

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques®

Stents à élution médicamenteuse pour le traitement de la coronaropathie Partie 4 : Nouveaux résultats d'études cliniques et orientations futures

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

L'implantation de stents à élution médicamenteuse est devenue le traitement percutané de choix pour de nombreux patients présentant des lésions coronariennes. En 2002, nous avons examiné la mise au point et les essais initiaux des stents à élution médicamenteuse pour le traitement de la coronaropathie dans deux numéros de *Cardiologie – Conférences scientifiques*. Étant donné que plusieurs nouvelles études cliniques multicentriques importantes comprenant de nouveaux renseignements ont été publiées au cours de l'année passée, l'objectif du numéro de novembre et de ce numéro de décembre de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est de fournir une mise à jour à nos lecteurs. Le numéro de novembre résumait les données provenant d'études sur les stents imprégnés de sirolimus (FIM, RAVEL, SIRIUS et le registre RESEARCH) et sur les stents imprégnés de paclitaxel (ELUTES, ASPECT, DELIVER I et II et TAXUS I-V). Dans ce numéro, partie 4, nous poursuivons avec un examen des stents à élution médicamenteuse BiodivYsio Matrix LO imprégnés de QP-2, d'actinomycine D, de phosphorylcholine, d'évérolimus et de 17 β -oestradiol. Nous examinons également les orientations futures pour ce traitement évoluant rapidement.

Études cliniques sur les stents imprégnés de QP2 (7-hexanoyletaxol)

Le 7-hexanoyletaxol (QP2), un taxane, a été testé dans un système de stent unique pour la prévention de la resténose. Le QP2 est un dérivé plus hydrophobe du paclitaxel qui interfère de façon similaire avec le cycle cellulaire en inhibant la formation des microtubules. L'efficacité du QP2 pour inhiber la resténose lorsqu'il est administré localement dans un système de stent a été testée au moyen du stent QuaDDS-QP2 (Boston Scientific Corporation Inc./Quanam Medical, Santa Clara, Californie, É.-U.). Le stent QuaDDS-QP2 est fondé sur le système de stent QueST (Quanam Medical Corporation). 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 rigides d'environ 0,0025 pouces (0,06 mm) d'épaisseur qui sont 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 séchage sous vide. La dose totale par manchon est d'environ 800 μ g 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.

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 utilisés chez 14 patients^{1,2}. 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 % dans le groupe ayant reçu les stents à élution médicamenteuse comparativement à 54 % dans le groupe témoin. L'incidence des événements cardiaques indésirables majeurs (ÉCIM) 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 (ÉGIV) n'a révélé qu'une prolifération néointimale minime².

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

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES

SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE

CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,

UNIVERSITÉ DE TORONTO

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
Iqwal Mangat, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
Thomas Parker, 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 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



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 (IM) périopératoire était habituellement liée aux occlusions des ramifications latérales causées par les bandes de polymère. Le taux des ÉCIM 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'IM.

Études cliniques sur les stents imprégnés d'actinomycine D

Dans des études précliniques, le stent Multilink tetra-D (Guidant), imprégné d'un polymère contenant de l'actinomycine D T.R.U.E. Coat^{MC} (Targeted Release Uniform Elution), a permis une inhibition importante de la prolifération néointimale et la ré-endothélialisation complète du site traité au point d'évaluation de 30 jours avec des doses de 2,5 µg/cm² et 10 µg/cm². L'actinomycine D se lie à l'ADN dans toutes les phases de la prolifération du cycle cellulaire, empêchant ainsi la division cellulaire et la production de protéines.

