étude multicentrique prospective randomisée à simple insu, 1043 patients ont été recrutés dans 61 centres américains. Le paramètre primaire, à savoir une réduction de 40 % de l'échec du vaisseau cible à 270 jours pour le stent à élution médicamenteuse Achieve comparativement au stent Penta, n'était pas satisfait dans l'étude DELIVER-I.

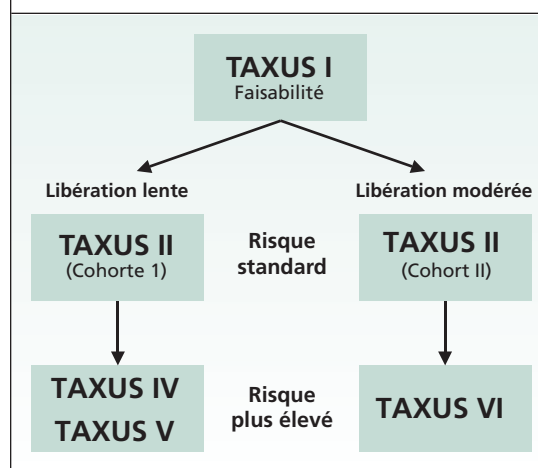
L'étude clinique DELIVER-II était une étude multicentrique prospective non randomisée visant à évaluer les avantages du stent à élution médicamenteuse Achieve chez les patients souffrant de lésions coronariennes complexes et présentant un risque élevé de revascularisation. L'étude a recruté 1533 patients dans 86 sites en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique du Sud. Tous les patients ont reçu le système de stent Achieve. Le paramètre primaire de l'étude était d'élucider le taux de revascularisation des lésions cibles (RLC) à 6 mois et d'identifier les facteurs qui ont entraîné un risque relatif accru de revascularisation chez les patients souffrant de lésions complexes, telles que de longues lésions, des lésions de petits vaisseaux, des lésions de plusieurs vaisseaux, des occlusions totales/partielles, des bifurcations ou des resténoses (y compris la resténose des vaisseaux dilatés par un stent) traités avec un stent imprégné de paclitaxel non polymérique. Les paramètres secondaires incluaient l'échec du vaisseau cible à 6 mois et le taux des événements cardiaques indésirables majeurs, à 6 mois et à 1 an (dans un sous-groupe de 500 patients).

À 6 mois, le taux de RLC dans la population générale était de 10,5 % et le taux hiérarchique des événements cardiaques indésirables majeurs (mort, IM avec onde Q, IM sans onde Q et RLC) était de 15,7 %. Une analyse univariée a permis d'identifier des antécédents d'angine et le nombre de vaisseaux atteints comme des facteurs de risque d'une aggravation du pronostic à 6 mois. Les caractéristiques spécifiques des lésions identifiées comme facteurs de risque de RLC selon l'analyse multivariée étaient les suivantes :

- Lésions de l'artère interventriculaire antérieure
- Resténoses
- Diamètre de la lumière minimal après l'intervention
- Longueur totale du stent
- Nombre de vaisseaux atteints ( $p < 0,05$ ).

Les seules conclusions que l'on pouvait tirer des résultats de l'étude DELIVER II étaient que le taux de RLC dans la population à haut risque était faible et qu'un certain nombre de facteurs de risque associés au patient/à la lésion contribuait au risque accru de RVC. Étant donné que l'étude n'était pas randomisée, l'efficacité du stent Achieve ne pouvait pas être évaluée. Cependant, sur la base des résultats de l'étude DELIVER-I, des questions ont été soulevées concernant la durabilité du revêtement et la dose de médicament effectivement administrée. Le paclitaxel a pu être libéré durant l'implantation du stent ou la dose pouvait varier d'un stent à un autre. Étant donné les résultats décevants de l'étude DELIVER-I, les auteurs ont décidé que l'on arrêterait le développement du stent Achieve.

