Stents coronaires

30 ans de progrès médical

Johanne Silvain¹, Guillaume Cayla^{1,2},
Jean-Philippe Collet¹, Catherine Fargeot³,
Gilles Montalescot¹

► Les révolutions successives ont marqué l'histoire de la cardiologie interventionnelle. La première fut l'introduction de l'angioplastie percutanée par ballonnet, utilisée en alternative à la chirurgie pour la revascularisation coronaire, suivie de l'invention des premiers *stents* métalliques nus (*bare metal stent* ou BMS) et leur amélioration en *stents* dits actifs à élution de médicaments (*drug-eluting stent* ou DES), réduisant drastiquement le taux de re-sténoses observé avec les BMS. L'amélioration des plates-formes et des polymères des *stents* (biocompatibles ou résorbables) a permis de réduire le taux de thromboses tardives de *stent* à des niveaux extrêmement bas. Le développement de *stents* auto-expansibles est actuellement proposé pour lutter contre le problème de mauvaise apposition tardive aux parois du vaisseau dans l'infarctus du myocarde. Enfin, les nouveaux *stents* intégralement biorésorbables, pouvant être combinés à des molécules actives antiprolifératives, deviendront très probablement les *stents* de choix pour la revascularisation coronaire dans un futur proche. ◀

¹ Institut de cardiologie, ACTION group (www.action-coeur.org), Inserm CMR937, hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP), université Paris 6, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France ;

² Service de cardiologie, université Montpellier 1, hôpital universitaire Carémieu, Nîmes, France ;

³ Service pharmacie UFDSM, hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP), Paris, France.
gilles.montalescot@psl.aphp.fr

été reconnue par le magazine anglais *Intellectual property international magazine* comme l'une des dix inventions qui ont changé le monde lors du siècle dernier. La troisième révolution a été l'arrivée, en 2002, du *stent* dit actif ou à élution de médicaments (DES ou *drug-eluting stent*), développé avec succès par les laboratoires Johnson & Johnson, pour réduire le risque de re-sténose observé avec les BMS. Ce risque obligeait à une ré-intervention dans 10 à 20 % des cas et, parfois, conduisait à proposer une revascularisation chirurgicale en cas de re-sténose diffuse ou itérative. Le principe du *stent* actif à élution de médicament antiprolifératif incorporé au sein d'un polymère le recouvrant a entraîné, de manière parallèle, une augmentation des thromboses tardives de *stent*, observées avec la première génération de DES, et attribuées à un retard ou à un défaut d'endothélisation du *stent*. L'amélioration des plates-formes des DES de nouvelle génération a permis de réduire ce taux de thrombose de *stent* au même niveau que celui du BMS. La diminution de la taille des mailles, et le caractère biocompatible ou résorbable des polymères les recouvrant ont permis de réduire le taux de thromboses tardives de *stent* à moins de 1 %. L'utilisation de *stents* auto-expansibles est actuellement proposée pour éviter la mal-apposition tardive dans l'infarctus du myocarde². La dernière révolution est le *stent* biorésorbable, qui peut être combiné à des molécules antiprolifératives. Ce concept, encore au stade de validation chez l'homme, va possiblement devenir un standard pour la revascularisation coronaire. Ces *stents* ont le potentiel théorique de permettre la réduction de la durée de la bithérapie anti-agrégante plaquettaire³ et, donc, des complications hémorragiques potentielles

L'angioplastie percutanée par ballonnet gonflable pour le traitement de la maladie coronaire, développée par Andreas Gruntzig en 1977, a constitué une avancée considérable dans le domaine de la médecine cardiovasculaire. Elle peut être considérée comme la première révolution de la cardiologie interventionnelle. La deuxième révolution a été la création du *stent* par le Dr Julio Palmaz, qui en a déposé le brevet en 1985, suivie d'une première française, l'implantation du premier *stent* métallique nu (BMS ou *bare metal stent*) en 1986 par le Pr Jacques Puel. Le *stent* a permis de pallier les écueils de la dilatation au ballon et, en particulier, la dissection, le retour élastique (*elastic recoil*¹) et la ré-occlusion des vaisseaux traités. L'invention du *stent* a

¹ Le retour élastique (*elastic recoil*) désigne le fait qu'après le retrait du ballon la sténose a tendance à se reformer.