ACTION (Actinomycin Eluting Stent Improves Outcomes by Reducing Neointimal Hyperplasia) était une étude clinique randomisée unicentrique, à simple insu visant à évaluer l'innocuité et la performance du système de stent imprégné d'actinomycine D Multilink tetra-D. Au total, 360 patients dans 28 centres cliniques en Europe, au Brésil, en Australie et en Nouvelle-Zélande ont été répartis au hasard dans 3 groupes et ont reçu un stent imprégné d'une dose élevée (10 µg/cm²) ou d'une faible dose (2,5 µg/cm²) d'actinomycine D ou un stent sans médicament. Le suivi clinique était prévu à 30 jours et à 6 et 12 mois, avec un suivi angiographique à 6 mois. L'étude ACTION a été terminée, mais le comité de sécurité a demandé que le code de randomisation soit rompu prématurément et que le suivi soit accéléré en raison de l'incidence plus élevée de la resténose chez les patients traités avec le stent imprégné d'actinomycine D. L'angiographie quantitative à 6 mois a démontré une diminution tardive du diamètre de la lumière plus importante dans les groupes ayant reçu un stent à élution médicamenteuse (0,76 cm, témoins vs 1,01 mm, faible dose vs 0,93 mm, dose élevée, p < 0,05). De plus, le taux de resténose binaire était significativement plus élevé dans les groupes de traitement avec une faible dose de médicament comparativement au groupe ayant reçu un stent sans médicament (25 % vs 11 %, p < 0,05). La resténose proximale et du bord distal de l'artère était également plus fréquente dans les groupes ayant reçu un stent à élution médicamenteuse. Bien qu'aucune augmentation importante du taux de mortalité et d'IM n'ait été notée, le taux de revascularisation de la lésion cible était considérablement plus élevé dans les groupes ayant reçu des stents à élution médicamenteuse (17,5 % faible dose et 23,1 % dose élevée, vs 9,1 % témoins), entraînant une différence significative dans le paramètre primaire combiné (18,3 % faible dose, 28,1 % dose élevée, 10,2 % témoins ; p < 0,002 pour le groupe recevant la dose élevée comparativement aux témoins). Sur la base de ces résultats décourageants, Guidant a arrêté le développement des stents imprégnés

d'actinomycine D. Les données provenant de l'étude ACTION illustrent que les résultats des études chez l'animal ne peuvent pas être généralisés aux populations humaines.

Études sur les stents imprégnés de phosphorylcholine

La technologie de la phosphorylcholine brevetée par Abbott Vascular Devices est bien adaptée à l'administration d'un médicament au moyen de stents. Le revêtement de phosphorylcholine a la capacité d'absorber et de libérer une vaste gamme de médicaments. Il existe deux types de stent enduits de phosphorylcholine actuellement commercialisés : les stents BiodivYsio Matrix LO et les stents BiodivYsio Matrix HI.

- Les stents BiodivYsio Matrix LO sont conçus spécifiquement pour libérer des médicaments qui sont hydrosolubles et ont un poids moléculaire < 1200 daltons.
- Les stents BiodivYsio Matrix HI sont enduits d'un revêtement qui interagit avec les composés chargés négativement (p. ex. l'ADN, l'héparine et les oligonucléotides) et absorbent et libèrent facilement les composés dont le poids moléculaire est > 1200 daltons.

L'utilisation des systèmes BiodivYsio a été efficace pour prévenir la resténose dans un certain nombre d'études précliniques. Des études chez l'animal ont été effectuées à l'aide d'une vaste gamme de médicaments, tels que l'angiopéptine³, la dexaméthasone, la méthylprednisolone, l'inhibiteur des métalloprotéases de la matrice, le batimastat, les oligonucléotides antisens radioactifs⁴, le 17β-oestradiol⁵ et le Resten-NG⁶ (AVI-4126, AVI BioPharma Inc., un composé antisens c-myc chargé de façon neutre, de structure carbonée à 6 noyaux de technologie avancée⁶).

STRIDE (Study of Anti-Restenosis with BiodivYsio Matrix LO Dexamethasone-Eluting Stent) était une série de registres multicentrique prospective. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du stent BiodivYsio Matrix LO avec la dexaméthasone (stent Dexamet). La dexaméthasone est corticostéroïde anti-inflammatoire utilisé pour inhiber la réponse inflammatoire et réduire les lésions tissulaires dues à un traumatisme. Le stent Dexamet a été mis au point car on pense que la libération de la dexaméthasone dans le site de la lésion 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. Les auteurs ont démontré que l'implantation d'un stent intracoronarien enduit de phosphorylcholine libérant de la dexaméthasone (0,5 g/mm²) a entraîné une amélioration de 52,1 % de la diminution tardive du diamètre de la lumière (0,45 mm) et une réduction de 80,6 % du taux des ÉCIM (3,3 %) lors d'un suivi à 6 mois comparativement aux résultats de l'étude DISTINCT antérieure qui évaluait les stents enduits de phosphorylcholine sans revêtement médicamenteux. Les résultats de l'étude STRIDE ont été utilisés pour obtenir l'approbation de la marque CE en Europe pour les stent Dexamet.

