



numéro 40
octobre 2002

Une nouvelle génération d'endoprothèses pour la prévention de la resténose à la suite de l'ACTP

Sommaire

- ✓ **L'endoprothèse de nouvelle génération est conçue pour délivrer un médicament qui inhibe la prolifération cellulaire dans l'artère coronaire rétrécie en vue de prévenir la resténose, récurrence de l'obstruction¹.**
- ✓ **Plusieurs types de ces stents sont à l'étude à l'heure actuelle dans le cadre d'essais cliniques; l'utilisation d'aucun d'entre eux n'est encore approuvée au Canada.**
- ✓ **Les données préliminaires issues d'essais cliniques sont encourageantes, qui démontrent que le traitement par l'endoprothèse de nouvelle génération amène un plus grand diamètre de la lumière artérielle et une resténose moindre que le traitement par le stent classique.**
- ✓ **S'il est démontré que l'endoprothèse recouverte d'un médicament est plus efficace que le stent traditionnel dans le traitement ou la prévention de la resténose, l'usage de la technologie se répandra rapidement. Pour déterminer la véritable place des endoprothèses de nouvelle génération, il faudra évaluer le coût total des soins de santé, notamment le coût de l'endoprothèse, le coût du traitement suivant l'intervention et le coût de la réintervention potentielle.**

La technologie

L'implantation d'un stent consiste en l'insertion d'un ressort tubulaire métallique dans l'artère coronaire obstruée au cours de l'angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP).

L'endoprothèse déployée reste en place pour prévenir un nouveau rétrécissement et le remodelage de l'artère^{1,2}. Toutefois, les débris, l'agglutination de plaquettes ou la prolifération cellulaire provoquée par les lésions causées par l'étirement de l'artère rétrécie peuvent favoriser l'obstruction appelée « resténose due au stent » (RDS)^{1,2}. L'endoprothèse enrobée libère le médicament dans la lumière artérielle afin de prévenir cette resténose¹.

Stade de la réglementation

Au Canada, aucun des stents recouverts de médicament (SRM) actuellement à l'étude n'est approuvé (entretien personnel avec Nancy Shadeed, Santé Canada, Ottawa, le 11 juillet 2002), quoique leur commercialisation soit prévue à la fin de 2002 ou en 2003. Dernièrement, l'usage de Cypher^{MC}, stent recouvert de sirolimus, [Cordis, filiale de Johnson & Johnson] a été approuvé en Europe dans le traitement des lésions athéromateuses *de novo* de ≤ 30 mm de longueur dans une artère coronaire native (dans son état naturel) dont le diamètre de référence de la lumière va de 2,25 à 5,0 mm³.

Groupe cible

La coronopathie est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde⁴. Ses répercussions sont énormes, notamment sur la qualité de vie, détériorée par la douleur chronique et l'inconfort, et se manifestent par des activités réduites, l'incapacité et le chômage⁵. Au Canada, le taux de mortalité associé à la coronopathie a été de 132 par 100 000 personnes en 1997⁶.

Pratique courante

Le traitement de la sténose coronaire par l'ACTP fait intervenir l'insertion d'une sonde à ballonnet pour rétablir la circulation dans l'artère coronaire obstruée. Même si la manœuvre est réussie, la resténose survient dans une proportion qui va de 30 % à 50 % des cas, et une nouvelle intervention de revascularisation dans l'année qui suit est nécessaire chez 20 % à 30 % des patients⁷. L'arrivée de l'endoprothèse coronarienne a amélioré les résultats, tant immédiats qu'à long terme, de l'ACTP⁸. Toutefois, la récurrence frappe tout de même de 10 % à 35 % des porteurs d'un stent, et une nouvelle tentative de revascularisation, que ce soit par l'angioplastie, l'implantation d'un autre stent ou la curiethérapie, sera peut-être encore nécessaire⁷. La curiethérapie est en fait une radiothérapie intracoronaire à l'aide de sources de rayonnement gamma ou bêta⁴. Le pontage aortocoronarien peut être envisagé chez certains patients, comme lorsque la resténose se complique ou est étendue, en présence de diabète ou d'insuffisance ventriculaire gauche importante⁷.

La réobstruction de l'artère coronaire porteuse d'une endoprothèse, qui survient fréquemment, est traitée par un traitement médicamenteux énergétique composé d'antiplaquettaires (p. ex., l'aspirine), de bloqueurs des récepteurs à l'ADP (p. ex., ticlopidine, clopidogrel) et d'antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (soit l'abciximab), au moment de l'implantation du stent⁴. À ce jour, aucun essai clinique de grande envergure n'a démontré de réduction notable du taux de resténose, et tous ces régimes thérapeutiques comportent un risque accru de saignement⁴.