² On appelle mal-apposition le fait que le *stent* n'est pas parfaitement apposé aux parois du vaisseau, laissant un espace.

³ Association de 2 antiagrégants plaquettaires : acide acétylsalicylique + thiényopyridine (Clopidogrel, par exemple).

Figure 1. Nombre de publications scientifiques annuelles indexées sur PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) pour les recherches « coronary bypass » en bleu et « coronary stenting » en rouge.

liées à son utilisation, mais aussi la réduction du risque de thrombose tardive de *stent*. Le développement rapide de cette technique relativement jeune, en comparaison à la chirurgie coronaire, comme l'atteste le nombre de publications indexées sur PubMed (Figure 1), en a fait la technique de première intention dans la plupart des situations cliniques. Elle fait jeu égal avec la chirurgie coronaire pour les patients les plus graves et les lésions les plus sévères.

Les stents actifs ou *drug eluting stent* (DES) : architecture du *stent* de référence actuel

Un *stent* actif est constitué de trois éléments (Figure 2) :

1. une structure métallique (la plate-forme), constituée en général d'un alliage souple d'architecture variable permettant de déployer des forces radiales importantes ;
2. un polymère recouvrant la surface du *stent*, constitué de loges sur la face abluminale (en général) qui permettent de contenir un principe actif ;
3. un principe actif, constitué en général d'une molécule antiproliférative, mais aussi d'anticorps ou d'une combinaison de molécules.

La plate-forme

La plate-forme des *stents* actuellement utilisés peut avoir l'architecture d'une structure modulaire ou tubulaire. Elle est composée d'acier, d'association de chrome, de cobalt ou d'alliage de cobalt ou encore de platine. D'importantes améliorations des plates-formes utilisées ont été réalisées par les différentes firmes (Figure 3), avec notamment une réduction de l'épaisseur des mailles des *stents* (ou *struts*), passant de 140 μm à 80 μm , ce qui permet une meilleure

délivrance et améliore ainsi l'accès à des lésions distales et tortueuses. Les études expérimentales ont également démontré une moindre thrombogénicité des mailles fines en comparaison avec les mailles épaisses.

Les polymères

Les polymères recouvrent la plate-forme du *stent* et permettent de délivrer, habituellement pendant les deux mois suivant l'implantation, un principe actif dans la paroi artérielle. De très nombreux polymères sont utilisés (phosphorylcholine, copolymère fluoré, acide polylactique, etc.) ; certains d'entre eux, comme l'acide polylactique, sont biodégradables.

Les principes actifs

La spécificité des DES est d'avoir un principe actif incorporé à leur structure, les distinguant des BMS. La re-sténose intra-*stent* est le résultat de la prolifération et de la migration de cellules musculaires lisses, et est directement liée à l'implantation du *stent*. La physiopathologie de la re-sténose est expliquée par l'interaction complexe entre des éléments cellulaires et acellulaires de la paroi artérielle et le sang. Il est désormais démontré que des molécules antiprolifératives et anti-inflammatoires, intégrées à des couches de polymères qui diffusent lentement, induisent une diminution de cette formation néo-intimale. Les deux premières molécules antiprolifératives utilisées chez l'homme ont été le paclitaxel et le sirolimus. Le paclitaxel, un diterpène naturel (provenant de certaines espèces d'if, *Taxus brevifolia* ou *Taxus baccata*) ou semi-synthétique, est un poison du fuseau capable de bloquer la division cellulaire en inhibant la dépolarisation des microtubules. Il était initialement utilisé comme agent chimiothérapique, et est toujours utilisé dans les cancers du poumon, du sein et de l'ovaire. Le sirolimus (anciennement rapamycine) est un antibiotique de la classe des macrolides initialement développé pour son action immunosuppressive lors des transplantations rénales. Il associe une action cytostatique (blocage du cycle cellulaire en phase G1 via le récepteur mTOR [*mammalian target of rapamycin*]) et anti-inflammatoire. Les résultats des deux études *princeps* respectives ont été remarquables en termes de taux de re-sténose avec 0 % à six mois dans les deux études (RAVEL [1] pour le CYPHER™, le premier DES au sirolimus ; TAXUS IV [2] pour le TAXUS LIBERTÉ™, le premier DES au paclitaxel). Pour autant, les résultats de la méta-analyse la plus large dans le domaine [3], portant sur 18 023 patients issus de 38 études sur les *stents* actifs, avec un suivi de quatre ans, ont montré une diminution de 70 % (*p*