Le composé antimigratoire, le batimastat, a été testé sur le stent à élution médicamenteuse BiodivYsio Matrix dans un certain nombre d'études cliniques. Le batimastat est un inhibiteur des métalloprotéases de la matrice (IMMP) 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 des MMP et inhibe ainsi l'enzyme. Le batimastat est un inhibiteur puissant, mais réversible, des MMP dont la CI_{50} se situe 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. Le batimastat peut inhiber le processus de migration et de prolifération cellulaires.

BRILLIANT-1 (Batimastat [BB-94] Antirestenosis Trial utilizing the BiodivYsio Local Drug Delivery PC Stent) était une étude sur l'innocuité menée auprès de 173 patients provenant de 24 centres cliniques en France, en Belgique et aux Pays-Bas qui visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité du stent BiodivYsio Matrix imprégné de batimastat. Un suivi angiographique et clinique à six mois chez un groupe initial de patients de l'étude BRILLIANT 1 indiquait que le stent BiodivYsio imprégné de batimastat n'a pas montré d'avantage dans les études précliniques, démontrant un taux de resténose binaire à 6 mois de 21 % et un taux total d'ÉCIM de 18 %. En raison des résultats décourageants de l'étude BRILLIANT-I, on a mis fin au recrutement des patients dans l'étude clinique randomisée à double insu BRILLIANT-II et on a annulé le développement du stent imprégné de batimastat.

L'étude pilote EASTER (Estrogen and Stents to Eliminate Restenosis) visait à évaluer l'innocuité de système de stent BiodivYsio Matrix LO imprégné de 17β -estradiol dans le traitement des nouvelles lésions des artères coronaires. L'étude était une série de registres unicentrique de 30 patients dans laquelle un suivi angiographique et échographique intravasculaire était prévu à 6 mois. Le paramètre primaire était l'innocuité et la diminution tardive du diamètre de la lumière à 6 mois. La dose moyenne de 17β -estradiol libérée du stent était de $2,54 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. Lors du suivi à 6 mois, on n'a signalé aucun décès ni IM. Le taux de revascularisation des lésions cibles était de 3,3 % et le taux de survie sans événement était de 93,4 %. La diminution tardive du diamètre de la lumière lors d'un suivi à 6 mois était de $0,54 \pm 0,44$ mm. L'étude prospective randomisée menée dans 5 centres auprès de 200 patients est terminée et les résultats seront bientôt publiés.

Le tableau 1 résume les études sur les stents à élution médicamenteuse en cours et terminées.

Stent imprégné d'évérolimus

L'étude clinique FUTURE I était une étude prospective, randomisée à simple insu évaluant l'innocuité du stent imprégné d'évérolimus utilisant un revêtement à élution médicamenteuse en polymère résorbable ultra-fin par rapport à un système de stent en métal sans médicament implanté dans les nouvelles lésions. L'évérolimus, un analogue de la rapamycine étudié antérieurement pour les applications de transplantation d'organes, exerce également un effet immunosuppresseur en inhibant le mTOR. Onze patients ont été traités avec un stent métallique témoin (S-Stent; Biosensors International Singapore) et 25 patients ont reçu un S-Stent imprégné d'évérolimus (stent Challenge). Des analyses de suivi angiographique à six mois ont démontré une réduction significative de la diminution tardive angiographique du diamètre de la lumière (0,1 mm dans le

groupe ayant reçu un stent imprégné d'évérolimus comparative-ment à 0,83 mm dans le groupe témoin). Le suivi échographique intravasculaire (ÉGIV) a démontré que chez les patients qui ont reçu le stent imprégné d'évérolimus, la réduction en pourcentage du volume néointimal était statistiquement significative comparativement au groupe témoin. On n'a pas observé de resténose binaire dans l'artère dilatée par un stent dans le groupe traité avec l'évérolimus. Les résultats en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité de l'étude FUTURE I à 6 mois ont été soutenus lors du suivi à 12 mois. Vingt quatre patients qui avaient reçu un stent imprégné d'évérolimus ont été évalués à 12 mois. Aucun ÉCIM nouveau n'est apparu entre 6 et 12 mois et il n'y avait pas d'indication de la nécessité d'une nouvelle intervention. L'analyse angiographique préliminaire de 8 patients n'a pas montré une nouvelle resténose binaire. Chez 6 patients chez qui l'on a effectué une ÉGIV de suivi, les résultats concordaient avec les résultats à 6 mois, démontrant un nouveau rétrécissement minime de l'artère (obstruction du volume de la lumière).

