



# Cardiologie interventionnelle : la révolution des stents dits “actifs”

Philippe Brenot, ACCA (AIHP 1976)  
Service de radiologie cardio-vasculaire interbentionnelle  
Centre Chirurgical Marie Lannelongue

**D**epuis la première dilatation coronaire réalisée le 16 septembre 1977 par Andréas Grüntzig, l'angioplastie coronaire est devenue la première méthode de revascularisation proposée au coronarien, largement devant la chirurgie. Outre la sophistication progressive du matériel qui a permis de réaliser des angioplasties de plus en plus complexes, l'apparition des stents ou endoprothèses est une des étapes essentielles de son évolution. Ces stents ont permis de contrôler la majorité des complications immédiates et de lutter contre la resténose en éliminant l'un de ses facteurs déterminants, la reconstitution élastique (“elastic recoil” des anglo-saxons).

### Comment en est on arrivé à la conception d'un stent dit “actif” ?

Tout n'a pas été simple depuis la première pose d'un stent dans une artère coronaire chez l'homme par Jacques Puel le 28 mars 1986 : il a fallu maîtriser le problème de la thrombose aiguë observé dans 20 à 25 % des cas malgré une anticoagulation systémique. C'est le mérite de Paul Baragan d'avoir démontré l'efficacité des traitements anti-aggrégants plaquettaires pour contrôler la survenue de ces thromboses, par l'association de la Ticlopidine et de l'aspirine, puis par l'utilisation du Clopidogrel, mieux toléré que la Ticlopidine. A partir du moment où les accidents de thrombose aiguë ont été maîtrisés, l'implantation d'endoprothèses coronaires a connu une évolution galopante ce d'autant que les progrès technologiques ont abouti à l'apparition sur le marché de stents de plus en plus performants : les premiers stents disponibles étaient relativement rigides et difficiles à implanter sur des artères un tant soit peu calcifiées ou tortueuses et progressivement l'industrie a développé des stents beaucoup plus souples et performants. Ainsi, à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle, pratiquement 90 % des angioplasties coronaires étaient réalisées avec implantation de stent.

Restait cependant un écueil incomplètement résolu : celui de la resténose. Si l'utilisation des stents élimine certains des facteurs mécaniques de resténose, leur structure métallique s'est révélée être un facteur stimulant de la prolifération néo-intimale, responsable de taux de resténose atteignant 20 à 40 % dans les 6 mois suivant l'angioplastie. Divers essais thérapeutiques de médicaments par voie générale ainsi que l'utilisation de divers artifices techniques (méthode d'athérectomie, utilisation de ballonnet particulier comme les ballons coupants) se sont tous soldés par des échecs pour tenter de contrôler ce phénomène. Seule la brachythérapie, c'est-à-dire

l'utilisation d'une radiothérapie endo-coronaire, s'est révélée d'une efficacité certaine, mais son utilisation est restée limitée en raison de sa complexité d'utilisation et de son coût. L'idée de contrôler ce phénomène en ajoutant à la structure du stent un matériau biocompatible ou un médicament s'est alors développée. Au début des années 1990, l'utilisation de stents héparinés avaient permis de diminuer les complications thrombotiques sans qu'un effet sur la resténose soit confirmé. Ce n'est qu'à partir des années 2000 que l'ère des stents actifs va réellement s'ouvrir avec l'apparition de stents imprégnés de médicaments agissant sur la prolifération cellulaire.

### Quel est le principe du stent actif ?

A la suite des échecs des tentatives de traitement par voie générale et en raison de la toxicité potentielle des médicaments bioactifs aux doses nécessaires par voie systémique, la conception d'une délivrance locale d'une drogue inhibant la prolifération cellulaire s'est imposée comme une probable solution à ce problème.