Figure 2. Un stent actif vu au microscope électronique à balayage à différents grossissements.

< 0,0001) du taux de revascularisation du vaisseau cible (TLR) pour le stent au sirolimus, et de 58 % ($p < 0,0001$) pour le stent au paclitaxel. Ainsi, par la suite, de nouvelles molécules ont été développées, principalement dérivées du sirolimus qui semble garder l'avantage en termes de réduction de re-sténose. Ces nouvelles molécules sont : le zotarolimus, un analogue semi-synthétique de la rapamycine, dont l'action antiproliférative est très proche de celle du sirolimus, qui bloque aussi le récepteur mTOR et entraîne une inhibition cellulaire en phase G1 ; l'everolimus, un antibiotique de la classe des macrolides, également très proche du sirolimus, lui aussi utilisé comme agent anticancéreux dans le cancer du rein, du sein et les tumeurs neuro-endocrines du pancréas ; et le biolimus A9, aussi dérivé du sirolimus, mais dont les caractéristiques de lipophilie importante lui permettent d'être plus rapidement absorbé par la paroi artérielle.

Limites des stents de première génération

Les premiers stents actifs ont été reçus avec beaucoup d'enthousiasme et, rapidement, leur taux d'utilisation a atteint 50 à 60 % des stents implantés en France. Néanmoins, peu de temps après leur mise sur le marché, des rapports alarmants – issus d'analyses des registres hollandais, suédois et japonais – faisaient état d'une augmentation potentielle de la mortalité, ainsi que du taux de thromboses rapides et tardives constatée avec le stent CYPHER SELECT™. Ces analyses retrouvaient un taux annuel de thromboses très tardives entre 0,36 % et 0,6 % par an, persistant même au-delà de la cinquième année [4, 5]. De plus, des études autopsiques ont montré qu'à 40 mois, 45 % des struts des stents actifs de première génération n'étaient pas correctement ré-endothélialisés, favorisant ainsi les thromboses tardives de stent [6] (Figure 4 A-B).

La deuxième limite des stents expansibles sur ballonnet est leur limite d'adaptation au diamètre de l'artère coronaire, sujette à des phases de vasoconstriction et de vasodilatation selon les situations cliniques. Ainsi, lors d'un infarctus du myocarde, la présence de thrombus et la survenue d'une vasoconstriction sont des phénomènes transitoires qui peuvent exposer à l'existence d'une mal-apposition tardive une fois que le thrombus a été résorbé et que l'artère a récupéré son calibre originel. Ce phénomène de mal-apposition est considéré comme un facteur de thrombose de stent [7] (Figure 4C).

Avantages des stents de nouvelles générations

Les améliorations des plates-formes des polymères et des principes actifs

Les nouvelles générations de stents actifs (de deuxième, troisième voire quatrième génération) présentent des améliorations sur les trois composants du stent. Les nouvelles plates-formes ont produit des stents plus flexibles dont l'épaisseur des mailles est plus fine. Les modélisations informatiques ont suggéré que l'utilisation de mailles fines s'accompagnerait d'une réduction des turbulences de flux pouvant être à l'origine des phénomènes thrombotiques. Cette moindre thrombogénicité des mailles fines comparée aux mailles épaisses a par la suite été confirmée expérimentalement chez l'animal [8], puis chez l'homme avec un impact majeur de l'épaisseur de la maille du stent sur le risque de thrombose. Néanmoins, l'impact de l'épaisseur de la maille du stent sur le risque de thrombose n'est pas universellement retrouvé, notamment dans les études COMPARE-2 et SORT-OUT VI présentées au congrès *Transcatheter cardiovascular therapeutics* (TCT) en novembre 2013.