Figure 1 : Schéma décrivant les études cliniques sur le stent imprégné de paclitaxel Boston Scientific TAXUS



## Le programme TAXUS

Le programme TAXUS, qui a débuté en 1997, est une série d'études cliniques effectuées par Boston Scientific (Natick, MA, É.-U.) pour recueillir des données sur sa technologie brevetée de stents imprégnés de paclitaxel applicables à deux systèmes de stent : le stent NIR (NIRx) et le stent Express (stents TAXUS) (Figure 1). Les stents utilisés par Boston Scientific sont différents de ceux mis au point par Guidant/Cook, car Boston Scientific utilise un revêtement de polymère pour conserver et libérer le médicament, alors que le système de Cook consiste en l'application du médicament sur le stent sans revêtement polymérique. L'étude TAXUS-1 était une étude clinique prospective randomisée à double insu visant à évaluer la faisabilité et l'innocuité de stents imprégnés de paclitaxel à faible dose (NIRx) utilisés pour le traitement de lésions nouvelles et de la resténose<sup>15</sup>. Les stents avec un revêtement étaient des stents NIR de 15 mm de long imprégnés de 1 µg de paclitaxel/mm<sup>2</sup> (85 µg/stent) et les stents NIR sans revêtement ont servi de témoins. L'étude a été menée dans 3 centres en Allemagne et comprenaient 61 patients. Le paramètre primaire était l'incidence des événements cardiaques indésirables majeurs à 30 jours et aucun cas de thrombose n'a été signalé pendant une période allant jusqu'à 12 mois. Le taux de resténose binaire à 6 mois (resténose d'un diamètre > 50 %) était de 10 % dans le groupe témoin ayant reçu un stent sans médicament comparativement à un taux de resténose nul dans le groupe ayant reçu un stent imprégné de paclitaxel ( $p = \text{NS}$ ). À 12 mois, le taux des événements cardiaques indésirables majeurs était de 3 % dans le groupe traité avec un stent imprégné de paclitaxel et de 10 % dans le groupe témoin ( $P = \text{NS}$ ).

TAXUS II était une étude randomisée, à double insu et contrôlée comprenant 536 patients provenant de 15 pays visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du stent intra-coronarien imprégné de paclitaxel NIRx, dans laquelle 2 cohortes séquentielles de patients présentant un risque standard, de nouvelles lésions des artères coronaires, ont été traités avec des préparations administrées à des doses différentes. Le paramètre primaire de l'étude était la réduction du volume de l'obstruction

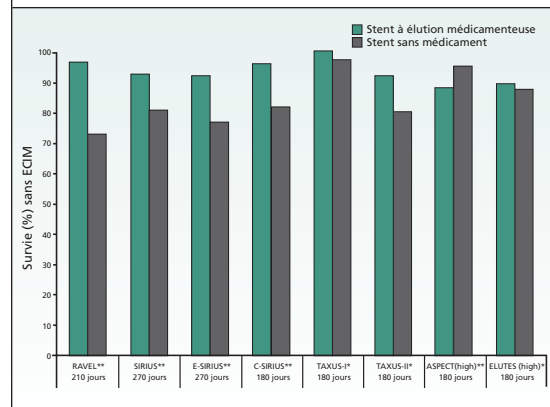
net en pourcentage de l'artère dilatée à 6 mois mesurée par l'ÉIV. Dans la cohorte ayant reçu la préparation à libération lente (stent NIRx SR, 1 µg/mm), on a noté une réduction significative de 66 % du volume de l'obstruction en pourcentage mesuré par l'ÉIV lors du suivi à 6 mois (7,9 % vs 23,2 %, stent NIRx SR vs témoin,  $p < 0,0001$ ). Avec la préparation à libération lente, on a signalé un taux d'événements cardiaques indésirables majeurs de 8,5 % à 6 mois comparativement à 19,5 % dans le groupe témoin ( $p = 0,013$ ). Les taux de resténose binaire étaient de 2,3 % pour le groupe ayant reçu un stent NIRx SR comparativement à 17,9 % dans le groupe témoin ( $p < 0,0002$ ). Dans la cohorte ayant reçu une préparation à libération modérée (stent NIRxMR, 1 µg/mm<sup>2</sup>), on a signalé une réduction de 62 % du volume de l'obstruction lors d'un suivi à 6 mois (7,8 % vs 20,5 %, stent NIRxSR vs témoin,  $p < 0,0001$ ). Dans la cohorte ayant reçu le stent à libération modérée, on a signalé un taux d'événements cardiaques indésirables majeurs de 7,8 % à six mois comparativement à 20,0 % dans le groupe témoin ( $p = 0,006$ ). Les taux de resténose binaire étaient de 4,7 % pour le groupe ayant reçu un stent NIRxMR comparativement à 20,2 % pour le groupe témoin ( $p < 0,0001$ ).