L'agent biologique idéal doit avoir des propriétés antiprolifératives, tout en préservant le mécanisme de cicatrisation. A la suite des résultats positifs de la brachythérapie, l'utilisation de médicaments agissant sur le cycle de division cellulaire s'est imposée : le sirolimus est l'agent actif du stent Cypher<sup>™</sup> qui est le premier stent actif à avoir été mis sur le marché ; utilisé en prévention du rejet en transplantation rénale, c'est un médicament cytostatique agissant au moment de la phase G1 du cycle cellulaire, en inhibant l'activation d'une protéine spécifique, mTOR (mammalian target of rapamycin). Le paclitaxel, agent actif du stent Taxus<sup>™</sup>, a un mécanisme d'action différent : il agit au niveau de la formation des microtubules, inhibant ainsi la réplication cellulaire, son action est cytotoxique. D'autres molécules ont été développées, ils appartiennent au groupe des “limus” et partagent le même mécanisme d'action : le Zotarolimus (stent Endeavor<sup>™</sup>), l'Everolimus, dernier à avoir été mis sur le marché (stent X-Science<sup>™</sup> et Promus<sup>™</sup>) et le Biolimus utilisé avec un polymère résorbable en 6 à 9 mois, non encore disponible, mais dont les premiers résultats viennent d'être publiés. La pharmacocinétique est différente entre les “limus” et le stent Taxus au paclitaxel : pour les limus, la drogue est éliminée complètement en un délai variable (environ 90 jours pour le sirolimus, 3 à 4 semaines pour le Zotarolimus et l'Everolimus), alors que pour le stent Taxus<sup>™</sup>, seul 10 % de la drogue est relarguée, les 90 % restants étant séquestrés de manière définitive par le polymère

Si certaines drogues peuvent être chargées directement sur le stent, notamment le paclitaxel, une structure contenant le médicament est nécessaire pour la majorité d'entre eux, d'où l'utilisation d'un polymère permettant de contrôler la diffusion du médicament, mais avec ses propres inconvénients, à savoir la possibilité de réactions inflammatoires. Les polymères utilisés actuellement sont de ce type, avec notamment la caractéristique d'être non résorbables et donc présents indéfiniment au site d'implantation, ce qui est probablement un des facteurs essentiels des accidents de thrombose tardive. L'avenir s'oriente vers le développement de polymères résorbables comme l'acide polylactique.

### De quelles données disposent-t-on actuellement ?

La publication princeps dans le *New England Journal of Medicine* de l'étude RAVEL en juin 2002 a été à l'origine d'une certaine révolution en cardiologie interventionnelle : cette étude rapportait des résultats jusqu'alors jamais vus : aucune resténose à 6 mois, aucune thrombose aiguë, moins de 5 % d'événements cardiaques à 1 an. Depuis cette date, de nombreuses études ont permis de mieux cerner la place des stents actifs, ainsi que certaines de leurs limites.

Les résultats de ces études sont interprétés en fonction d'un certain nombre de paramètres: le "late lumen loss" qui est la différence entre le diamètre minimal de la lumière artérielle au décours immédiat de la procédure et au moment du suivi angiographique, le TLR ou "target lesion revascularisation" qui est le taux de revascularisation pour resténose intrastent jusqu'à 5 mm de part et d'autre des extrémités du stent, le TVR ou "target vessel revascularisation" et les MACE ou "major adverse cardiac events" qui incluent les décès d'origine cardiaque, les infarctus et les revascularisations du vaisseau cible.

Il est actuellement établi que les stents actifs ont une efficacité indiscutable sur la resténose : les études randomisées qui portent sur plus de 5000 patients ont mis en évidence une différence significative en terme de late loss, de TLR qui est divisé par trois et de resténose binaire, celui-ci étant de l'ordre de 5 %. Il en découle une diminution des MACE et cet effet bénéfique se maintient à moyen terme. Mais toutes les méta-analyses arrivent à la même conclusion : quelle que soit la molécule utilisée, il n'est mis en évidence aucune différence en ce qui concerne la mortalité cardiaque ou non cardiaque et l'incidence de survenue d'infarctus entre stents actifs et stent nus. En d'autres termes, le bénéfice sur les MACE est lié uniquement au bénéfice sur la resténose sans que celui-ci ait à l'évidence de conséquences bénéfiques sur les accidents cliniques à moyen terme, les suivis actuellement rapportés étant de 2 ans.

Une des raisons invoquée à cette absence de bénéfice est la survenue d'accidents de thrombose tardive avec les stents actifs. Ces accidents s'expliquent par plusieurs mécanismes : le retard, voire l'absence, d'endothélialisation du stent actif et l'existence de réaction inflammatoire ou allergique au polymère. Ces accidents de thrombose tardive surviennent avec une fréquence d'environ 0,6 % par an. Cette fréquence n'apparaît pas foncièrement différente de celle observée avec les stents nus, mais les accidents de thrombose tardive sur stent actif ont un pronostic plus péjoratif avec une mortalité plus importante. Certains facteurs favorisant ces accidents ont été identifiés au premier rang desquels on retrouve l'arrêt prématuré du traitement antiagrégat plaquettaire. L'existence d'un syndrome inflammatoire, des facteurs techniques (mal apposition du stent sur la paroi artérielle) et des facteurs liés au terrain (diabète) sont également en cause.

