

De l'usage des endoprothèses coronaires

B. Chevalier, H. Eltchaninoff,
D. Blanchard, G. Finet,
M. Bedossa, T. Corcos,
J.-L. Fourier, M. Hanssen,
T. Lefèvre et J. Puel*

Pour le Groupe Athérome
coronaire et cardiologie
interventionnelle
de la Société française de cardiologie

Le recours de principe aux endoprothèses coronaires dans l'angioplastie est en grande partie lié à leur efficacité démontrée sur la resténose. Elle constituait en effet un des talons d'Achille de l'angioplastie au ballon avec un taux de l'ordre de 30 à 50 % dans les 6 mois, imposant un nouveau geste de revascularisation dans 20 à 40 % des cas. Le mécanisme de cette resténose après ballon était triple : retour élastique après déflation du ballon, remodelage négatif secondaire de la paroi artérielle, hyperplasie intimale. L'endoprothèse agit mécaniquement en traitant le retour élastique, et le remodelage chronique. Cet effet mécanique positif est supérieur à l'effet biologique négatif induit par l'implantation du corps étranger qui entraîne une inflammation et une prolifération cellulaire responsables de l'hyperplasie intimale de recouvrement. Ainsi, globalement le bénéfice de l'endoprothèse est net et son usage diminue de moitié les réinterventions à moyen terme (nouvelle dilatation ou pontage coronaire) par son effet strictement mécanique. Par ailleurs, le stent a permis de réduire le risque de complication per-procédure (dissections occlusives, réocclusions précoces). L'implantation d'une endoprothèse coronaire est donc devenue la technique de choix dans le traitement percutané de la maladie coronaire.

Plusieurs facteurs ont été déterminants dans l'utilisation massive des endoprothèses coronaires : l'efficacité du traitement antiagrégant utilisé [1], l'amélioration des techniques d'implantation [2], les évolutions technologiques des endoprothèses elles-mêmes et les résultats des 2 larges études de référence BENESTENT [3] et STRESS [4] démontrant la supériorité de l'endoprothèse par rapport à l'angioplastie par ballonnet seul, dans les lésions simples situées sur des artères natives, par une diminution du taux de resténose angiographique à 6 mois responsable d'une diminution des événements cliniques à 6 mois, notamment des réinterventions. Cependant, son usage n'a été initialement validé que dans des lésions courtes sur des artères de plus de 3 mm de diamètre. Les résultats de nombreuses études cliniques ultérieures nécessitent de reconsidérer le champ d'application de l'endoprothèse métallique et d'intégrer dans la pratique les études mécaniques et cliniques portant sur le déploiement de l'endoprothèse.

Nous revenons ici à l'impact des endoprothèses dans certaines indications encore discutées (artères de petit calibre et lésions longues), les aspects mécaniques de leur déploiement, et l'apport récent des endoprothèses actives, porteuses de médicaments anti-resténose, qui pourraient constituer à court terme une nouvelle révolution dans le domaine de l'angioplastie coronaire.

(*) Société française de cardiologie,
15, rue Cels, 75014 Paris.

(Tirés à part : Dr B. Chevalier)

ARTÈRES DE PETIT DIAMÈTRE

Définition et particularités de l'angioplastie dans les artères < 3 mm

Il est classique d'admettre qu'un petit vaisseau est défini à partir d'un diamètre de la lumière artérielle de l'artère inférieur à 2,8 à 3 mm, bien qu'il soit probable qu'une définition échographique (non réalisable en routine) soit plus précise. L'angioplastie d'un petit vaisseau est associée à un taux de complications accru (dissection et occlusion aiguë) et également à un taux de resténose plus élevé que dans les artères de plus gros calibre [6, 7].

Place des endoprothèses coronaires dans les artères < 3 mm

En ce qui concerne les complications aiguës, il est clairement admis, depuis plusieurs années, que l'implantation d'une endoprothèse diminue le taux de complications cardiaques graves dans les situations de dissection occlusive, quel que soit le calibre du vaisseau [8].

Le problème de la resténose est plus complexe et encore débattu. Le taux élevé de resténose après dilatation par ballonnet et la place importante occupée par l'angioplastie des petites artères dans la pratique quotidienne d'une part, et les résultats favorables observés avec l'implantation d'un stent dans plusieurs études rétrospectives non comparatives [9-11] d'autre part, ont conduit à mettre en place à la fin des années 1990 plusieurs essais multicentriques randomisés afin de préciser l'intérêt des endoprothèses dans ce contexte [12-19].

Toutes ces études randomisées incluaient des lésions situées sur les artères coronaires natives < 3 mm de diamètre. À l'exception de l'étude SISA [16], qui évaluait seulement le diamètre luminal à 6 mois, ces travaux avaient pour objectif le taux de resténose angiographique à 6 mois. Seule l'étude RAP n'a pas été encore publiée. Deux études [16, 18] ont été interrompues prématurément et leur interprétation en est rendue plus difficile. Les résultats des 5 études principales sont présentés dans le tableau I.

TABLEAU I – ÉTUDES RANDOMISÉES « ENDOPROTHÈSE VS BALLON » DANS LES ARTÈRES < 3 MM

	Nombre de patients	Stent	% RS stent +	% RS stent -	p
Park et al. [13]	120	NIR	35,7	30,9	ns
ISAR-SMART [12]	404	Multilink	35,7	37,4	ns
BESMART [14]	381	Bestent	21	47	< 0,0001
SISA [15]	351	Bestent	28	32,9	ns
SISCA [16]	145	Bestent	9,7	18,8	ns
RAP [17]	426	Bestent	27	37	< 0,05

Résultats des essais cliniques

Les résultats sont en faveur de l'implantation d'une endoprothèse avec un taux de resténose angiographique à 6 mois inférieur dans 2 études (BESMART, RAP) et n'ont pas montré de supériorité statistiquement significative de l'endoprothèse systématique dans 3 autres essais (étude de Park, ISAR-SMART, SISA).

Dans l'étude BESMART (*Bestent in Small ARteries*) [14], large étude multicentrique française (381 patients ; 21 centres), l'implantation d'une endoprothèse Bestent (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) sur des sténoses courtes *de novo* < 15 mm situées sur des artères coronaires natives de petit calibre (2,3 ± 0,3 mm en moyenne) était associée à une réduction du risque de resténose angiographique à 6 mois de 55 % et du risque de revascularisation de la lésion cible de 50 % (13,6 contre 26,2 % avec le seul ballonnet ; p < 0,002). L'étude RAP (*Restenosis en Arterias Pequeñas*), étude multicentrique espagnole non publiée à ce jour dans son intégralité [17], retrouve des résultats comparables dans une population similaire de 426 patients étudiant le même type d'endoprothèse.

À l'opposé, 3 études randomisées récentes (ISAR-SMART, Park, SISA) – dont une monocentrique – n'ont pas mis en évidence de supériorité de l'endoprothèse par rapport au ballonnet seul dans les artères < 3 mm. Ces résultats sont en apparence discordants, mais il faut souligner les nombreuses différences méthodologiques de ces études, notamment dans la sélection des patients, le type de lésions et la technique d'angioplastie. Dans l'étude ISAR-SMART, 75 % des sténoses étaient complexes, occlusions totales (7 %), sténoses multiples (34,3 %) et lésions particulièrement étendues nécessitant la pose de stents très longs (20,8 ± 10,9 mm) ; autant de paramètres propices au développement d'une resténose [20]. L'étude de Park [13] était monocentrique de petit effectif (120 patients), sans laboratoire centralisé pour les analyses angiographiques quantitatives. Dans l'étude SISA, les résultats étaient analysés dans 2 laboratoires centralisés différents. De plus, dans ces 3 études, la technique d'angioplastie, avec un ratio ballon/artère plus élevé et une pression d'inflation plus forte, est plus agressive que dans l'essai Besmart et peut expliquer une perte tardive plus élevée du diamètre luminal minimal intrastent. La sélection d'une endoprothèse non spécifiquement dédiée aux petits vaisseaux pourrait également jouer un rôle dans la discordance des résultats.