Administration et coût

Le coût au Canada des divers SRM n'est pas encore connu. Aux États-Unis, le coût varie de 2 000 \$US à 3 200 \$US selon le type de SRM, comparativement à environ 1 000 \$US pour une

endoprothèse non recouverte de médicament⁹. Au Royaume-Uni, le coût de Cypher, stent enrobé de sirolimus, s'élève à 1 500 £, par rapport au prix de vente moyen de 410 £ du stent nu¹⁰.

Taux d'utilisation

S'il est démontré que le SRM est plus efficace que le stent nu dans le traitement ou la prévention de la resténose, l'usage de la technologie pourrait se répandre rapidement, l'endoprothèse de nouvelle génération remplaçant le stent nu dans certains cas. Même si le SRM est plus dispendieux que le stent nu, son véritable impact ne pourra être déterminé que par l'évaluation du coût total du point de vue du système de santé, y compris le coût du traitement consécutif à l'intervention et le coût de la nouvelle intervention potentielle. Les essais cliniques actuels indiquent que les SRM sont efficaces en présence de lésions relativement simples. Il convient également d'examiner l'usage de ces nouveaux produits en présence de lésions athéromateuses de diverses longueurs, dans des vaisseaux sanguins de tailles différentes et lors d'occlusion dans plusieurs vaisseaux sanguins¹. Il se peut qu'en raison de considérations économiques, l'usage des SRM soit restreint aux cas jugés à risque élevé en raison de l'anatomie circulatoire particulière ou en présence de lésions où le risque de resténose est élevé.

Activités dans le domaine

De nombreux types de SRM sont à l'étude; les essais cliniques en sont à divers stades. Les produits pharmaceutiques susceptibles d'enrober le stent comprennent des immunosuppresseurs (tacrolimus, sirolimus), des antinéoplasiques [paclitaxel, dérivés du taxol (QP-2)], des antithrombotiques, la synthétase du collagène, l'angiopeptine V et le facteur de croissance vasculaire endothélial (FCVE)¹.

Tableau 1 : Stents recouverts de médicament à l'étude actuellement^{2,11,12,13}

Médicament	Stent	Fabricant	Essai	Notes
Tacrolimus	Stent enrobé de tacrolimus Flex Master	Jomed	PRESENT	En cours; compte des patients présentant de nouvelles lésions
	Endoprothèse coronaire enrobée de tacrolimus	Jomed	EVIDENT	En cours; compte des patients atteints de sténose du greffon de veine saphène
Paclitaxel	Stent coronaire recouvert de médicament Achieve ^{MC}	Fabriqué par Cook Inc., distribué par Guidant Corporation	DELIVER et DELIVER II	En cours; DELIVER a recruté plus de 1 000 patients. DELIVER II portera sur plus de 1 500 patients pendant près de trois ans. Le principal critère d'évaluation consiste en la revascularisation de la lésion cible.
Dérivé taxol (QP-2)	Stent QuaDS-QP2	Quanam Medical Corporation	SCORE	Interrompu en raison du grand nombre d'incidents cardiaques indésirables importants
Actino-mycine D	Multi-Link Tetra ^{MC} -D	Guidant Corporation	ACTION	Interrompu en raison de l'incapacité à réduire la resténose comme le révèlent les études chez l'animal

Données probantes

Stents recouverts de sirolimus :

Plusieurs essais cliniques examinent l'utilisation de stents enrobés de sirolimus dans la prise en charge de la resténose. L'essai clinique RAVEL compte 238 patients atteints d'une lésion athéromateuse simple primaire dans une artère coronaire native¹⁴. Les participants ont été répartis de façon aléatoire dans deux groupes, l'un traité par Cypher, stent recouvert de sirolimus (140 µg/cm²), l'autre par le stent nu Bx Velocity^{MC} (de Cordis, filiale de Johnson & Johnson). L'étude présente des constatations angiographiques six mois après l'intervention chez 211 patients (88,7 %). Le taux de survie à un an libre d'infarctus du myocarde (IM) et de nouvelle revascularisation est plus élevé dans le groupe porteur du stent enrobé de sirolimus (94,1 %) que dans le groupe porteur du stent nu (70,9 %) (p<0,001).