TAXUS III est une étude de registre incluant un groupe unique de 28 patients examinant la faisabilité et l'innocuité d'un système de stent NIRx imprégné d'une préparation à libération lente pour le traitement de la resténose d'un vaisseau dilaté par un stent. Aucun cas de thrombose subaiguë du vaisseau dilaté par un stent n'est survenu jusqu'à 12 mois, mais on a noté une occlusion totale chronique tardive et trois autres patients ont manifesté une resténose angiographique<sup>16</sup>. La diminution moyenne tardive du diamètre de la lumière était de 0,54 mm. Le taux des événements cardiaques indésirables majeurs était de 29 %.

TAXUS IV est une étude prospective randomisée à double insu visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un stent TAXUS Express imprégné de paclitaxel libéré lentement chez des patients présentant une lésion nouvelle allant jusqu'à 28 mm de long et 3,75 mm de diamètre pouvant être dilatée par un seul stent. Au total, 1326 patients ont été randomisés, le paramètre primaire étant la RLC à 9 mois. Un traitement avec le clopidogrel a été administré pendant 6 mois après l'intervention. À 9 mois, le taux de RLC dans le groupe témoin était de 12,0 % comparativement à 4,7 % chez ceux traités avec les stents libérant du paclitaxel ( $p < 0,0001$ ). Une analyse de sous-groupe a révélé que les stents étaient aussi efficace pour réduire le taux de resténose chez les patients diabétiques traités avec des agents hypoglycémiques oraux (taux de RLC de 17,4 % chez les patients recevant un stent en acier inoxydable sans médicament comparativement à 4,8 % chez ceux traités avec un stent à élution médicamenteuse TAXUS,  $p = 0,004$ ). Cependant, un avantage similaire n'a pas été démontré chez les patients diabétiques traités avec de l'insuline (taux de RVC de 13 % chez les témoins comparativement à 5,9 % chez ceux recevant un stent libérant du paclitaxel). Les résultats de l'étude TAXUS IV confirment l'efficacité du stent TAXUS imprégné de paclitaxel libéré lentement pour réduire la resténose dans une large gamme de patients et de lésions complexes, comprenant les petits vaisseaux, les lésions longues et les patients diabétiques.

L'étude TAXUS V était une prolongation de l'étude TAXUS IV et inclut des patients présentant un risque plus élevé comprenant ceux chez qui la sténose touche des vaisseaux plus petits ainsi que ceux dont les lésions sont plus longues et nécessitent des stents qui se chevauchent. TAXUS V est actuellement en cours et il est prévu de recruter 1108 patients. TAXUS VI est une étude prospective randomisée à

**Figure 2 : Survie sans événements cardiaques indésirables majeurs (ECIM) dans les diverses études sur les stents à élution médicamenteuse à < 1 an**



\* Les ECIM comprennent la revascularisation des lésions cibles pour toutes les raisons.

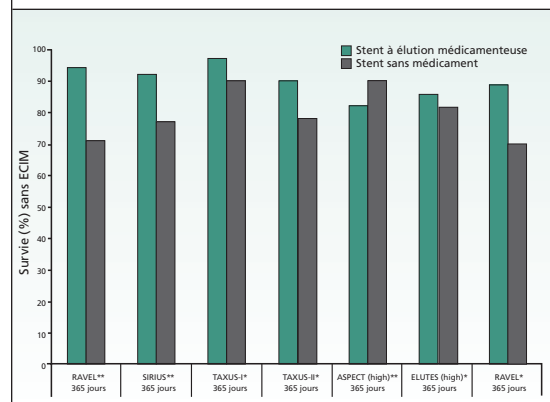
\*\* Les ECIM comprennent uniquement la revascularisation des lésions cibles pour des raisons cliniques.

double insu examinant l'efficacité de l'implantation d'un stent imprégné de paclitaxel à libération modérée chez des patients présentant des lésions longues. Les critères d'inclusion dans cette étude comprennent les lésions uniques ou séquentielles qui pouvaient être complètement couvertes avec deux stents (longueur maximale d'un stent 48 mm). Le recrutement prévu de 448 patients est terminé et les résultats finals seront bientôt publiés.