Les résultats rapportés du suivi à 6 mois de FUTURE II, une étude prospective randomisée multicentrique à double insu qui comprenait 64 patients (21 recevant le stent Challenge et 43 recevant un dispositif en métal sans médicament), ont confirmé les résultats à 6 mois de l'étude FUTURE I. L'étude FUTURE II, qui comprenait un groupe de patients plus complexe que dans l'étude FUTURE I, a signalé un taux de 4,8 % d'ÉCIM dans le groupe ayant reçu le stent imprégné d'évérolimus à 6 mois. Les résultats angiographiques étaient positifs, avec 0 % de resténose de l'artère dilatée par un stent dans le groupe évérolimus par rapport à 19,4 % dans le groupe témoin.

Guidant a acquis la technologie des stents à élution médicamenteuse de Biosensors et applique l'évérolimus à son propre système de stent à élution médicamenteuse breveté. VISION-E est une étude en deux phases qui sera menée en dehors des É.-U. La phase 1 est une étude de détermination des doses qui comprendra trois groupes utilisant différentes concentrations d'évérolimus dans le revêtement de polymère breveté de Guidant sur le stent en chrome de cobalt Vision de Guidant et un quatrième groupe témoin. L'étude sera menée dans 15 centres et recrutera au total 140 patients. La phase 2 de cette étude continuera avec la concentration d'évérolimus qui a démontré le meilleur résultat durant la phase 1 et 150 patients seront recrutés.

Stents imprégnés de tacrolimus

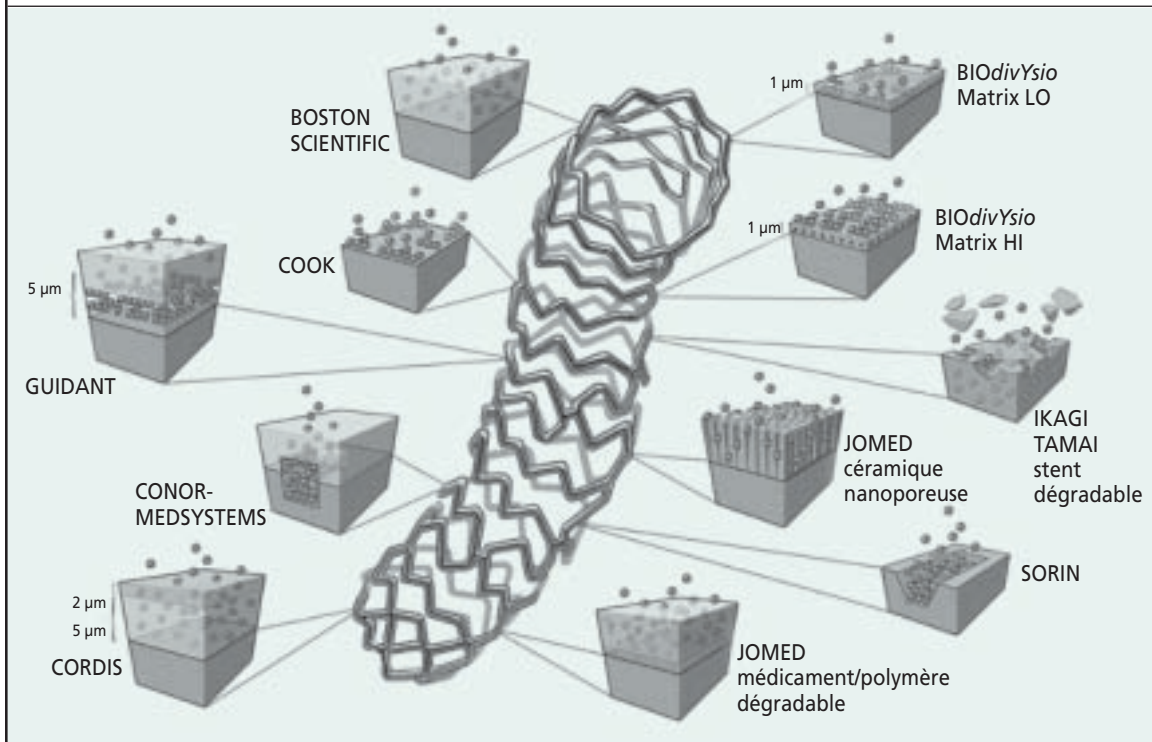
Les résultats des études cliniques PRESENT (Preliminary Safety Evaluation of Nanoporous Tacrolimus Eluting Stents) et EVIDENT (Endo-Vascular Investigation Determining the Safety of a New Tacrolimus Eluting Stent Graft) examinant l'efficacité du tacrolimus dans des artères coronaires natives et des greffons de veine saphène ont récemment été publiés. Structurellement, le tacrolimus ressemble au sirolimus et se lie à la même protéine de liaison intracellulaire ou immunophiline (FKBP-12). Contrairement au sirolimus, le tacrolimus ne bloque pas l'activation de mTOR.