D'importants progrès ont été aussi réalisés au niveau des polymères avec l'utilisation de polymères biocompatibles dont l'épaisseur a été réduite de 6 à 8 μm sur certains stents. Certaines endoprothèses, comme les stents BIOMATRIX™ ou NOBORI™, utilisent des polymères biodégradables en 6 à 9 mois, à base d'acide polylactique (PLLA pour acide lactique poly-D, L) ou d'acide polylactique coglycoside (PLGA) pour le stent SYNERGY™. Enfin, en termes de principes actifs, le sirolimus initialement utilisé a laissé place à ses dérivés (everolimus, zotarolimus) (Tableau I).

De très nombreuses études (Tableau II) ont comparé les stents de nouvelle génération aux stents actifs de première génération. Une récente méta-analyse [9] a comparé les stents actifs à l'everolimus aux stents actifs sans everolimus (essentiellement de première génération) ; elle

	Principe actif	Polymère biodégradable	Plate-forme
BMS			
TITAN	Non	Non	Acier inox 316 L
DRIVER - INTEGRITY	Non	Non	Alliage cobalt-chrome
MULTI-LINK	Non	Non	Alliage cobalt-chrome
1^{re} génération DES			
CYPHER	Sirolimus	Non	Acier inox 316 L
TAXUS EXPRESS/LIBERTE	Paclitaxel	Non	Acier inox 316 L
2^e génération DES			
ENDEAVOR	Zotarolimus	Non	Alliage cobalt-chrome
RESOLUTE	Zotarolimus	Non	Alliage cobalt-chrome
XIENCE V/PRIME	Everolimus	Non	Alliage cobalt-chrome
3^e et 4^e génération DES			
PROMUS ELEMENT	Everolimus	Non	Alliage platine-chrome
SYNERGY	Everolimus	Oui	Alliage platine-chrome
NOBORI	Biolimus A9	Oui	Acier inox 316 L
BIOMATRIX FLEX	Biolimus A9	Oui	Acier inox 316 L
COMBO	Sirolimus + anticorps anti-CD34	Oui	Acier inox 316 L
1^{re} génération BDS			
IGAKI-TAMAI	Non	Oui	Biorésorbable (PLLA)
REVA	Non	Oui (radio-opaque)	Biorésorbable (AA L-tyrosine)
ART	Non	Oui	Biorésorbable (PLLA)
2^e génération BDES			
BVS	Everolimus	Oui	Biorésorbable (PLLA)
AMS-3	Sirolimus	Oui	Biorésorbable (magnésium)
DREAMS	Paclitaxel	Oui	Biorésorbable (magnésium)
IDEAL (2.0)	Sirolimus	Oui	Biorésorbable (poly[anhydride-ester])
RESOLVE	Sirolimus	Oui (radio-opaque)	Biorésorbable (PLLA)
BIOMINE	Sirolimus	Oui	Biorésorbable (PLLA + PLGA)

Tableau I. Principaux constituants des différents stents. BMS : bare metal stent ; DES : drug-eluting stent ; BDS : biodegradable stents ; BDES : biodegradable eluting stents.