L'essai clinique SIRIUS, à double insu et multicentrique aux États-Unis, compte 1 101 patients présentant des lésions focales *de novo* dans une

artère coronaire native¹⁵. Les participants sont répartis au hasard dans deux groupes : un groupe traité par Cypher, stent recouvert de sirolimus (109 µg/cm²), l'autre par un stent nu Bx Velocity¹. Huit mois après l'intervention, la vérification angiographique confirme l'état de la première cohorte de 400 personnes, 190 patients dans le groupe du sirolimus et 210 patients dans le groupe du stent nu¹⁵. L'insuffisance du vaisseau cible (IVC), principal critère d'évaluation, est un critère composite tenant compte de la mort cardiaque, de l'IM ou de la revascularisation du vaisseau cible neuf mois suivant la procédure¹⁵. Neuf mois après l'intervention, les chercheurs observent une diminution notable de l'IVC (10,5 % contre 19,5 %, p=0,017)¹⁵.

La plupart des essais cliniques renferment des données angiographiques, notamment la perte tardive (définie comme étant le diamètre minimal de la lumière (DML) après l'opération moins le DML en période de suivi), le diamètre de la sténose (% du diamètre de la lumière artérielle) et le taux de resténose¹⁴.

Tableau 2 : Comparaison des données angiographiques des essais cliniques examinant les stents recouverts de sirolimus et les stents nus^{14,15}

Essai	Période de suivi (mois)	Perte tardive (dans le segment porteur du stent)†	% du diamètre de la sténose	% de patients atteints de resténose
RAVEL	6	-0,01 c. 0,8 mm*	14,7 c. 36,7**	0 c. 26,6*
SIRIUS	8	0,14 c. 0,92 mm*	9,5 c. 37*	2 c. 31,1*

† L'accroissement du diamètre de la lumière s'exprime par une valeur négative alors que la diminution du diamètre de la lumière s'exprime par une valeur positive.
*p<0,001; ** p<0,01

Stents enrobés de paclitaxel :

Plusieurs essais cliniques portent sur le paclitaxel : ASPECT, ELUTES et le programme TAXUS. L'essai clinique ASPECT compte 177 personnes atteintes d'une lésion simple *de novo*. Les participants sont répartis de façon aléatoire dans trois groupes : le stent SupraG^{MC} recouvert de paclitaxel à dose élevée (3,1 µg/mm²) ou le même stent recouvert du médicament à dose faible (1,3 µg/mm²) ou le stent SupraG nu (Cook Inc.)¹⁶. De son côté, ELUTES est un essai multicentrique

portant sur 192 patients souffrant de lésions athéromateuses distinctes *de novo*¹⁷. Les participants sont répartis de façon aléatoire dans les divers groupes : le stent coronaire V-Flex^{MC} Plus recouvert de paclitaxel à la dose de 2,7, 1,4, 0,7 ou 0,2 µg/mm² ou le stent V-Flex nu (Cook Inc.). Les données angiographiques six mois après l'intervention concernent respectivement 88 % et 91 % des patients des essais ASPECT et ELUTES^{16,17}. Le programme TAXUS englobe plusieurs essais cliniques portant sur le paclitaxel. TAXUS I étudie 61 personnes réparties de façon aléatoire dans deux groupes, le stent NIR^{MC} enrobé de paclitaxel selon une formulation à libération prolongée (1,0 µg/mm³) ou le groupe du stent NIR nu (Boston Scientific Limited)¹⁸. Les résultats des essais TAXUS II, III et IV ne sont pas encore connus².

Tableau 3 : Sommaire des données angiographiques six mois après la pose des essais cliniques portant sur les stents recouverts de paclitaxel¹⁶⁻¹⁸

	Perte tardive	% du diamètre de la sténose	% de la resténose
ASPECT*	0,29 et 0,57 c. 1,04 mm (p<0,001)	14 et 23 c. 39 % (p<0,001)	4 et 12 c. 27 % (p<0,001)
ELUTES†	0,1 / 0,47 / 0,47 et 0,72 c. 0,73 mm (p=0,002)	14,2 / 23,2 / 26,0 et 32,6 c. 33,9 % (p<0,007)	3,1 / 13,5 / 11,8 et 20 c. 20,6 % (p=0,055)
TAXUS I‡	0,36 c. 0,71 mm (p=0,0072)	13,4 c. 27,2 % (p=0,005)	0 c. 10 % (p<0,001)

* Les résultats de l'essai ASPECT s'appliquent aux stents recouverts de paclitaxel SupraG de 3,1 et de 1,3 µg/mm² par rapport au stent SupraG nu.