Ainsi, l'implantation élective d'une endoprothèse coronaire dans les artères de petit calibre est faisable, sûre et associée à une réduction significative du taux d'événements cliniques et de resténose angiographique à 6 mois lorsque les lésions traitées sont focales. Ces résultats ne peuvent néanmoins être extrapolés à d'autres types de lésions telles que des lésions longues ou complexes affectant les petites artères coronaires.

ANGIOPLASTIE DES LÉSIONS LONGUES

L'angioplastie des lésions longues ou des segments artériels coronaires diffusément atteints est classiquement associée à des taux plus élevés d'échec, de complications et de resténose. À la longueur des lésions s'ajoutent fréquemment d'autres facteurs défavorables ; étiologiques comme le diabète et angiographiques avec des lésions plus sévères, car irrégulières, calcifiées, excentrées, grêles et multiples [21, 22].

Les résultats au ballon seul

Dans les premières années de l'angioplastie, l'utilisation de ballons « conventionnels » (longueur 20 mm) sur les lésions longues était associée à un taux de succès primaire bas (de l'ordre de 80 %) avec un taux de complications immédiates élevé (de l'ordre de 20 %), comparé aux lésions courtes [23]. De plus le taux de resténose était de l'ordre de 50 à 55 % [24-26]. L'utilisation de longs ballons à partir des années 1990 a permis de diminuer le taux de complications et d'améliorer les résultats immédiats [24, 27-30] sans qu'aucune étude randomisée ou contrôlée n'ait été réalisée. On pouvait cependant estimer que le taux de resténose de lésions supérieures à 15 mm traitées au ballon seul restait supérieur à 50 % (tableau II).

TABLEAU II – ANGIOPLASTIE AU BALLON DES LONGUES LÉSIONS. RÉSULTATS IMMÉDIATS ET TAUX DE RESTÉNOSE

	Critères de longueur	% de succès	% de complications	Resténose (%)	Nombre de patients
Meier (1983)	> 4 mm	80	24	–	153
Bourassa (1991)	> 10 mm			58,3	247
Hirshfeld (1991)	> 7 mm			48,5	50
Zidar (1992)	> 15 mm	98	8,9	57	90
Tenaglia (1993)	> 10 mm	90		55	89

L'ère du stent

Après les premières années de la découverte clinique des stents, l'amélioration de la qualité des dispositifs et les modifications de la prise en charge médicamenteuse avant et au décours de la procédure, ont permis de s'orienter vers l'utilisation de longs stents pour les lésions longues ou diffuses. L'ensemble des travaux réalisés avec l'implantation de stents (uniques ou multiples) sur des lésions supérieures à 15 mm, montrent que le taux de resténose reste supérieur à celui observé sur des lésions plus courtes, mais qu'il est inférieur à celui noté lors du traitement par ballon seul (tableau III) [31-33].

Outre la longueur même de la lésion, la longueur totale du segment couvert par le (les) stent(s) et la pose de plusieurs stents sont des facteurs prédictifs de

TABLEAU III – ANGIOPLASTIE AVEC STENT DANS LES LÉSIONS LONGUES

	Critères de longueur	Longueur moyenne (mm)	% de Resténose (stent vs ballon)	% de Réintervention
Kastrati (1999)	> 15 mm	20 ± 5	36,9 vs 27,9	23,3 vs 18,0
Bauters (1998)	> 10 mm	–	37 vs 22	–
Le Breton (1998)	> 15 mm	21 ± 6	27	8
Kobayashi (1999)	20-35 mm	–	35	–
	> 35 mm	–	47	–

resténose. Afin d'essayer de limiter le taux de resténose lié à un « excès » de stent, Colombo et al. [34] ont proposé le concept du « spot stenting » (angioplastie au ballon seul de la lésion, contrôlée par échographie endocoronaire, puis pose de stent(s) sur les zones pour lesquelles le résultat doit être optimisé). Cette stratégie permet de réduire de 32,4 mm à 20,2 mm la longueur totale de stent implanté, et de diminuer le taux de resténose de 39 à 25 % (pour des lésions de plus de 25 mm en moyenne). Ces résultats restent très controversés, et d'autres expériences monocentriques plaident en faveur de l'usage d'un stent long unique couvrant la longueur totale de la lésion coronaire abordée.

L'étude ADVANCE

À ce jour, une seule étude a comparé l'efficacité respective du ballon et du stent dans l'angioplastie des longues sténoses situées sur des artères de plus de 3 mm de diamètre [35]. Après optimisation du résultat au ballon, la randomisation des patients a séparé un groupe avec stent long (NIRstent, Boston scientific corporation, Minneapolis, Minnesota, USA) et un groupe sans stent, avec cependant implantation d'une endoprothèse en cas de résultat insuffisant par le seul ballon. La longueur moyenne des lésions était de 27 ± 9 mm. Les résultats ont montré que le stent diminuait significativement le taux de resténose de 42 à 27 %. Dans cette étude, les auteurs retrouvent une corrélation entre le taux de resténose et la longueur de la lésion stentée. Elle a également révélé que le groupe des patients chez qui la pose d'un stent a été nécessaire pour un résultat incomplet de la dilatation a présenté un taux d'infarctus prohibitif qui a conduit à l'arrêt anticipé de l'étude.

Ainsi, pour minimiser le risque de resténose et garantir la sécurité de l'angioplastie, l'implantation de principe d'une endoprothèse semble préférable à la dilatation optimisée par le seul ballon. Le risque de resténose intrastent étant, pour partie, lié à la longueur du segment artériel étayé et au nombre de stents posés, il convient, autant que faire se peut, de couvrir « au plus juste » la lésion angiographique par l'implantation d'un seul stent. Cependant, compte tenu du taux de resténose encore élevé, et dans l'attente des résultats des stents actifs et de leur pleine disponibilité, l'option chirurgicale doit être discutée, notamment quand la lésion longue appartient à une maladie coronaire pluritronculaire.

Dans cette situation angiographique, les autres techniques d'angioplastie, laser excimer, athérectomie directionnelle ou rotative, n'ont pas prouvé leur supériorité sur la dilatation.

Ainsi, au vu des données de la littérature il apparaît recommandable d'implanter une endoprothèse sur une lésion longue située sur un vaisseau de plus de 3 mm de diamètre. Le choix de la longueur est un compromis entre 2 objectifs : d'une part, compte tenu de la relation étroite qui existe entre longueur « stentée » et resténose, les efforts doivent être concentrés pour « stenter » le plus court possible ; d'autre part, compte tenu du risque de resténose associé au stenting multiple, il est souhaitable de couvrir la lésion cible avec une seule endoprothèse longue dans la mesure du possible.

MÉTHODES DE DÉPLOIEMENT DES ENDOPROTHÈSES CORONAIRES

Aspects mécaniques

Chaque modèle de stent possède des caractéristiques mécaniques propres. Schématiquement, 2 grandes familles de stents peuvent être considérées : les stents à cellules fermées et ceux à cellules ouvertes (stents à structure de lien hélicoïdale). Le déploiement optimal d'un stent à un diamètre donné est dépendant de 3 éléments interdépendants : le ballon, le stent et la paroi artérielle athérosclérotique. L'étude d'Etave et al. [36] a permis d'identifier et de décrire précisément les composantes de la pression d'inflation optimale (PIO). Elles sont au nombre de 3 : la pression nominale du ballon (PNB) qui est une caractéristique spécifique du ballon utilisé dont la courbe de compliance est fournie par le constructeur, la pression nécessaire au déploiement mécanique du stent lui-même (PDS) qui est une autre caractéristique mécanique spécifique, la pression qu'il est nécessaire d'appliquer au ballon, en fonction de la table de compliance, pour compenser l'effet négatif du recoil élastique intrinsèque du stent d'une part, et surtout les pressions exercées par la paroi artérielle athérosclérotique d'autre part ; c'est la pression de compensation des forces compressives (PCFC). Cette PIO est donc égale à la somme de la PNB, la PDS et de la PCFC. Déclarer une pression arbitraire et unique pour tous les stents (concept des hautes pressions) n'a donc pas de fondement, d'autant plus que la force compressive exercée par la paroi est une inconnue obligeant à procéder à des inflations progressives sous contrôle angiographique pour détecter le déploiement optimal du stent. Estimer un diamètre de déploiement de l'endoprothèse en fonction d'une pression donnée déduite de la table de compliance théorique du ballon n'a pas plus de fondement. Les pressions doivent donc être adaptées aux stents utilisés et surtout aux caractéristiques morphologiques de la lésion athérosclérotique traitée. Le principe de l'utilisation systématique des hautes pressions d'inflation a été initié par Nakamura et al. [37] Il était fondé sur des