Les principaux résultats des études sur les stents à élution médicamenteuse sont indiqués dans les figures 2, 3 et 4.

Dans le numéro de décembre de *Cardiologie – Actualités scientifiques*, cette revue des études cliniques sur les stents à élution médicamenteuse continuera avec l'examen des stents BiodivYsio Matrix LO imprégnés de QP2, d'actinomycine D, de phosphorylcholine, d'évérolimus et de 17 $\beta$ -oestradiol ainsi qu'avec une revue de stents biodégradables. Nous examinerons également les perspectives futures concernant ce traitement

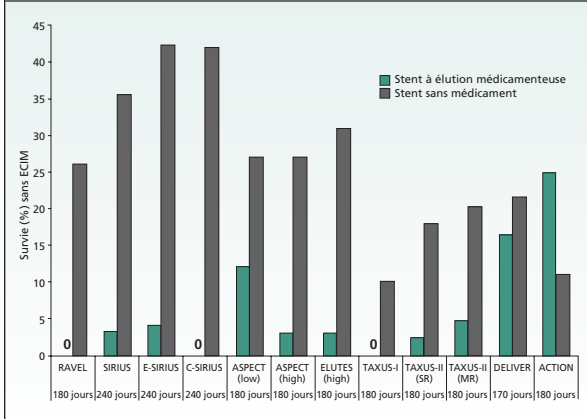
**Figure 3 : Survie sans ECIM dans les diverses études sur les stents à élution médicamenteuse à ≥ 1 an**



\* Les ECIM comprennent la revascularisation des lésions cibles pour toutes les raisons.

\*\* Les ECIM comprennent uniquement la revascularisation des lésions cibles pour des raisons cliniques.

**Figure 4 : Taux de resténose binaire des artères dilatées par un stent (sténose de diamètre > 50 % mesurée par angiographie coronarienne quantitative) dans les principales études sur les stents à élution médicamenteuse**



évaluant rapidement et les nouvelles approches pour son utilisation dans le traitement de la coronaropathie.

#### Références

- 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.
- 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.
- 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.
- Sousa JE, Costa MA, Sousa AG et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation* 2003;107:381-3.
- 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;346:1773-1780.
- 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.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al, SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
- Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al, E-SIRIUS Investigators. 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.
- Degertekin M, Regar E, Tanabe K et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:184-9.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;107:24-7.

- Lemos PA, Lee C, Degertekin M, Saia F et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(11):2093-2099.
- 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.
- 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.
- Park S-J, Shim WH, Ho DS, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003;348:1537-1545.
- Grube E, Silber S, Hauptmann KE et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42.
- Tanabe K, Serruys PW, Grube E et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003;107:559-64.

#### Réunions scientifiques à venir

5 au 7 février 2004

##### 29<sup>th</sup> International Stroke Conference

San Diego, CA

Renseignements : AHA National Center

Tél. : 214-706-1543

Fax : 214-706-5262

Courriel : strokeconference@heart.org

26 au 28 février 2004

##### Cardiovascular Topics at Johns Hopkins

Baltimore, MD

Renseignements : Bureau de Formation médicale continue

Tél. : 410-955-2959

Fax : 410-955-0807

Courriel : cmenet@jhmi.edu

7 au 10 mars 2004

##### 53<sup>e</sup> réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology

Nouvelle-Orléans, LA

Renseignements : The American College of Cardiology

Tél. : 800-253-4636,

poste 694 / 301-897-5400

Fax : 301-897-9745

Courriel : resource@acc.org

22 au 26 mars 2004

##### The 19<sup>th</sup> Annual Interventional Cardiology 2004:

##### The International Symposium

Snowmass Village, CO

Renseignements : Laurel Steigerwald

Tél. : 714-799-1617 ext 26

Fax : 714-799-1686

Courriel : education@promedica-intl.com

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<sup>r</sup> George Honos, Montréal.

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

**Novartis Pharma Canada Inc.**

© 2003 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. *Cardiologie – Conférences Scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.