Existe-t-il des différences entre les différents stents actifs ? En terme d'efficacité sur la prolifération neo-intimale, différentes études ont montré une supériorité du sirolimus sur le paclitaxel pour inhiber cette prolifération, avec un late loss beaucoup moins important, sans que cela ait de traduction sur le TVR ou le TLR. Avec le Zotarolimus, le late loss est plus important : ceci peut avoir un certain intérêt en terme de risque de thrombose, à l'opposé, son action antiproliférative semble moins intéressante. Quant à l'évérolimus, il semble se rapprocher du sirolimus avec un late

loss un peu plus important. Certaines études laissent penser que le risque de thrombose tardive est plus élevé avec le paclitaxel, sans que ceci soit confirmé de façon formelle.

Qu'en est-il actuellement des stents nus ? Toutes les discussions sur l'intérêt des stents actifs sont basées sur des données concernant les stents nus qui datent d'avant les années 2000 avec des taux de resténose de l'ordre de 30 à 40 % et des TLR d'au moins 20 %. Ces chiffres ne sont plus vraiment d'actualité et les résultats récents observés avec les stents nus donnent des chiffres de TLR autour de 10 à 15 %. Ceci est probablement lié à l'évolution technologique de ces matériaux, l'utilisation de nouveaux alliages ayant permis de diminuer l'épaisseur des mailles. Les études de late loss réalisées sur ces stents de dernière génération ont démontré la nette amélioration de leur performance. Une des explications de ce meilleur « late loss » est lié à l'influence de l'épaisseur des mailles sur l'écoulement du sang dans les artères coronaires, une épaisseur plus importante étant à l'origine de turbulences et de stagnation, favorisant la prolifération cellulaire.

### Qu'en est-il au quotidien ?

L'activité d'angioplastie a connu une croissance régulière depuis le début des années 1990, passant de 31000 en 1991 à 115 000 en 2008, cette croissance annuelle était de 12-13 % en moyenne jusqu'en 2000, autour de 5% entre 2001 et 2004, elle est maintenant inférieure à 5 % et a été nulle en 2007 et en légère diminution en 2008 (1,7%). La raison de cette stabilisation est très certainement multifactorielle : efficacité des mesures de prévention, efficacité des traitements médicamenteux (rôle des statines). Parallèlement, l'apparition des stents actifs a certainement eu son impact sur cette évolution, ce dont témoigne la diminution d'environ 40 % du nombre d'angioplastie réalisée pour resténose. Cependant, la pénétration des stents actifs n'a pas suivi une courbe galopante, les indications de leur implantation étant limitée à un certain nombre d'indications reconnues (liste LPPR). L'autre raison est liée au problème de la thrombose tardive, particulièrement mis en exergue au congrès de l'ESC en 2006 où ils ont été suspectés d'augmenter la mortalité. Ainsi, l'implantation des stents actifs qui étaient d'environ 50 % en 2006 a chuté à 40 % fin 2007, elle a repris une courbe ascendante en 2008 pour atteindre à nouveau le chiffre d'environ 50 % : ceci s'explique par une dédramatisation du problème des thromboses tardives, mais aussi par l'arrivée sur le marché au début de l'année 2008 du stent à l'évérolimus.

En pratique, avant l'implantation d'un stent actif, il est impératif de se poser deux questions :

- le patient peut-il suivre de façon prolongée un traitement par deux antiagrégants plaquettaire (clopidogrel et aspirine) ?
- La lésion à traiter entre-t-elle dans le cadre des indications actuellement reconnues, fixées par la liste LPPR ?

Actuellement, les sociétés savantes recommandent le maintien de la double antiagrégation par le Clopidogrel et l'aspirine pendant un minimum de 12 mois chez un patient ayant bénéficié de l'implantation d'un stent actif, et au delà si la tolérance du traitement est bonne, car l'on sait que l'interruption précoce du traitement antiplaquettaire est un facteur essentiel de thrombose aiguë. Il s'agit d'un point crucial en pratique courante : il est capital de s'assurer de l'absence de chirurgie programmée dans l'année qui suit l'implantation et d'évaluer la compliance du patient au traitement ainsi que le potentiel d'accident intercurrent en fonction du terrain, en particulier chez les gens âgés, qui sont à la merci de pathologies associées parfois méconnues, notamment digestives ou d'accidents traumatiques (fracture du col fémoral) dont la gestion peut être délicate sous ce type de traitement. Certains préconisent la réalisation de test d'agrégabilité plaquettaire pour dépister d'éventuelles résistances à l'un des antiplaquettaire ; malheureusement, ces tests ne sont pas pris en charge et leur valeur n'est pas absolue.