analyses échographiques endocoronaires qui, malheureusement, étaient faussées par des artéfacts non reconnus à l'époque [38]. Les risques artériels induits par ces hautes pressions ont été décrits par Goldberg et al. [39] L'implantation optimale d'un stent doit s'exprimer par le rapport entre le diamètre de la lumière artérielle (jugé comme référence) et le diamètre du stent implanté. Ce rapport stent/artère est donc l'objectif principal variant de 1 : 1,0 à 1 : 1,1 [40]. Le déploiement optimal d'un stent doit aussi être associé à une apposition complète de l'ensemble du maillage sur la paroi artérielle. Une éventuelle malapposition de certaines mailles ne peut être détectée que par l'échographie endocoronaire. Cependant, cette technique n'a pas prouvé sa réelle utilité clinique dans l'optimisation de la pose du stent [41, 42].

Modifications structurales de la plaque et angioplastie

Les contraintes mécaniques subies par la paroi athéroscléreuse restent mal connues et indéterminables au cas par cas avec les méthodes actuellement disponibles. Le degré de prolifération néo-intimale intrastent est proportionnel au degré d'étirement de la paroi artérielle et aux lésions pariétales induites par le stent et, par conséquent, répond aux contraintes appliquées à la paroi. Ces contraintes sont aussi dépendantes de la masse athérosclérotique initiale et des forces appliquées par le stent sur la paroi variables selon le volume et la nature de la plaque [43]. Il est donc théoriquement logique de tenter de réduire les contraintes pariétales afin de diminuer les forces d'étirement, sources de surprolifération néo-intimale. La pré-dilatation par ballon avant l'implantation d'une endoprothèse relève de cet objectif en provoquant des micro ou des macro ruptures de la paroi réduisant ainsi ces contraintes pariétales ; les ballons coupants s'associent à cette action. Des modifications beaucoup plus profondes peuvent être réalisées par réduction directe de la masse athéroscléreuse avec des techniques, telles que l'athérectomie directionnelle ou rotationnelle. L'évaluation de ces techniques n'a cependant pas fourni de données concluantes en faveur d'une réduction significative du taux de resténose [44].

Impacts de l'implantation directe d'une endoprothèse

Le stenting direct, pratiqué sur des lésions sélectionnées, réduit la durée de la procédure, des coûts et du temps d'exposition aux rayons X [45-48]. Le diamètre minimal inférieur à 0,5 mm associé à des calcifications représente une contre-indication classique au stenting direct. Cette méthode réduit le risque potentiel d'embolisation distale du matériel athérombotique, notamment dans le contexte d'une angioplastie d'une lésion responsable d'un syndrome coronaire aigu et/ou siègeant sur un greffon veineux [49]. Sa pratique est réalisable à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et réduit ainsi les microlésions vasculaires [50]. Le stenting direct n'a pas d'influence sur les mécanismes d'élargissement de la lumière artérielle lorsque ceux-ci sont comparés à l'implantation d'un stent avec pré-dilatation [51]. La pression d'inflation nécessaire

est en moyenne supérieure d'environ 2 bars aux pressions habituellement requises pour implanter une endoprothèse après pré-dilatation [52]. Les données récemment présentées de l'étude TRENDS [53], comparant stenting direct et pré-dilatation sur une série de 1 000 patients montrent dans le suivi l'absence totale de différence en termes d'événements, de revascularisation secondaire ou de resténose angiographique au contrôle systématique, à l'exception notable des diabétiques (tableau IV).

TABLEAU IV – RÉSULTATS À 6 MOIS DE L'ÉTUDE TRENDS

	Pré-dilatation	Direct stenting
Décès + tout infarctus (%)	4,4	3,4
« MACE » (%)	10,8	9,8
Revascularisation vaisseau (%)	7	7,4
Resténose binaire (segment) (%)	12,2	13,4
Resténose binaire (stent) (%)	11,4	11,6
Perte tardive (mm)	0,88 ± 0,52	0,83 ± 0,5

LA RESTÉNOSE INTRASTENT

Définition et évaluation

Le critère de jugement de l'efficacité d'une technique ou d'un médicament visant à prévenir la resténose repose habituellement sur l'observation d'une sténose supérieure à 50 % au contrôle coronarographique quantitatif systématique. Cependant, une sténose de plus de 50 % peut ne pas être responsable d'une ischémie myocardique, notamment lorsqu'elle se situe dans la tranche de 50 à 60 %.

Dans la pratique quotidienne, il est plus courant d'utiliser la notion de resténose clinique qui correspond au nombre de réinterventions, par dilatation ou par pontage coronaire, motivée par une resténose angiographique responsable d'une récurrence d'angor ou d'une ischémie myocardique documentée. Ainsi, le taux de resténose clinique est plus faible que le taux de resténose angiographique avec, dans la plupart des études, un rapport de 1,5 à 2 entre ces 2 valeurs. La resténose clinique évalue plus justement le poids fonctionnel de la resténose et celui de son traitement.

De plus, il est d'usage d'associer nouvelle revascularisation, infarctus et décès pour définir les événements cardiaques majeurs ou « MACE » anglo-saxon. Il faut souligner que cette notion associe des événements de gravité différente. On ne peut comparer la bénignité d'une redilatation pour resténose avec la gravité d'un infarctus pour thrombose tardive. Il est donc important d'analyser également et isolément décès et infarctus.

Position du problème

Le taux de resténose intrastent angiographique est considéré comme allant de 10 à 40 % en fonction du risque de la lésion et du patient. La resténose répond

soit au seul phénomène d'hyperplasie intinale lorsqu'elle se situe à l'intérieur de l'endoprothèse soit à un mécanisme mixte, identique à celui de la resténose post-ballon, quand elle se développe aux marges du stent. On distingue les resténoses courtes ou focales (moins de 10 mm de long), des resténoses diffuses et ou prolifératives (plus de 10 mm de long) et des resténoses occlusives [54]. Les resténoses focales sont notées dans environ 40 % des cas de resténose. Elle s'associe à un risque de réintervention tertiaire plus limité.

La resténose intrastent est favorisée par des facteurs cliniques, angiographiques et procéduraux [33]. Le contexte étiologique avec l'âge, et plus particulièrement le diabète, les sténoses longues, les artères de petit calibre, les lésions siégeant sur le tronc commun gauche et l'IVA proximale et les résultats imparfaits de l'angioplastie initiale sont autant de facteurs propices au développement d'une resténose (tableau V). Le diabète, le calibre de l'artère et la longueur de la sténose sont les 3 facteurs essentiels qui permettent de construire des abaques de risque de resténose pour un patient donné.

TABLEAU V – FACTEURS DE RISQUE DE RESTÉNOSE

Étiologiques et fonctionnels
Homme
Angor instable
Diabète et insulino-résistance
Tabagisme persistant
Angiographiques
IVA proximale
Lésions ostiales
Lésions longues
Bifurcations
Occlusions chroniques
Lésions thrombosées
Segments moyens et proximaux des greffons veineux
Techniques
Dissection longue
Lésions non stentées
Lésions multistentées
Sténose résiduelle > 30 %

Approche thérapeutique

Le traitement de la resténose repose essentiellement sur la redilatation au ballon simple [55] ou au ballon coupant [56] dont la sécurité immédiate est excellente avec un très faible risque d'événements cardiaques mais avec un taux de réinterventions élevé en particulier dans les formes diffuses ou prolifératives. Ainsi, dans cette dernière situation, le taux de 2^e resténose peut atteindre voire dépasser le seuil de 50 %. Le caractère précoce de la première resténose, les resténoses itératives, le diabète et les resténoses diffuses, prolifératives ou occlusives sont des facteurs favorables au développement d'une nouvelle resténose. Les autres approches mécaniques (athérectomie rotationnelle, laser...) se sont révélées être des échecs [57]. La brachythérapie ou irradiation endocoronaire est la seule méthode, aujourd'hui validée, à avoir fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la resténose. Son bénéfice est constant dans les études rapportées [58].