L'étude PRESENT I a testé l'innocuité d'un stent libérant une faible dose de tacrolimus (60 μg de tacrolimus) de Jomed Flex-Master utilisant une couche d'oxyde d'aluminium recouverte de céramique nanoporeux brevetée comme système de libération. On a mis fin à l'étude PRESENT I après le recrutement de 22 patients dans le groupe de traitement. Aucun événement cardiaque indésirable majeur n'a été rapporté à 30 jours (paramètre

Tableau 1 : Études terminées et en cours sur les stents à élution médicamenteuse				
Nom de l'étude (société)	Stent	Nombre de patients	Types de lésions	Plan de l'étude
RAPAMYCINE, SIROLIMUS				
RAVEL (Cordis/J&J)	CYPHER vs Bx Velocity	238	Nouvelles lésions	Efficacité des stents à élution médicamenteuse (Europe et Amérique latine) Étude PRDIC; PP : diminution tardive de la lumière à 6 mois
SIRIUS (Cordis/J&J)	CYPHER vs Bx Velocity	1101	Nouvelles lésions	Efficacité des stents imprégnés de rapamycine (É.-U.); Étude PRDIC PP : échec de la lésion cible à 9 mois
E-SIRIUS (Cordis/J&J)	Bx Velocity	350	Nouvelles lésions	Efficacité des stents à élution médicamenteuse (Europe et Amérique latine) Étude PRDIC; PP : échec de la lésion cible à 9 mois
FIM (Cordis/J&J)	Bx Velocity à libération lente vs à libération rapide	45	Nouvelles lésions	Innocuité des stents imprégnés de rapamycine à libération rapide et lente Registre; PP : Innocuité et efficacité
ISR (Cordis/J&J)	Bx Velocity	41	Resténose de l'artère dilatée par un stent	Innocuité des stents imprégnés de rapamycine pour la resténose de l'artère dilatée par un stent; Registre; PP : Innocuité et efficacité
BIFURCATION (Cordis/J&J)	Bx Velocity	21	Nouvelles lésions à la bifurcation	Innocuité des stents imprégnés de rapamycine pour les lésions à la bifurcation; Registre; PP : Innocuité et efficacité
FREEDOM (Cordis/J&J)	Bx Velocity	1500	Nouvelles lésions chez les diabétiques	PAC vs implantation d'un stent dans plusieurs vaisseaux avec des stents imprégnés de rapamycine chez des diabétiques; Étude PRC; PP : ÉCIM à un an
RESEARCH (Cordis/J&J)	Bx Velocity	563	« Monde réel »	Efficacité des stents imprégnés de rapamycine dans des lésions du « monde réel », patients consécutifs; Registre; PP : Innocuité et efficacité
PACLITAXEL, TAXOL				
TAXUS I (BS)	NIR à libération lente vs NIR sans médicament	61	Nouvelles lésions	Innocuité et faisabilité de l'implantation de stents imprégnés de paclitaxel Étude PRDIC; PP : ÉCIM à 30 jours
TAXUS II (BS)	NIR à libération lente et à libération modérée vs sans médicament	536	Nouvelles lésions	Efficacité des stents imprégnés de paclitaxel, libération lente vs sans médicament et libération modérée vs sans médicament Étude PRDIC; PP : volume de la plaque selon l'ÉGV à 6 mois
TAXUS III (BS)	NIR à élution médicamenteuse	30	Resténose de l'artère dilatée par un stent	Innocuité et faisabilité de l'implantation de stents imprégnés de paclitaxel pour la resténose de l'artère dilatée par un stent; Série de registres PP : ÉCIM à 30 jours et suivi angiographique et échographique intravasculaire à 6 mois
TAXUS IV (BS)	Express à libération lente vs bare Express	1326	Nouvelles lésions	Efficacité des stents imprégnés de paclitaxel dans de nouvelles lésions allant jusqu'à 28 mm de long et 3,75 mm de diamètre au moyen d'une préparation à libération lente; Étude PRDIC; PP : suivi de 9 mois