† Les résultats de l'essai ELUTES concernent les stents coronaires V-Flex Plus recouverts de paclitaxel à la dose de 2,7, 1,4, 0,7 et 0,2 µg/mm² comparativement au stent V-Flex nu.

‡ Les résultats de l'essai TAXUS I s'appliquent au stent NIR enrobé de paclitaxel à 1,0 µg/mm² par rapport au stent NIR nu.

Effets indésirables

L'essai clinique RAVEL rapporte deux décès dans chaque groupe après un an¹⁴. Le taux global d'incidents cardiaques indésirables d'importance (ICII) après un an est moindre dans le groupe porteur du stent recouvert de sirolimus que dans le groupe du stent nu où les nouvelles tentatives de revascularisation ont été plus nombreuses (0 contre 27 patients)¹⁴. De même, dans l'essai clinique SIRIUS, le taux d'ICII après neuf mois dans le groupe du sirolimus est inférieur à celui du groupe témoin¹⁵. À noter cependant que la

définition d'un incident cardiaque indésirable d'importance peut varier d'un essai à un autre.

Dans les essais portant sur le paclitaxel, on n'a pas décelé de tendance particulière sous l'angle des effets indésirables¹⁶⁻¹⁸.

Tableau 4 : Sommaire des effets indésirables liés aux SRM et aux stents nus¹⁶⁻¹⁸

	Période de suivi (mois)	ICII (%)	Décès (%)	Infarctus du myocarde (%)
Sirolimus* :				
RAVEL	12	5,8 c. 28,8	1,7 c. 1,7	3,3 c. 4,2
SIRIUS	9	8,9 c. 18,6	0,5 c. 0,5	3,7 c. 2,9
Paclitaxel† :				
ASPECT	6	11,7 et 8,6 c. 5	0 et 1,7 c. 0	3,3 et 1,7 c. 1,7
ELUTES	6	11 / 3 / 5 / 5 c. 11	2,7 / 0 / 0 / 0 c. 0	2,7 / 0 / 2,6 / 0 c. 2,6
TAXUS I	1	0 c. 0	s/o	s/o

* Les résultats des essais RAVEL et SIRIUS concernent le stent recouvert de sirolimus Cypher et le stent nu Bx Velocity respectivement.

† Les résultats de l'essai ASPECT portent sur le stent SupraG recouvert de paclitaxel en quantité de 3,1 et de 1,3 µg/mm² et le stent SupraG nu respectivement. Les résultats de l'essai ELUTES portent sur le stent coronaire V-Flex Plus enduit de paclitaxel en quantité de 2,7, 1,4, 0,7 et 0,2 µg/mm² et le stent V-Flex nu respectivement. Les résultats de TAXUS I s'appliquent au stent NIR enrobé de paclitaxel à la dose de 1,0 µg/mm² et le stent NIR nu respectivement.

Questions d'implantation

Au bout du compte, le choix du SRM et de l'indication sera influencé par une combinaison de facteurs : l'efficacité et l'innocuité à long terme démontrées par d'autres essais cliniques, la disponibilité, le coût, les préférences du praticien et les considérations particulières quant au caractère approprié du stent compte tenu du type de lésions. Somme toute, le SRM représente une avancée notable dans le domaine de la cardiologie interventionnelle, qui contribuera sans doute à étendre l'application de l'intervention coronaïenne percutanée à une plus grande population de patients et à accroître son efficacité pratique.

Addenda :

Depuis l'examen externe du présent document, l'Union européenne a autorisé l'utilisation du système d'endoprothèse ACHIEVE et du stent coronaire recouvert de paclitaxel V-Flex Plus PTX¹⁹.