a porté sur 17 101 patients et 13 essais randomisés. Cette étude a confirmé, d'une part, une diminution du taux de revascularisation du vaisseau cible de 33 % ($p = 0,001$) et, d'autre part, une meilleure sécurité avec une réduction de 45 % du risque relatif de thrombose de *stent* ($p = 0,004$). Une autre méta-analyse, publiée en 2012, a comparé les *stents* actifs aux *stents* nus, mais aussi les *stents* actifs entre eux [10] ; elle a porté sur 76 essais et 117 762 patients. Elle a retrouvé une nette supériorité des *stents* actifs par rapport aux *stents* nus, pour réduire le risque de revascularisation du vaisseau cible. Elle a montré un avantage en termes d'efficacité en faveur des *stents* au sirolimus, à l'everolimus et au zotarolimus, alors qu'en termes de sécurité (risque de thrombose de *stent*), les *stents* à l'everolimus semblaient les plus sûrs. Les *stents* au biolimus (BIOMATRIX™) ont été comparés aux *stents* au sirolimus (CYPHER SELECT™) dans une étude de non-infériorité portant sur 1 707 patients [11]. Les résultats à quatre ans de cette étude ont montré une non-infériorité atteinte, et même une supériorité, sur les critères décès cardiovasculaire, infarctus et revascularisation du vaisseau cible par rapport aux *stents* au sirolimus ; 18,7 % biolimus *versus* 22,6 % sirolimus, p pour non-infériorité $< 0,0001$, p pour supériorité $= 0,05$ [12]. Il a été observé une réduction de 38 % du risque relatif de thrombose tardive de *stent* ($p = 0,09$) avec une réduction des thromboses très tardives (> 1 an) entre la première et la quatrième année ($p = 0,004$). Les résultats des différentes études avec les *stents* au polymère biodégradable sont en faveur d'une réduction des thromboses de *stent* en comparaison avec les *stents* au sirolimus.

Les stents entièrement résorbables

Les *stents* entièrement biorésorbables offrent plusieurs avantages potentiels sur les BMS ou DES, y compris

Figure 3. Améliorations techniques des stents actifs entre la première et la dernière génération.

[13]. Le stent *Bioresorbable vascular scaffold* (BVS™ ou ABSORB™) est recouvert d'une couche d'everolimus intégrée à une matrice de PLLA dont la diffusion se fait dans les premiers mois, la résorption complète du polymère se faisant en 24 mois. Les premières études cliniques avec le BVS de première génération étaient encourageantes, avec cependant une perte du diamètre intraluminal (*late loss*) plutôt élevée [14]. Le BVS de deuxième génération (Revision 1.1) a permis d'obtenir une meilleure force radiale et un meilleur *late loss* [15]. Le stent métallique AMS-1 (*absorbable metallic stent*) est composé de 93 % de magnésium et de 7 % de

les nouveaux DES avec polymère dégradable. La disparition du stent limiterait la durée de libération de substances actives pour éliminer les défauts d'endothélialisation des mailles ou la persistance du polymère, qui sont autant de facteurs de risque de thrombose de stent, limitant ainsi la durée d'une double thérapie anti-agrégante plaquettaire et les complications hémorragiques qui lui sont associées. La disparition du matériel métallique est supposée restituer les propriétés vasomotrices de la paroi artérielle et la capacité du vaisseau à s'adapter aux contraintes de cisaillement. Enfin, la résorption complète de la prothèse permettrait, une fois le stent résorbé, de récupérer un accès aux branches collatérales et d'envisager tout type de revascularisation future (chirurgicale ou instrumentale) sans limitation. Néanmoins, La conception de telles endoprothèses se heurte à trois obstacles potentiels : l'absence de radio-opacité qui nécessite le recours à des marqueurs radio-opaques, une force radiale réduite comparée aux stents métalliques entraînant la conception de mailles plus épaisses, et enfin une capacité de déformation limitée.

Les stents biorésorbables utilisent, soit des polymères comme l'acide polylactique (PLLA) ou l'anhydride d'acide salicylique et d'acide adipique, soit des alliages métalliques à base de magnésium (*stent DREAMS™*). Le polymère le plus largement utilisé actuellement est le PLLA. Le LLA est un acide qui est produit naturellement dans le corps humain et le PLLA est métabolisé en approximativement 12 à 18 mois avec libération de dioxyde de carbone et d'eau. Le premier stent biorésorbable en PLLA implanté chez l'homme a été le stent japonais IGAKI-TAMA™, dont le suivi clinique à près de 10 ans dans une petite série de patients ($n = 50$) a été récemment publié. L'étude montre des résultats cliniques satisfaisants, comparables au stent nu, mais dont le principal écueil était la longueur du temps de résorption, proche de trois ans