TAXUS V (BS)	Slow release Express vs Express sans médicament	1512	Nouvelles lésions longues et lésions de petits diamètres Resténose de l'artère dilatée par un stent	Efficacité des stents imprégnés de paclitaxel vs sans médicament dans de nouvelles lésions de 44 mm de long au maximum et de seulement 2,25 mm de diamètre, stents imprégnés de paclitaxel vs brachythérapie chez des patients présentant une resténose d'artères dilatées par un stent; PRDIC/PRC; PP : revascularisation du vaisseau cible à 9 mois
TAXUS VI (BS)	Stent Express à libération modérée vs Express sans médicament	448	Nouvelles lésions longues	Efficacité de stents imprégnés de paclitaxel à libération modérée dans des lésions longues (≥ 18 mm, ≤ 40 mm) PRDIC; PP : revascularisation du vaisseau cible à 9 mois
ELUTES (Cook)	V-Flex Plus	192	Nouvelles lésions	Innocuité et efficacité de stents imprégnés de paclitaxel en utilisant quatre doses comparativement à un stent sans médicament; PP : Diamètre (%) de la sténose et diminution du diamètre de la lumière à 6 mois
DELIVER (Cook/GDT)	Stent Achieve vs stent Penta sans médicament	1043	Nouvelles lésions	Efficacité des stents imprégnés de paclitaxel pour de nouvelles lésions PRDIC; PP : Échec du vaisseau cible à 9 mois
DELIVER II (Cook/GDT)	Stent Achieve vs stent Penta sans médicament	1533	Nouvelles lésions	Efficacité des stents imprégnés de paclitaxel pour des lésions à haut risque de resténose; PRDIC; PP : revascularisation des vaisseaux cibles à 6 mois
ASPECT (Cook)	Supra-G	177	Nouvelles lésions	2 groupes de 57 patients testant un stent imprégné de différentes doses de paclitaxel + un stent témoin sans médicament; PRDIC; PP : taux de resténose binaire à 6 mois
ACTINOMYCINE D				
ACTION (GDT)	MULTILINK à élution médicamenteuse vs sans médicament	360	Nouvelles lésions	Efficacité des stents imprégnés d'actinomycine D en utilisant 2 doses comparativement à des stents sans médicament; PRDIC
7-HEXANOYL TAXOL				
SCORE (BS/Quantum)	Stent QueST vs stent sans médicament	400	Nouvelles lésions	Efficacité des stents imprégnés de 7-hexanoyltaxol; PRDIC ÉTUDE TERMINÉE APRÈS LE RECRUTEMENT DE 266 PATIENTS
DEXAMÉTHASONE				
STRIDE (Biocompatibles)	BiodivYsio	71	Nouvelles lésions	Innocuité et faisabilité de l'implantation de stents imprégnés de dexaméthasone; Série de registres; PP : innocuité
BATIMASTAT				
BRILLIANT I (Biocompatibles)	BiodivYsio	150	Nouvelles lésions	Innocuité et faisabilité de l'implantation de stents imprégnés de batimastat; Série de registres; PP : innocuité
BRILLIANT II (Biocompatibles)	BiodivYsio	400	Nouvelles lésions	Innocuité et faisabilité de l'implantation de stents imprégnés de batimastat; PRDIC; ÉTUDE TERMINÉE
TACROLIMUS				
EVIDENT (Jomed)	JoStent Stent Graft	30	Nouvelles lésions dans des greffons de veine	Innocuité et faisabilité des stents imprégnés de tacrolimus dans les greffons de veine saphène; Série de registres; PP : ÉCIM à 30 jours
PRESENT I (Jomed)	Ceramic Flexmaster (faible dose)	22	Nouvelles lésions	Innocuité et efficacité des stents imprégnés de tacrolimus enduits de céramique comparativement aux témoins; Série de registres; ÉTUDE STOPPÉE
PRESENT II (Jomed)	Ceramic Flexmaster (dose élevée)	30	Nouvelles lésions	Innocuité et efficacité des stents imprégnés de tacrolimus enduits de céramique comparativement aux témoins; Série de registres; PP : ÉCIM à 30 jours
ÉVÉROLIMUS				
FUTURE (Biosensors)	Stent Challenge	36	Nouvelles lésions	Innocuité et efficacité des stents imprégnés d'évérolimus comparativement aux témoins; PRSIC; PP : Innocuité et resténose à 6 mois
17-BÉTA-OESTRADIOL				
EASTER (BiodivYsio)	BiodivYsio Matrix LO	30	Nouvelles lésions	Innocuité et efficacité des stents imprégnés de 17B-oestradiol; Série de registres; PP : Innocuité et diminution tardive du diamètre de la lumière à 6 mois