Pendant, ce bénéfice significatif n'est pas total en raison de l'effet de bord ; il faut en fait appliquer la brachythérapie sur un très long segment, au-delà des marges du stent, pour limiter l'impact d'un effet promoteur de la resténose aux bords des zones d'irradiation. De plus, la curiethérapie antiproliférative s'attaque certes aux cellules responsables de la resténose (cellules musculaires lisses), mais également et de façon indifférenciée aux cellules responsables de la cicatrisation normale de la prothèse (cellules endothéliales). Cette possible désendothélisation chronique expose au risque de thrombose tardive chez les patients traités par brachythérapie. Elle nécessite la prescription au long cours (un an voire plus) d'un traitement antiplaquettaire lourd. Ce phénomène peut expliquer l'absence d'impact sur le critère décès + infarctus à moyen terme.

En France, une quinzaine de centres bénéficient d'un agrément pour l'utilisation de cette technique et les recommandations de l'AFSSaPS restreignent l'utilisation de cette méthode au 2^e épisode de resténose.

Prévention de la resténose intrastent et endoprothèses actives

De nombreuses études cliniques ont été réalisées jusqu'à la fin des années 1990, utilisant des médicaments par voie orale ou des médicaments délivrés *in situ* par un cathéter dans le but de prévenir la resténose [59]. La quasi-totalité de ces études ont été négatives et les seules qui ont été positives n'ont pu être reproduites ultérieurement. La brachythérapie, efficace dans le traitement curatif de la resténose, s'est avérée décevante dans le traitement préventif essentiellement en raison d'une absence de synergie avec l'endoprothèse (étude Bêta-Cath) dont il est difficile de se passer en raison de ses propriétés mécaniques sur la prévention du recul élastique, du remodelage et le colmatage de la dissection.

Le développement des stents à libération de substance cytostatique relève d'une approche similaire utilisant l'endoprothèse comme un système de délivrance locale régulée, le plus souvent, par les propriétés du polymère qui la recouvre. Actuellement, 7 substances antiprolifératives ont été ou sont utilisées à l'occasion d'études cliniques de validation de sécurité et/ou d'efficacité : le sirolimus, le paclitaxel, l'actinomycine D, le tacrolimus, l'acide mycophénolique, l'everolimus et un autre analogue du sirolimus codé ABT 578. Seules les 2 premières substances ont actuellement bénéficié d'un large programme de validation clinique multiple ayant conduit à un processus de marquage CE. D'autres approches pharmacologiques, non cytostatiques, par l'usage des antimétalloprotéinases ou de la dexaméthasone ont également été évaluées.

LES ENDOPROTHÈSES À LIBÉRATION DE SIROLIMUS

Concept

Il s'agit d'une molécule connue, produite par les laboratoires Wyett-Lédérle, et actuellement approuvée et utilisée dans la prévention du rejet de greffe après

transplantation rénale. Elle est cytostatique, agissant à la phase G1 du cycle cellulaire, et anti-inflammatoire. La dose choisie pour l'implantation humaine (185 µg sur un stent de 18 mm) est basée sur une seule étude animale publiée, réalisée sur l'aorte de lapin. Une dose triple a été validée chez le cochon comme non toxique. Le médicament est fixé sur la prothèse par l'intermédiaire de 2 polymères non biodégradables déjà largement utilisés pour d'autres systèmes médicaux. La cinétique de relargage a été choisie après réalisation de l'étude humaine dite *First in man* (FIM) [60]. Le support métallique est l'endoprothèse BX Velocity (Cordis, Miami, Floride, États-Unis). L'ensemble médicament + polymères + endoprothèse constitue le système Cypher.

Études cliniques

L'étude FIM (*First in man*) est la première étude clinique avec l'endoprothèse recouverte de sirolimus [60]. Il s'agit d'une étude bicentrique réalisée sur 45 patients atteints de lésions coronaires non complexes. L'étude a montré l'absence de resténose chez les patients traités. Son intérêt majeur est de fournir, à 2 ans, le plus long suivi clinique actuellement connu avec cette endoprothèse et de montrer la parfaite stabilité des résultats dans le groupe « cinétique de libération lente » et la survenue d'une resténose tardive sur 15 patients entre 1 et 2 ans dans le groupe « cinétique rapide ». La même quantité de sirolimus est délivrée dans les 2 groupes, mais à travers 2 cinétiques différentes en fonction de la constitution des couches de polymère. Il n'est pas noté de thrombose tardive ni d'anévrisme dans cette étude. Les autres études cliniques et le produit récemment commercialisé correspondent à la cinétique dite « lente ».

L'étude RAVEL, randomisée en double aveugle évaluant une population proche de celle de l'étude FIM [61, 62], recrute des patients mono- ou pluritrunculaires et bénéficiant d'une seule angioplastie sur une sténose simple. Elle met en évidence l'absence de resténose clinique et angiographique dans le groupe sirolimus par rapport au groupe traité. Ce résultat obtenu à 7 mois est maintenu à 1 an. L'étude SIRIUS [63] est une étude randomisée en double aveugle comparant le stent sirolimus et le stent métallique avec des critères d'inclusion proches de ceux de RAVEL, à l'exception de la longueur de la lésion qui peut être supérieure à 15 mm, correspondant à un groupe à risque de resténose théoriquement plus élevé que dans RAVEL. Les résultats objectivent un bénéfice en termes de resténose clinique et angiographique mais ne reproduisent pas le taux de 0 % observé précédemment puisque le taux de resténose angiographique est de 8,9 % et celui de resténose clinique est de 3,9 % dans le groupe sirolimus. Les mêmes taux sont de 36,3 % et de 16,6 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). Il faut souligner que le taux de resténose clinique du groupe contrôle de SIRIUS est plus faible que celui de RAVEL (22,9 %) bien que les lésions soient à plus haut risque.

L'étude *First in Man Restenose* est un registre bicentrique de faisabilité du stent sirolimus dans le traitement de la resténose intrastent qui a montré dans les

formes angiographiques relativement simples de bons résultats dans le centre brésilien (25 patients), mais la survenue d'événements cardiaques majeurs nombreux dans le centre hollandais (16 patients) avec notamment 3 cas de thrombose tardive. Ces complications, communiquées à l'ACC en 2002, concernent cependant des cas de resténoses intrastent complexes, soit diffuses soit développées au décours d'une brachythérapie notamment. Le suivi angiographique à 1 an montre que la perte tardive continue à évoluer et double entre 6 mois et 1 an (de 0,26 à 0,51 mm). Il faut signaler que cette série est importante car elle est la seule à présenter des cas d'occlusions tardives comparables à ceux observés avec la brachythérapie.

Marquage CE

Suite aux validations, portant sur la sécurité et la qualité du dispositif, fournies par le fabricant, l'agrément à la commercialisation du stent CYPHER à libération de sirolimus a été délivré le 12 avril 2002 par la British Standards Institution. Cette notification porte sur les implantations de stents CYPHER visant à l'élargissement du diamètre luminal coronaire chez des patients souffrant d'insuffisance coronaire symptomatique imputable à des lésions *de novo* de moins de 30 mm de long sur une artère coronaire native de 2,25 à 5 mm de diamètre. L'utilisation de ce système dans le traitement curatif de la resténose intrastent est donc pour l'instant exclue.