métaux rares. Les travaux expérimentaux ont montré une dégradation complète du magnésium en sels non organiques sur une période de deux mois [16]. Deux évolutions techniques de ce stent ont été réalisées afin, d'une part, d'améliorer la force radiale et, d'autre part, d'y incorporer une matrice biorésorbable permettant la libération de substance active dans la paroi (AMS-2 puis AMS-3). Les études cliniques évaluant son efficacité et sa sécurité d'emploi sont en cours. La société française ART développe un stent biorésorbable en polymère d'acide lactique dont la dégradation débute vers trois mois [17, 18]. Après le premier patient implanté en 2012, une étude clinique sur des lésions *de novo* est prévue en 2013.

Le stent IDEAL™ est unique dans le sens où le polymère qui le compose est un poly(anhydride-ester) composé d'un trimère de deux molécules d'acide salicylique reliées par un acide gras, et d'un enrobage en sirolimus permettant d'obtenir des effets antiprolifératifs et anti-inflammatoires. Lors de l'implantation, ce stent a une résistance radiale significativement plus élevée que celle du stent CYPHER™ en raison de sa structure presque cylindrique (la surface de l'artère occupée par le stent est de 65 %), mais avec une dégradation en 50 jours environ ; la résistance radiale est équivalente à celle de CYPHER™. La dégradation complète est observée en 12-15 mois. La première étude montrant de bons résultats a démontré que l'hyperplasie néo-intimale n'a pas été suffisamment supprimée [19]. Une seconde

Principe actif	Études	Nombre de patients	Comparaison	Type d'étude
Everolimus	SPIRIT II	300	XIENCE V : TAXUS	Supériorité
	SPIRIT III	1 002	XIENCE V : TAXUS EXPRESS	Supériorité
	SPIRIT IV	3 690	XIENCE V : TAXUS EXPRESS	Supériorité
	COMPARE	1 800	XIENCE V : TAXUS LIBERTE	Supériorité
	PLATINIUM	1 530	PROMUS/XIENCE V : PROMUS ELEMENT	Non-infériorité
	SORTOUT IV	2 774	XIENCE V/PROMUS : CYPER SELECT	Non-infériorité
Zotarolimus	ENDEAVOR III	436	ENDEAVOR : CYPHER	Supériorité
	ENDEAVOR IV	1 548	ENDEAVOR : TAXUS	Supériorité
	ZEST	2 645	ENDEAVOR : TAXUS/CYPHER	Non-infériorité/supériorité
	PROTECT	8 800	ENDEAVOR : CYPHER	Supériorité
	SORTOUT III	2 323	ENDEAVOR : CYPHER	Supériorité
	RESOLUTE	2 292	RESOLUTE : XIENCE V	Non-infériorité
	TWENTE	1 391	RESOLUTE : XIENCE V	Non-infériorité
Biolimus	LEADERS	1 707	BIOMATRIX : CYPHER SELECT	Non-infériorité
	NOBORI 1	243	NOBORI : TAXUS LIBERTE	Supériorité
	COMPARE II	2 707	NOBORI : XIENCE V PROMUS	Non-infériorité

Tableau II. Principales études publiées comparant les stents actifs de nouvelle génération avec les stents actifs de première génération.

version de ce stent a été développée depuis, dont la géométrie est moins cylindrique et l'épaisseur de maille moindre, mais la dose de sirolimus augmentée et la cinétique de relargage diminuée. Le stent REVA™ est un stent en polycarbonate qui se dégrade en eau, dioxyde de carbone et éthanol, avec une durée de résorption d'approximativement trois ans. Il s'agit d'une endoprothèse radio-opaque, pourvue d'une bonne flexibilité et d'une force radiale satisfaisante. Les premières études cliniques ont montré des résultats superposables à celui d'un stent conventionnel, mais avec un taux de revascularisation très élevé lié à la fragilisation et à la fragmentation du polymère. Un stent de deuxième génération, le REZOLVE™, pourvu d'un polymère plus robuste et d'un *coating* au sirolimus, est en cours d'évaluation (Figure 4).