J & J = Johnson and Johnson, BS = Boston Scientific, GDT = Guidant, PRDIC = prospective, randomisée, à double insu, contrôlée, PRC = prospective randomisée et contrôlée, PRSIC = prospective randomisée à simple insu contrôlée, PP = paramètre primaire, ÉCIM = événements cardiaques indésirables majeurs

Figure 1 : Méthodes d'administration par un stent



1. Boston Scientific ; couche intermédiaire de copolymère de polystyrène-polyisobutylène-polystyrène
2. Cook ; revêtement en albumine non polymérisé
3. Guidant ; couche intermédiaire en acétate d'éthylène-vinyle
4. Conor-MedSystems : couche intermédiaire de copolymère de polylactide/glycolide
5. Cordis : couches intermédiaires d'acétate d'éthylène-vinyle et de poly(n-butyl méthacrylate)
6. Abbot/Jomed : couche intermédiaire d'acétate d'éthylène-vinyle
7. Sorin : aucun revêtement
8. Jomed : céramique nanoporeuse
9. Igaki Tamai : stent en acide poly-L-lactique
10. BiodivYsio Matrix LO ; Revêtement en phosphorylcholine
11. BiodivYsio Matrix HI ; Revêtement en phosphorylcholine.

primaire). Cependant, le taux d'ÉCIM à 6 mois était de 13,6 % dans le groupe de traitement. La diminution tardive de la lumière dans le groupe traité était de 0,81 mm et le taux de resténose binaire était de 19 %. L'étude de registre PRESENT II a testé un stent libérant une forte dose de tacrolimus (230 µg) et a recruté 30 patients. Le paramètre primaire, les ÉCIM à 30 jours, était de 0 %, mais à 6 mois, il était de 32,0 % dans le groupe traité avec le tacrolimus.

L'étude de registre EVIDENT a recruté 20 patients et visait à examiner l'innocuité de l'implantation des stents Jomed recouverts de ePTFE libérant du tacrolimus (325 µg) dans de nouvelles lésions de greffons de veine saphène. Le taux des ÉCIM à 30 jours était de 0 %, alors que le taux à 6 mois était de 36,4 %. Le taux de resténose binaire à 6 mois était de 27 %.

Conclusion

Deux étapes importantes dans l'évolution de la sous-discipline de la cardiologie interventionnelle ont été le développement de l'angioplastie par ballonnet par Andreas Gruentzig et l'introduction du stent intracoronarien. Le développement du stent à élution médicamenteuse a été