Questions non résolues

L'effet à long terme

Les études animales ont montré que, au-delà de la délivrance complète du sirolimus, alors que l'endoprothèse et ses polymères sont toujours en place, il existait un affaiblissement progressif, à 90 puis 180 jours, du contrôle du phénomène de resténose correspondant en fait à un processus de cicatrisation artérielle retardé. Cet effet n'est pas reproduit par les études cliniques utilisant les stents sirolimus à libération lente actuellement commercialisés. Cependant, le recul à 2 ans, qui ne porte que sur 30 patients, ne permet pas de conclure formellement, compte tenu des différences chronologiques de réponse entre le modèle animal et l'homme athéromateux [64]. De plus, l'effet cytostatique antiprolifératif n'est pas exclusivement sélectif sur les cellules musculaires lisses et peut également freiner le processus de réendothélisation de la prothèse censé prévenir le risque de thrombose tardive. S'il n'existe pas encore de cas publié de thrombose tardive sur lésions *de novo* implantées, plusieurs complications de cette nature ont été rapportées dans le traitement des resténoses intrastent. Dans tous les cas, le maintien d'une thérapie antiplaquettaire lourde (clopidogrel + aspirine) pendant 3 mois, voire plus dans les situations complexes, est requis. Les séries cliniques sont actuellement trop courtes et trop sélectives pour évaluer véritablement à long terme le risque de resténose différée et de thrombose tardive. Il est maintenant nécessaire

d'engager de larges enquêtes observationnelles portant sur un suivi à long terme de patients représentatifs de la pratique quotidienne comme le registre EVASTENT initié depuis janvier 2003.

Stratégie de revascularisation dans l'étude RAVEL

Le groupe contrôle de l'étude RAVEL s'accompagne d'un taux inhabituellement élevé de réintervention de revascularisation comparé aux taux de resténose angiographique. Cette situation, liée à la réalisation d'un nombre important (voisin de 50 %) de réinterventions non justifiées par une ischémie clinique, ne permet pas la juste mesure du bénéfice médico-économique de l'endoprothèse utilisée dans cette étude. En effet, la pratique du contrôle angiographique systématique a amené les investigateurs à réaliser des dilatations en l'absence de récurrence angineuse ou ischémique. Cet effet décrit pour des études antérieures, comme Benestent II [65], a été amplifié dans RAVEL. Compte tenu de ces éléments, il apparaît que seules 14 (sur 27) des revascularisations de la lésion-cible du groupe contrôle de RAVEL étaient réellement justifiées. Le bénéfice économique de l'endoprothèse est donc à recalculer en fonction de ces derniers chiffres qui traduisent la réalité de la pratique médicale. Ainsi, l'étude économique dérivée de RAVEL [66] fait apparaître une économie lors du suivi à 6 mois de 1 496 euros par patient traité si on ne prend pas en compte le coût de la prothèse. Cette valeur recalculée pour les seules revascularisations « légitimes » n'est plus que de 776 euros.

L'effet de bord

Jusqu'alors non documenté, l'effet de bord (resténose sur l'artère native survenant isolément aux extrémités du stent) apparaît pour la première fois dans les résultats de SIRIUS (5,7 % de resténose de bord dans le groupe sirolimus contre 0,9 % dans le groupe contrôle) et pourrait s'expliquer par une technique de pose différente aux États-Unis. Cependant, il n'existe pas de données claires soutenant cette hypothèse puisque la post-dilatation est aussi fréquente en Europe. La resténose de bord prédomine en proximal. La sous-étude échographique de SIRIUS [67] montre que l'efficacité de l'endoprothèse n'est pas homogène sur toute la longueur du stent : minimale au bord proximal, maximale à la jonction tiers médian-tiers distal puis à nouveau plus faible en distalité, elle présente donc une courbe en U. Cette donnée est inexpliquée et soulève la question de l'homogénéité de répartition du sirolimus sur le stent et donc de la dose délivrée.

L'étude SIRIUS conforte l'opinion relativement répandue que la longueur du stent doit garantir la couverture complète de la lésion. Cependant, la sécurité des endoprothèses superposées aux extrémités n'est pas actuellement suffisamment documentée. Les conséquences de ce chevauchement sur la dose médicamenteuse délivrée sont inconnues, conduisant, hors les essais cliniques dédiés, à ne pas recommander, si possible, le stenting multiple sur un même axe artériel ou sur une bifurcation.

Mal-apposition des endoprothèses à libération de sirolimus

L'échographie endocoronaire pratiquée, à 7 mois, auprès de certains patients de l'étude RAVEL, révèle que dans le groupe sirolimus le phénomène de non-apposition des mailles du stent à la paroi artérielle est plus fréquent que dans le groupe stent inactif [62]. En l'absence de données échographiques initiales, l'interprétation de ce phénomène est difficile et hypothétique. Ce fait connu avec la brachythérapie et considéré comme facteur de thrombose tardive ne semble pas ici associé à la survenue d'événements cliniques tardifs. Les hypothèses conduisent à évoquer dans la genèse de ces « trous noirs » soit un effet direct du médicament sur un remodelage artériel positif, soit une action pharmacotoxique entraînant des plages de nécrose, soit un défaut de colonisation des zones initialement mal-apposées, soit enfin la présence initiale de thrombus secondairement lysés. Cela se reflète également dans la présence d'une perte tardive négative du diamètre luminal minimal angiographique chez au moins 40 % des patients du groupe sirolimus de RAVEL. L'étude échographique de SIRIUS apporte un nouvel éclairage : en effet, les mal-appositions précoces, corrigées ou non, sont aussi fréquentes dans les 2 groupes mais seules les mal-appositions secondairement acquises observées sont significativement présentes dans le groupe sirolimus, ce qui plaide pour un effet sur le remodelage ou une action nécrotique. L'impact clinique à long terme de cet effet est inconnu et, pour l'instant à moyen terme, demeure inexistant.

Validité du comparateur utilisé dans les groupes contrôlés

Les performances de l'endoprothèse Bx Velocity se sont avérées inférieures à celles du stent de référence (Multilink, Guidant, Minneapolis, USA) dans l'essai ISAR-STERO [68]. Les données récentes de l'étude TRENDS [53] montrent également qu'une endoprothèse classique induit des taux de resténose et de réintervention beaucoup plus faibles que ceux publiés dans les lésions simples de RAVEL [53]. Les données de l'étude PRESTO [59] montrent, chez des patients non sélectionnés, un taux de réintervention (15 %) plus bas que dans le groupe contrôle de SIRIUS. Enfin, tous les groupes contrôlés des études évaluant le paclitaxel ont des taux de resténose plus faible que dans les groupes comparateurs des études utilisant le sirolimus. Une surestimation du bénéfice du stent actif sirolimus est donc probable en raison des résultats cliniques propres au comparateur choisi.

Indications fondées de l'endoprothèse à libération de sirolimus

Ce choix est logiquement basé sur les aspects positifs, issus notamment des études RAVEL et SIRIUS, tenant compte de la spectaculaire réduction du taux des réinterventions après angioplastie coronaire, et les aspects non éclaircis déjà détaillés. L'impact économique ne peut être exclu de ces choix et il repose

essentiellement sur l'étude coût/efficacité issue de RAVEL. On pourrait, au nom de la médecine basée sur les preuves, affirmer que l'usage de cet outil est indiqué dans les critères d'inclusion de RAVEL et SIRIUS et contre-indiqué dans les critères d'exclusion de ces études. Cependant, la discussion des indications ne peut être découplée de l'étendue du bénéfice clinique en termes de diminution de revascularisation, dont l'impact est majeur dans les sous-groupes à risque de resténose, confrontée à l'importance du surcoût d'utilisation. Il apparaît donc plus efficace de réserver initialement, eu égard aux moyens à disposition des centres de cardiologie interventionnelle quel que soit leur mode d'exercice, l'usage de ce type de produit de santé aux sous-groupes à risque ayant fait la preuve d'une plus grande efficacité (tableau VI). Cette approche qui relève d'une logique collective, à l'échelle d'un centre de cardiologie interventionnelle, d'une région ou d'un pays, peut néanmoins être remise en cause à l'échelon individuel après une discussion au cas par cas de l'ensemble des conditions qui interfèrent dans le choix de la stratégie thérapeutique. La sélection de ces indications privilégiées se fait par ailleurs dans le cadre strict du respect du marquage CE.