Un stent auto-expansible pour l'infarctus

Les tout premiers stents (WALL STENT) étaient des stents auto-expansibles. Après avoir été surclassés par les stents à expansion par ballonnet, ils sont de nouveau proposés dans l'infarctus du myocarde (STENTYST™) pour diminuer le risque de mal-apposition constaté avec les stents actifs non biorésorbables [20] (Figure 5).

La mal-apposition est un facteur de risque de thrombose tardive intra-stent. L'utilisation d'une plate-forme en nitinol, un alliage de nickel et de titane ayant comme spécificité d'avoir une mémoire de forme et une super-élasticité, permet d'épouser parfaitement la paroi de l'artère et de s'adapter à son diamètre, une fois les phénomènes de vasoconstriction terminés et/ou après la disparition des thrombus parfois apposés entre la paroi et le stent. Cette situation est particulièrement fréquente en cas d'infarctus du myocarde. Les stents nus en nitinol de première génération ont montré de bons résultats dans les premières études cliniques (APPOSITION IV). Ils sont évalués dans leur nouvelle version enrobée de sirolimus en comparaison avec les stents actifs de deuxième génération (APPOSITION V).

Conclusion

Les stents ont révolutionné la cardiologie interventionnelle et sont devenus des outils thérapeutiques de premier choix dans le traitement

de la revascularisation coronaire. Ils ont résolu les écueils de l'angioplastie au ballonnet (dissection, ré-occlusion précoce), et les stents à élution de médicaments ont permis de vaincre la re-sténose et la thrombose très tardive, notamment avec l'amélioration des polymères et des plates-formes pour les stents de nouvelles générations, en parallèle des progrès réalisés en pharmacologie antithrombotique. Les polymères ou stents biorésorbables ont clairement pour objectif de faire disparaître les risques résiduels, à savoir la mal-apposition, la thrombose de stent tardive, tout en permettant de réduire la durée de traitements anti-agrégants. Définir avec précision la place des nouveaux stents biorésorbables dans l'arsenal thérapeutique de l'angioplastie coronaire est un enjeu majeur. L'évaluation de leurs performances dans le traitement des lésions tortueuses, complexes et calcifiées, ou dans le cadre des syndromes coronaires aigus reste à faire. En attendant, les stents actifs non résorbables de dernières générations sont la référence pour l'angioplastie coronaire en l'absence de contre-indications. ♦

Figure 4. Analyse par imagerie d'un stent implanté de type IVUS (haut) ou OCT (bas). **A.** Implantation d'un stent avec expansion optimale (IVUS en haut et OCT en bas), mais absence de recouvrement des struts par l'endothélium (phase initiale). **B.** Formation néo-intimale recouvrant les struts du stent avec légère réduction du calibre de la lumière. **C.** Mal-apposition avec struts non recouverts et débordant dans la lumière de l'artère.

SUMMARY

Coronary stents: 30 years of medical progress

The history of interventional cardiology has been marked by several technologic revolutions since the late 1970s. The first key step was the use of inflatable balloon angioplasty as an alternative to CABG surgery for coronary revascularization, followed by intracoronary delivery of bare metal *stent* (BMS) and drug eluting *stents* (DES) to drastically reduce intracoronary restenosis observed with BMS. Improved *stents* platforms and polymers (absorbable or biocompatible) led to a dramatic reduction in the rate of late *stent* thrombosis. Self-expanding *stents* are now available to improve *stent* apposition especially in acute myocardial infarction. The emergence of new fully bioabsorbable *stents* that can be combined with antiproliferative drugs is the ongoing revolution. A new generation of *stents* is continuously improving and likely to become the ideal *stent* for coronary revascularization in the near future. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