Après s'être assuré de la possibilité de prescription des antiplaquettaire au long cours, quels patients peut-on implanter ? Les indications actuelles d'implantation d'un stent actif sont limitées à un certain nombre de

situations reconnues par les autorités de santé et dont une liste a été établie, liste dite LPPR. Ces indications correspondent à celles pour lesquelles les données de la littérature ont mis en évidence une efficacité indiscutable du stent actif. C'est théoriquement uniquement dans ces indications que la prise en charge financière de la prothèse par l'assurance maladie est acceptée. Il s'agit des sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale, des sténoses sur artère de moins de 3 millimètres de diamètre, des lésions longues de plus de 15 millimètres, des lésions coronaires des diabétiques, des resténoses intra stent nu. Ces indications sont assorties d'un certain nombre de critères d'exclusion : les atteintes tritronculaires (théoriquement du ressort de la chirurgie), l'infarctus aigu, les sténoses du tronc commun, les lésions intéressant une zone de bifurcation, les pontages. Il existe également une limitation en ce qui concerne le nombre de stents qu'il est possible d'implanter, limité à une unité par patient, sauf en cas de dissection (3 unités maximum) ou chez le diabétique pluri tronculaire en cas de contre-indication au pontage (une unité par artère dans la limite de 3 unités par patient). Elles varient pour certaines en fonction du stent actif concerné : ainsi, elles sont plus limitatives pour les stents apparus plus récemment sur le marché, ceux-ci n'ayant pas forcément été évalués dans les mêmes indications : ainsi, actuellement, le stent à l'évérolimus n'a pas l'indication dans la resténose intra-stent.

L'efficacité du stent actif sur la resténose est indiscutable et l'on peut se demander si, par ce biais, le recours à la chirurgie va devenir de moins en moins fréquent. Les premiers résultats d'une grande étude randomisée apportent quelques éléments : l'étude SYNTAX a randomisé 1800 patients pluritronculaires (dont un tiers de sténose du tronc commun), chirurgie versus angioplastie avec stent actif au paclitaxel. A un an, l'angioplastie n'a pas rempli les critères de non infériorité par rapport à la chirurgie, avec un taux de revascularisation secondaire de 13,7% pour l'angioplastie versus 5,9% pour la chirurgie. Ces résultats sont influencés par la sévérité anatomique des lésions : à partir d'un score angiographique, sont individualisés 3 groupes, plus ce score est élevé, plus la différence en terme de MACE est en faveur de la chirurgie. Les résultats à 5 ans de cette étude sont attendus avec une certaine impatience : l'écart entre chirurgie et stent actif va-t-il continuer à se creuser ou non ? Dans l'état actuel des choses, la première leçon de SYNTAX est claire : le traitement chirurgical reste le traitement de choix du coronarien avec des lésions tri tronculaires sévères.

L'apparition des stents dits "actifs" est une nouvelle étape capitale de l'évolution de l'angioplastie coronaire : c'est indiscutablement une victoire sur la pierre d'achoppement que représente la resténose. Malheureusement, rien n'est jamais simple : leur utilisation reste limitée par la nécessité d'un traitement antiagrégat contraignant que ne peuvent assumer tous les patients, du moins avec les stents actuels. La chirurgie de revascularisation garde sa place chez les patients les plus sévères, le bénéfice du pontage avec la mammaire interne n'étant plus à mettre en doute. Nous n'en sommes certainement qu'au début de cette aventure et, d'ores et déjà, de nouveaux produits vont apparaître sur le marché : stents actifs avec des polymères résorbables ou avec des molécules différentes, stents entièrement bio résorbables.

L'avenir réside peut-être dans le développement de molécules spécifiques adaptées à tel ou tel patient en fonction du terrain (diabétiques par exemple) qui permettrait une ré-endothélialisation contrôlée, évitant ainsi les accidents de thrombose tardive.