TABLEAU VI – SOUS-GROUPES À RISQUE DE SIRIUS

Sous-groupes SIRIUS (taux de revascularisation secondaire)	Groupe contrôle (%)	Groupe sirolimus (%)
IVA	19,7	5,1
Tercile inférieur en diamètre (2,3 mm)	20,6	7,3
Tercile médian (2,8 mm)	18,3	3,2
Tercile supérieur (3,3 mm)	12	1,8

Premier sous-groupe à risque : les diabétiques. L'étude angiographique à 6 mois met en évidence un bénéfice indiscutable qui se traduit également en termes de réinterventions et de resténoses (68 % de réduction du risque de resténose dans SIRIUS, absence de resténose dans le sous-groupe diabétique de RAVEL) [69].

Deuxième sous-groupe à risque : les petits vaisseaux. Dans ce sous-groupe [70], l'implantation d'un stent actif montre un bénéfice angiographique indiscutable (82 % de réduction du risque dans SIRIUS). Cependant, tant dans le groupe sirolimus que dans le groupe contrôle, il existe un surdimensionnement important de l'endoprothèse ayant pu favoriser le phénomène de resténose dans le groupe contrôle, et donc surestimer le bénéfice notamment dans les artères de moins de 2,5 mm. Ce diamètre étant également la valeur seuil d'inclusion dans les études, il est logique de ne retenir l'indication qu'entre 2,5 et 3 mm de diamètre.

Troisième sous-groupe à risque : les lésions longues. Les résultats de SIRIUS sont également positifs dans les lésions de plus de 15 mm de long. Cependant, les critères d'inclusion de cette étude n'ont pas été

respectés puisque la longueur moyenne de la lésion est de 14 mm. Il faut noter qu'il existe peu de données spécifiques sur la sécurité d'implantation de plusieurs stents dans une même artère, en particulier au niveau d'une même lésion.

Quatrième sous-groupe à risque : les sténoses de l'IVA proximale non ostiale qui ont été incluses dans RAVEL puis dans SIRIUS témoignent d'un bénéfice indiscutable (réduction du risque de resténose de 76 % dans SIRIUS) dont l'impact clinique pourrait être majeur, eu égard à l'importance vitale du maintien de la perméabilité de ce segment artériel à long terme.

Hors ces situations déjà explorées et en partie validées, il ne semble pas justifié de recommander aujourd'hui l'implantation d'un stent actif dans les autres circonstances, cliniques ou angiographiques, dites à haut risque de resténose selon des définitions éminemment variables et souvent subjectives. En l'absence d'études plus larges et de données sur la sécurité à long terme, il convient, dès aujourd'hui, d'éviter les dérives en respectant les règles de l'efficacité prouvée, de la sécurité assurée, de la sobriété et de l'équité entre les centres à remboursement à l'acte et les centres à dotation globale.

ENDOPROTHÈSES À LIBÉRATION DE PACLITAXEL

Concept

Il s'agit d'une molécule connue, produite par la société canadienne Angiotech et co-distribuée par les laboratoires Cook (Bloomington, Ohio, USA) et Boston Scientific (Minneapolis, Minnesota, USA). Elle est actuellement approuvée et utilisée dans le traitement des cancers de l'ovaire et du sein. Elle est théoriquement cytostatique, agissant après la phase G2 du cycle cellulaire en bloquant la mitose au moment de l'arrangement architectural des microtubules, et anti-inflammatoire. Cette molécule hautement lipophile a été utilisée suivant 2 méthodes : fixation directe sur la surface abluminale des mailles du stent pour Cook et fixation par chargement d'un polymère enrobant l'ensemble des mailles pour Boston Scientific. Les doses et les cinétiques de relargage sont donc différentes pour ces 2 programmes, d'autant que Boston a poursuivi chez l'homme l'étude de 2 cinétiques de relargage l'une « modérée » et l'autre « lente ». Dans tous les cas, des programmes extensifs de validation animale ont été présentés. Le support métallique est l'endoprothèse V-Flex de Cook. Boston Scientific a utilisé successivement le NIRconformer puis l'Express.

Le Taxol, en injection systémique, associe le paclitaxel et un solvant lipidique allergisant (Laboratoires Bristol-Myers-Squibb). Il s'agit donc d'un composé différent du paclitaxel pur qui lui-même diffère également du composé (taxane) utilisé à très forte dose (> 15 fois la dose des systèmes sus-décrits) dans le programme Quanam. Ce dispositif médical, comportant de volumineux anneaux polymériques enrobant le stent, a présenté dans l'étude SCORE des résultats

inquiétants marqués par une augmentation paradoxale des « MACE », essentiellement des infarctus tardifs, alors que l'efficacité en termes de resténose était initialement satisfaisante [71]. L'évaluation de ce dispositif a été arrêtée après le rachat de Quanam par Boston Scientific.

Études cliniques

Programme Cook

Deux études cliniques randomisées [72, 73] ont été publiées sur la base d'études de dose (2 doses pour ASPECT réalisée en Asie et 4 doses croissantes pour ELUTES réalisée en Europe). Ces études ont montré une bonne tolérance des stents actifs avec une réduction de l'hyperplasie intimale qui est linéairement décroissante en fonction de la dose aboutissant à une quasi-disparition de celle-ci pour une dose avoisinant les 3 µg/mm² de maille de stent. Le profil des lésions abordées est surposable à celui de l'étude RAVEL.

Programme Boston

L'étude randomisée pilote TAXUS I a montré une bonne sécurité et une absence de resténose dans une cohorte très limitée. L'étude TAXUS II menée en Europe a comparé un groupe contrôle à 2 cinétiques différentes d'une même dose de paclitaxel [74]. Les résultats de cette étude montrent une réduction hautement significative du taux de resténose angiographique (de 20,2 à 2,3 %) et du taux de réintervention (de 17,7 à 6,2 %). L'amplitude du bénéfice, de l'ordre de 50 à 70 % de réduction, est comparable avec ce qui a déjà été démontré avec les autres programmes. Il n'y a pas de différence notable d'effet entre les 2 cinétiques et ce, bien qu'elles soient radicalement différentes.

Problèmes non résolus

Effets à long terme

Il n'existe pas de données connues au-delà de la première année ni en terme de sécurité ni en terme de maintien d'efficacité. Le suivi à 1 an des études montre la stabilité du résultat à l'exception du groupe haute dose d'ASPECT qui montre une perte du bénéfice clinique et angiographique entre 6 et 12 mois, le taux de réintervention passant de 4,2 à 8,4 %.

Effets de bord et de mal-apposition

Ni l'un ni l'autre ne sont formellement démontrés. En particulier, les données angiographiques et échographiques des études ELUTES et ASPECT [73] ne sont pas en faveur de phénomène de remodelage positif. En particulier, il n'existe pas de perte tardive négative dans le groupe haute dose d'ELUTES. L'étude échographique d'ASPECT ne montre pas de mal-apposition mais le sous-groupe échographique de TAXUS II montre une augmentation significative des mal-appositions secondaires. L'effet du paclitaxel sur le remodelage artériel est donc encore controversé.

L'étude TAXUS II ne retrouve pas d'effet de bord. L'analyse échographique d'ASPECT plaide contre l'effet de bord avec même une possible réduction de l'hyperplasie sur les marges du stent qui pourrait traduire une diffusion longitudinale du paclitaxel.

Effets de réduction de l'hyperplasie

Même s'ils sont significatifs dans toutes les études, ils sont jusqu'à ce jour moins marqués qu'avec l'endoprothèse Cypher qui s'accompagne le plus souvent d'une absence quasi totale de prolifération intimale. En effet, une perte tardive de 0,1 à 0,3 mm, en valeur absolue, est notée dans les études angiographiques. Les effets cliniques du maintien d'un degré minime d'hyperplasie sont actuellement inconnus : un rôle bénéfique *via* une meilleure couverture des mailles et une recolonisation des espaces de mal-apposition n'est qu'une hypothèse. *A contrario*, cette réduction moins bonne de la prolifération ne semble pas associée à un effet clinique ou angiographique moindre : à ce titre, on note un degré de sténose résiduelle au contrôle angiographique comparable dans RAVEL, ELUTES et TAXUS I.