J. Silvain has received research grants from Sanofi-Aventis, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Inserm, Fédération française de cardiologie and Société française de cardiologie ; consultant fees from Corveio, Daiichi-Sankyo and Eli Lilly; and lecture fees from AstraZeneca, AAZ, Boehringer-Ingelheim, Cordis, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Stentys and the Medicines company. G. Cayla reports receiving consulting fees from AstraZeneca, Eli Lilly, Daiichi-Sankyo, and Abbott, and lecture fees from AstraZeneca, Eli Lilly, Daiichi-Sankyo, Abbott Vascular, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Iroko Cardio International, Pfizer, and Novartis. J.-P. Collet has received research grants from Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Guerbet Medical, Medtronic, Boston Scientific, Cordis, Stago, Centocor, Fédération française de cardiologie, and Société française de cardiologie; consulting fees from Sanofi-Aventis, Eli Lilly, and Bristol-Myers Squibb; and lecture fees from Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis, and Eli Lilly. G. Montalescot reports receiving research grants to the institution or consulting/lecture fees from Abbott Vascular, Asante, AstraZeneca, Atrium, Bayer, Biotronik, BMS, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Choice Pharma, Brahms, CCS, CHUV, Cordis, Daiichi-Sankyo, Duke Institute, Eli-Lilly, Europa, EuroRSCG, Fédération française de cardiologie, Fondation de France, GLG, GSK, HUG, Indegene, Institut de France, Iroko, Lead-up, Medtronic, McKinsey,

Figure 5. Stent STENTYS auto-expansible.

MSD, Nanospheres, Navigant, Novartis, Pfizer, Portola, Roche, Royal College Physicians, Sanofi-Aventis, Stentys, SGAM, Société française de cardiologie, Springer, Thrombosis research institute, the Medicines company, TIMI group, US Zurich, WebMD, Wolters. C. Fargeot : pas de lien d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 221-31.
3. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007 ; 370 : 937-48.
4. Raber L, Magro M, Stefanini GG, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation* 2012 ; 125 : 1110-21.
5. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the J-Cypher Registry. *Circulation* 2012 ; 125 : 584-91.
6. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007 ; 115 : 2426-34.
7. Hassan AK, Bergheanu SC, Stijnen T, et al. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 1172-80.
8. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation* 2011 ; 123 : 1400-9.
9. Baber U, Mehran R, Sharma SK, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 58 : 1569-77.
10. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012 ; 125 : 2873-91.
11. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 1163-73.
12. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 1940-8.
13. Nishio S, Kosuga K, Igaki K, et al. Long-term (> 10 years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents. *Circulation* 2012 ; 125 : 2343-53.

RÉFÉRENCES

14. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 899-907.
15. Okamura T, Garg S, Gutierrez-Chico JL, et al. In vivo evaluation of stent strut distribution patterns in the bioabsorbable everolimus-eluting device: an OCT ad hoc analysis of the revision 1.0 and revision 1.1 stent design in the ABSORB clinical trial. *EuroIntervention* 2010 ; 5 : 932-8.
16. Waksman R. Current state of the absorbable metallic (magnesium) stent. *EuroIntervention* 2009 ; 5 (suppl F) : F94-7.
17. Lafont A, Durand E. ART: concept of a bioresorbable stent without drug elution. *EuroIntervention* 2009 ; 5 (suppl F) : F83-7.
18. Durand E, Lemitre M, Couty L, et al. Adjusting a polymer formulation for an optimal bioresorbable stent: a 6-month follow-up study. *EuroIntervention* 2012 ; 8 : 242-9.
19. Jabara R, Pendyala L, Geva S, et al. Novel fully bioabsorbable salicylate-based sirolimus-eluting stent. *EuroIntervention* 2009 ; 5 (suppl F) : F58-64.
20. Van Geuns RJ, Tamburino C, Fajadet J, et al. Self-expanding versus balloon-expandable stents in acute myocardial infarction: results from the APPPOSITION II study: self-expanding stents in ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2012 ; 5 : 1209-19.

TIRÉS À PART

G. Montalescot

Toujours d'actualité
volume 25
» www.medicinesciences.org

ANTICORPS MONOCLONAUX EN THÉRAPEUTIQUE

De la conception à la production
La réalité clinique
Un futur en développement

Coordinateurs : Alain Beck,
Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans M/S

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable - et croissante - dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris, France

Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique) : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de E D K

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Signature :

Tarifs d'abonnement m/s - 2014

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
page 334 dans ce numéro de m/s**