Références

1. Regar E, Sianos G, Serruys PW. Stent development and local drug delivery. **Br Med Bull** 2001;59:227-48.
2. Hiatt BL, Ikeno F, Yeung AC, Carter AJ. Drug-eluting stents for the prevention of restenosis: in quest for the holy grail. **Cathet Cardiovasc Interventions** 2002;55(3):409-17.
3. J & J coated stent launch expected in all international markets by May 20. **The Gray Sheet** 2002;28(16):23.
4. Garas SM, Huber P, Scott NA. Overview of therapies for prevention of restenosis after coronary interventions. **Pharmacol Ther** 2001;92(2-3):165-78.
5. Heart and Stroke Foundation of Canada. **The changing face of heart disease and stroke in Canada 2000**. Ottawa: The Foundation; 1999. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bcrdd/hdsc2000/index.html> (accessed 2001 Apr 29).
6. Age-standardized mortality rates. In: **Health: status** [database online]. Ottawa: Statistics Canada; 2002 (accessed 2002 Jul 2).
7. Moussavian M, Casterella PJ, Teirstein PS. Restenosis after angioplasty. **Curr Treat Options Cardiovasc Med** 2001;3(2):103-13.
8. Rankin JM, Spinelli JJ, Carere RG, Ricci DR, Penn IM, Hilton JD, et al. Improved clinical outcome after widespread use of coronary-artery stenting in Canada. **N Engl J Med** 1999;341(26):1957-65.
9. Drug-coated stents will pay their way if priced at \$2,500 or below - Cohen. **The Gray Sheet** 2002;28(6):9.
10. **Drug eluting stents - but at a premium!** Exeter (UK): British Cardiovascular Intervention Society; 2001. Available: <http://www.bcis.org.uk/cgi-bin/item.cgi?id=172&d=1&h=28&f=29&dateformat=%0%20%B%20%Y> (accessed 2002 Sep 19).
11. Quarterly "Gray Sheet" index of NYSE device/diagnostic stocks. **The Gray Sheet** 2002;28(14):16-7.
12. **2002-01-14: JOMED starts clinical studies on Tacrolimus-eluting coronary stents** [press release]. Helsingborg (SW): JOMED; 2002. (accessed 2002 Jul 15).
13. **Guidant initiates new international paclitaxel eluting stent trial: largest study to date, DELIVER II will evaluate clinical benefit of ACHIEVE stent in high-risk patients** [press release]. Indianapolis: Guidant; 2002. Available: <http://www.guidant.com/webapp/emarketing/news/news.jsp?date=0502&year=2002> (accessed 2002 Sep 19).
14. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. **N Engl J Med** 2002;346(23):1773-80.
15. Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Fitzgerald P. Sirius 400: a U.S. multicenter, randomized, double-blind study of the SIRolimus-eluting stent in de novo coronary lesions: preliminary analysis of the first 400 patients [slide presentation]. In: **TctmdTM** [database online]. New York: Clinsights; 2002. Available: http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product_id=2237&title=SIRIUS%20400%3a%20Preliminary%20Analysis%20of%20the%20First%20400%20Patients (accessed 2002 Jun 28).
16. Paclitaxel eluting stent for prevention of in-stent restenosis. ASPECT. In: **EuroPCROnline** [database online]: Congrhealth.com; 2002. Available: http://www.europconline.com/trial/summary3_2.php (accessed 2002 Jul 10).

17. Paclitaxel eluting stent for prevention of in-stent restenosis. ELUTES trial. In: **EuroPCROnline** [database online]: Congrhealth.com; 2002. Available: http://www.europcronline.com/trial/summary3_2.php (accessed 2002 Jul 10).
18. Paclitaxel eluting stent for prevention of in-stent restenosis. TAXUS I trial. In: **EuroPCROnline** [database online]: Congrhealth.com; 2002. Available: http://www.europcronline.com/trial/summary3_2.php (accessed 2002 Jul 10).
19. **Cook wins approval to sell second paclitaxel-eluting stent in Europe** [press release]. Bloomington (IN): Cook Group; 2002 Sep 5. Available: <http://www.cook-group.com/new/090502.html> (accessed 2002 Sep 10).

Ce résumé a été préparé par
Kirsten Garces, B.Sc.(phm.); OCCETS

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de ce bulletin et nous apprécions les commentaires des examinateurs suivants :

Ronald G. Carere, M.D.

Directeur médical de programme,
Heart Center Program, St. Paul's Hospital
Professeur-clinicien agrégé de médecine
Université de la Colombie-Britannique
Vancouver (Colombie-Britannique)

**Ruth L. Collins-Nakai, M.D. M.B.A.
F.R.C.P.C. F.A.C.C.**

Présidente du Conseil consultatif scientifique
de l'OCCETS
Cardiologue, Université de l'Alberta
Edmonton (Alberta)

Boston Scientific Limited

Guidant Corporation

Johnson & Johnson Company

ISSN 1488-6332 (en ligne)

ISSN 1486-2972 (imprimé)

Numéro de la convention de poste-publications : 40026386