Rôle du polymère

L'absence de différence nette entre les résultats initiaux des programmes Cook (sans polymère) et Boston scientific (avec polymère) ne permet pas de trancher entre ces 2 approches. Le polymère fournit théoriquement un meilleur contrôle de la cinétique de largage alors que l'absence de polymère non résorbable évite l'effet inflammatoire potentiel de celui-ci.

Indications potentielles

Les différents programmes évoqués partagent les mêmes limitations que le Cypher avec l'étude RAVEL concernant la sélection des patients et des lésions. Les seuls sous-groupes à risque étudiés sont les diabétiques et les petits vaisseaux. L'étude TAXUS II, par ses études de sous-groupe, confirme les données antérieures d'ELUTES et ASPECT (tableau VII) et permet de retenir 2 sous-groupes à haut risque : les patients diabétiques et les lésions courtes sur une artère de 2,5 à 3 mm.

L'état actuel des connaissances ne permet pas d'aller au-delà en termes de suggestions d'utilisation dans des sous-groupes à risque. Les raisons de cette

TABLEAU VII – RÉSULTATS DES SOUS-GROUPES DE L'ÉTUDE TAXUS II

Sous-groupes TAXUS II (resténose binaire)	Groupe contrôle (%)	Groupe paclitaxel (%)
Vaisseau < 2,5 mm	32,4	9,1
2,5 < vaisseau < 3 mm	19	2,5
Vaisseau > 3 mm	14,3	8,6
Diabétiques	20,5	8,3

sélection sont communes avec le stent à libération de sirolimus et s'intègre dans une vision collective. Cela n'exclut pas l'usage ponctuel, après confrontation de l'ensemble des données, dans des sous-groupes à plus faible risque, sous réserve de rester dans le cadre du marquage CE.

LES AUTRES ENDOPROTHÈSES ACTIVES

À court ou moyen terme, les résultats d'approches non cytotatiques viendront compléter la panoplie des immunosuppresseurs et des antimitotiques en cours d'évaluation clinique. L'approche antimigratoire utilisant une antimétalloprotéinase n'a pas montré de supériorité évidente sur un stent classique dans l'étude BRILLANT I [75]. Le stent à libération de dexaméthasone (Abbott vascular devices, Chicago, Illinois, USA) a d'ores et déjà été évalué dans le registre STRIDE [76]. L'avantage majeur est le long passé de ce médicament, y compris en usage local dans le système vasculaire, qui a montré sa sécurité d'emploi. Les résultats initiaux montrent une faible perte tardive, en particulier dans l'angor instable. Les résultats actuels sont insuffisants pour savoir si cet outil viendra se placer à mi-chemin entre les stents métalliques et les stents actifs sus-décrits. Une problématique proche pourrait être discutée pour le stent habillé de 17- β -œstradiol (Abbott vascular devices, Chicago, Illinois, USA) [77].

La créativité de la recherche fondamentale et clinique autour du stent actif expose cette revue au risque d'obsolescence partielle. Ces suggestions sur l'utilisation routinière des endoprothèses passives et actives tiennent compte de l'état des connaissances arrêté au 1^{er} janvier 2003 et seront donc nécessairement à réactualiser tant sur le développement de nouvelles plateformes, de nouveaux médicaments que sur la validation de nouvelles indications des stents actifs.

MOTS CLÉS : endoprothèse, restéose, angioplastie coronaire.

Références

1. **Cutlip DE, Baim SB, Ho KK et al.** Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001 ; 103 : 1967-71.
2. **Colombo A, Hall P, Nakamura S et al.** Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995 ; 91 : 1676-88.
3. **Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F et al.** A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 489-95.
4. **Fishman DL, Leon MB, Baim DS et al.** A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 496-501.
5. **Schunkert H, Harrell L, Palacios IF.** Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34 : 40-8.
6. **Foley DP, Melkert R, Serruys PW.** Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. *Circulation* 1994 ; 90 : 1239-51.
7. **Kimball PB, Cohen EA, Adelman AG et al.** Influence of stenotic lesion morphology on immediate and long-term (6 months) angiographic outcome: comparative analysis of directional coronary atherectomy versus standard balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 543-51.
8. **Chan C, Tan AT, Koh TH et al.** Intracoronary stenting in the treatment of acute or threatened closure in angiographically small coronary arteries (< 3.0 mm) complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1995 ; 75 : 23-5.
9. **Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schömig A.** Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998 ; 98 : 1875-80.
10. **Salvage MP, Fischman DL, Rake R et al.** Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31 : 307-11.
11. **Koning R, Chan C, Eltchaninoff H et al.** Primary stenting of de novo lesions in small coronary arteries: a prospective, pilot study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998 ; 45 : 235-8.
12. **Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J et al.** A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. ISAR-SMART Study Investigators. *Intracoronary stenting or angioplasty for restenosis reduction in small arteries.* *Circulation* 2000 ; 102 : 2593-8.
13. **Park SW, Lee CW, Hong MK et al.** Randomized comparison of coronary stenting with optimal balloon angioplasty for treatment of lesions in small coronary arteries. *Eur Heart J* 2000 ; 21 : 1785-9.
14. **Koning R, Eltchaninoff H, Commeau P et al.** Stent placement compared with balloon angioplasty for small coronary arteries: in-hospital and 6-month clinical and angiographic results. *Circulation* 2001 ; 104 : 1604-8.
15. **Doucet S, Schaliq MJ, Vrolix MCM et al.** Stent placement to prevent restenosis after angioplasty in small coronary arteries. *Circulation* 2001 ; 104 : 2029-33.
16. **Moer R, Myreng Y, Molstad P et al.** Stenting in small coronary arteries (SISCA) trial. A randomized comparison between balloon angioplasty and the heparin-coated beStent. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 38 : 1598-603.
17. **Garcia E, Gomez-Recio M, Moreno R et al.** Stent reduces restenosis in small vessels. Results of the RAP study. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 17A.
18. **Savage MP, Fischman DL, Kada F et al.** A randomized comparison of elective stenting and balloon angioplasty in the treatment of small coronary arteries (abstr). *Circulation* 1999 ; 100 (Suppl. 1) : 1503.
19. **Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J et al.** Comparative analysis of stent placement versus balloon angioplasty in small coronary arteries with long narrowings (the Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries [ISAR-SMART] Trial). *Am J Cardiol* 2002 ; 89 : 58-60.
20. **Briguori C, Nishida T, Adamian M et al.** Coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary artery with complex lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000 ; 50 : 390-7.
21. **Iliadis EA, Zaacks SM, Calvin JE, Allen J, Parrillo JE, Klein LW.** The relative influence of lesion length and other stenosis morphologies on procedural success of coronary intervention. *Angiology*. 2000; 51 : 39-52.
22. **Saucedo JF, Kennard ED, Popma JJ et al.** Importance of lesion length on new device angioplasty of native coronary arteries. NACI Investigators. *New approaches to coronary interventions.* *Catheter Cardiovasc Interv* 2000 ; 50 : 19-25.
23. **Meier B, Gruentzig AR, Hollman J, Ischinger T, Bradford JM.** Does length or eccentricity of coronary stenoses influence the outcome of transluminal dilatation? *Circulation* 1983 ; 67 : 497-9.
24. **Tenaglia AN, Zidar JP, Jackman JD Jr et al.** Treatment of long coronary artery narrowings with long angioplasty balloon catheters. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 1274-7.
25. **Ellis SG, Roubin GS, King SB 3r et al.** Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation* 1988 ; 77 : 372-9.
26. **Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R et al.** Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 647-56.
27. **Brymer JF, Khaja F, Kraft PL.** Angioplasty of long or tandem coronary artery lesions using a new longer balloon dilatation catheter: a comparative study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991 ; 23 : 84-8.
28. **Ghazzal ZMB, Ba'albaki NA et al.** PTCA of lesions longer than 20 mm: initial outcome and restenoses. *Circulation* 1990 ; 82 (suppl) : 509A.
29. **Savas VPS, Williams L et al.** Angioplasty outcome using long balloons in high-risk lesions. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 9 : 34A.
30. **Zidar ATA, Jackman J et al.** Improved acute results for PTCA of long coronary lesions using long angioplasty balloons catheters. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 9 : 34A.
31. **Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schömig A.** Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 1999 ; 83 : 1617-22.
32. **Le Breton H, Bedossa M, Commeau P et al.** Clinical and angiographic results of stenting for long coronary arterial atherosclerotic lesions. *Am J Cardiol* 1998 ; 82 : 1539-43.
33. **Bauters C, Hubert E, Prat A et al.** Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31 : 1291-8.
34. **Colombo A, De Gregorio J, Moussa I et al.** Intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty with provisional spot stenting for treatment of long coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 38 : 1427-33.
35. **Serruys PW, Foley DP, Suttorp MJ et al.** A randomized comparison of the value of additional stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions (ADVANCE) study. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 393-9.
36. **Etave F, Finet G, Boivin M, Boyer JC, Rioufol G, Thollet G.** Mechanical properties of coronary stents determined by using finite element analysis. *J Biomech* 2001 ; 34 : 1065-75.
37. **Nakamura S, Colombo A, Gaglione A et al.** Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation* 1994 ; 89 : 2026-34.
38. **Finet G, Cachard C, Delachartre P, Maurincomme E, Beaune J.** Artifacts in intravascular ultrasound imaging during coronary artery stent implantation. *Ultrasound Med Biol* 1998 ; 24 : 793-802.
39. **Goldberg SL, Di Mario C, Hall P, Colombo A.** Comparison of aggressive versus nonaggressive balloon dilatation for stent deployment on late loss and restenosis in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 1998 ; 81 : 708-12.
40. **Fujise K, Ganim MS, Pathan A et al.** Balloon to artery ratio, not inflation pressure, correlates with adequate Palmaz-Schatz stent deployment: is high pressure inflation necessary? *J Am Coll Cardiol* 1997 ; Abstract 992-19 : 274A.
41. **Mudra H, DiMario C, E Jaegere P et al.** Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001 ; 104 : 1343-9.