une troisième révolution dans ce domaine en évolution rapide¹¹. Bien que les premiers résultats cliniques incroyables des études First in Man (FIM)^{12,13} aient été publiés il y a seulement 3 ans, les stents à élution médicamenteuse ont monopolisé toutes les discussions sur les nouvelles technologies utilisées pour le développement de stents. Mises à part quelques exceptions notables, les résultats des études ultérieures utilisant différentes préparations pharmacologiques et des matrices libérant des médicaments ont été extrêmement positifs, bien que moins que parfaits. Il existe une faction grandissante de cardiologues ayant une opinion divergente, qui pense que les stents à élution médicamenteuse ne répondent pas à tous les problèmes de la médecine interventionnelle. La critique de l'usage inconsidéré des stents à élution médicamenteuse comme panacée pour tous les types de lésions, dans toutes les situations cliniques, est fondée sur les résultats récents d'études à plus long terme dans des populations de patients plus larges qui montrent l'apparition de problèmes cliniques troublants. On a observé des cas de resténose sur les bords du stent et dans la lumière du stent. Des études chez l'animal sur des stents à élution médicamenteuse ont montré la présence de

fibrine, de cellules inflammatoires, d'endothélialisation incomplète, et à trois mois, avec le sirolimus, lorsque le médicament a été complètement libéré du stent, la croissance néointimale était comparable à celle observée avec les stents en acier inoxydable sans médicament. On a également observé une endothélialisation tardive dans des artères humaines traitées avec des stents à élution médicamenteuse¹⁴ et on craint que les données des études chez l'être humain à plus long terme puissent révéler une resténose tardive. On a émis l'hypothèse que l'inhibition de la guérison complète avec les stents à élution médicamenteuse puisse empêcher l'encapsulation du stent et entraîner une mauvaise apposition du stent et son délogement éventuel. Les résultats de l'étude RAVEL ont montré que l'on a détecté une apposition tardive et incomplète du stent plus fréquemment dans les groupes traités avec des stents à élution médicamenteuse, mais qui n'a pas causé d'événements cliniques indésirables à 1 an¹⁵.

L'acceptation de stents à élution médicamenteuse a suivi la même évolution que toutes les nouvelles technologies. La période initiale d'enthousiasme excessif a été suivie rapidement d'une période de reproche intellectuel. Il est évident que pour une technologie relativement nouvelle, l'utilisation des stents à élution médicamenteuse a eu un impact sans précédent sur la pratique de la cardiologie interventionnelle. Il est peu probable qu'un médicament libéré par une seule matrice sur un modèle de stent particulier aura la même efficacité dans toutes les situations cliniques. Des revêtements plus naturels sur le plan biologique qui favorisent les processus de guérison naturels plutôt qu'ils ne les inhibent, sont mis au point de façon croissante. Un exemple d'une telle approche est l'utilisation d'anticorps immobilisés contre les cellules endothéliales circulantes, afin de fournir une protection inhérente aux dispositifs intravasculaires. L'utilisation de ces technologies conjointement au système de stent à élution médicamenteuse est prometteuse et peut, en fait, fournir une méthode plus physiologique. Grâce à la mise au point de dispositifs améliorés, conçus spécifiquement pour chaque type de lésion, le rêve d'une révolution par rapport aux techniques chirurgicales de revascularisation pourra peut-être être réalisé.

Références

1. Grube E, Gerckens U, Rowold S, Yeung AC, Stertz SH. Inhibition of in-stent restenosis by a drug-eluting polymer stent: pilot trial with 18 month follow-up. *Circulation* 2000;102:II-554.
2. Honda Y, Grube E, de la Fuente LM, Yock PG, Sterzer 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.
3. Armstrong J, Gunn J, Holt CM, et al. Local angiotensin delivery from coronary stents in porcine coronary arteries [résumé]. *Eur Heart J* 1999; 20:1929.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Tsuji T, Tamai H, Igaki K, et al. Biodegradable stents as a platform to drug loading. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003;5:13-6.
9. Labinaz M, Zidar JP, Stack RS, Phillips HR. Biodegradable stents: the future of interventional cardiology? *J Intervent Cardiol* 1995;8:395-405.
10. 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.
11. Chieffo A, Colombo A. Drug-eluting stents. *Minerva Cardioangiol* 2002;50:419-29.
12. 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.
13. 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.
14. Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, et al. Images in cardiovascular medicine. Sirolimus-eluting stent implanted in human coronary artery for 16 months: pathological findings. *Circulation* 2003;107:1340-1.
15. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (Randomized study with the sirolimus-eluting Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions) trial. *Circulation* 2002;106(7):798-803.

Réunions scientifiques à venir

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^e 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 19th 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^r 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.