Références (suite)

42. **Jeremias A, Gorge G, Konorza T et al.** Stepwise intravascular ultrasound (IVUS) guidance of high-pressure coronary stenting does not result in an improved acute or long-term outcome: a randomized comparison to "final-look" IVUS assessment. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999 ; 46 : 135-41.
43. **Rogers C, Edelman E.** Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995 ; 91 : 2995-3001.
44. **Bramucci E, Angoli L, Merlini PA et al.** Adjunctive stent implantation following directional coronary atherectomy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 1855-60.
45. **Pentousis D, Guérin Y, Funck F et al.** Direct stent implantation without predilatation using the MultiLink stent. *Am J Cardiol* 1998 ; 82 : 1437-40.
46. **Chevalier B, Glatz B, Guyon P et al.** Single-center experience of direct stent implantation in 1000 patients. *Eur Heart J* 1999 ; 20 suppl. P2701 : 504.
47. **Le Breton H, Bosch J, Commeau Ph et al.** Randomized comparison of coronary stenting with and without balloon predilatation in selected patients. *Heart* 2001 ; 86 : 302-8.
48. **Carrié D, Khalife K, Citron B et al.** Comparison of direct coronary stenting with and without balloon predilatation in patients with stable angina pectoris. BET (Benefit Evaluation of Direct Coronary Stenting) Study Group. *Am J Cardiol* 2001 ; 87 : 693-8.
49. **Webb JG, Carere RG, Virmani R et al.** Retrieval and analysis of particulate debris after saphenous vein graft intervention. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34 : 468-75.
50. **Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaud JF, Louvard Y, Dumas P.** A randomized comparison of direct stenting with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 15-21.
51. **Finet G, Weissman NJ, Mintz GS et al.** Comparison of luminal enlargement by direct coronary stenting versus predilatation coronary stenting by three-dimensional volumetric intravascular ultrasound analysis. *Am J Cardiol* 2001 ; 88 : 1179-82.
52. **Finet G, Weissman NJ, Mintz GS et al.** Mechanism of lumen enlargement with direct stenting versus predilatation stenting: influence of remodelling and plaque characteristics assessed by volumetric intracoronary ultrasound. *Heart* 2003 ; 89 : 84-90.
53. **Dawkins KD on behalf of TRENDS investigators.** TRENDS Study, présenté au TCT, Washington DC 2002.
54. **Mehran R, Dangas G, Abizaid AS et al.** Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999 ; 100 : 1872-8.
55. **Eltchaninoff H, Koning R, Tron C, Gupta V, Cribier A.** Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 980-4.
56. **Albiero R.** Rescut trial. Présenté au TCT. Washington 2002.
57. **Vom Dahl J, Dietz, Haager PK et al.** Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002 ; 105 : 583-8.
58. **Grise MA, Massullo V, Jani S et al.** Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2002 ; 105 : 2737-40.
59. **Holmes DR Jr, Savage M, Lablanche JM et al.** Results of Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002 ; 106 : 1243-50.
60. **Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC et al.** Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001 ; 104 : 2007-11.
61. **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 : 1773-80.
62. **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 : 798-803.
63. **Leon M, Moses J.** Sirius. Présenté au TCT. Washington 2002.
64. **Degertekin M, Serruys PW, Foley DP et al.** Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002 ; 106 : 1610-3.
65. **Ruygrok PN, Melkert R, Morel MA et al.** Does angiography six months after coronary intervention influence management and outcome? Benestent II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34 : 1507-11.
66. **Van Hout BA, Lindeboom WK, Morice MC et al.** Cost-effectiveness of the sirolimus eluting BX Velocity stent: one year results. *Eur Heart J* 2002 ; 4 (suppl. abstract) : 691.
67. **Fitzgerald PS.** IVUS sub-study. Présenté au TCT. Washington, 2002.
68. **Hausleiter J, Kastrati A, Mehili J et al.** Lesion complexity makes differences in stent performance evident: lessons from the randomized ISAR-STEREO trial. *Eur Heart J* 2002 ; 4 (suppl. abstract) : 307.
69. **Regar E, Morice MC, Sousa JE et al.** Can sirolimus eluting stents prevent restenosis in diabetic patients? A subanalysis of the randomized multicenter RAVEL trial. *Eur Heart J* 2002 ; 4 (suppl. abstract) : 142.
70. **Regar E, Serruys PW, Bode C et al.** Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation* 2002 ; 106 : 1949-56.
71. **Grube E, Hauptmann K, Colombo A et al.** SCORE trial interim safety results: despite efficacy, late stent thrombosis with the QuadaDS-QP2 stent. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : (Suppl A) 38A.
72. **Chevalier B, De Scheerder I, Gerschlick A et al.** Effects on restenosis with a paclitaxel eluting stent: factors associated with inhibition of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : (Suppl A) 59A.
73. **Myeong Ki Hong, Mintz G, Park SW et al.** Paclitaxel coating reduces in stent restenosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : (Suppl A) 38A.
74. **Colombo A.** Taxus II moderate and slow release. Présenté au TCT. Washington 2002.
75. **Chevalier B, De Scheerder I on behalf of BRILLANT investigators.** First in man safety study of batimastat stent : effect on restenosis. *Circulation* 2002 ; 106 : (suppl) II - 520.
76. **Sousa JE, Abizaid A, Abizaid SA et al.** First clinical experience with 17 beta-oestradiol eluting biodivisiomatrix LO stent to prevent restenosis in de novo coronary artery. *Circulation* 2002 ; 106 (suppl) II - 393.
77. **Xiaoshun L, Yuanming H, De Scheerder I.** Study of restenosis with the Biodivisio dexamethasone eluting stent (STRIDE): a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : (Suppl A) 15A.