



Stents Coronaires à Elution de Médicaments : Des Plus et des Moins

GENERALITES ^{1, 2}

La maladie coronaire constitue la première cause de décès dans les pays industrialisés. Sa prévalence est estimée à trois millions de personnes, avec 120 000 infarctus du myocarde par an en France. Il s'agit par conséquent d'un véritable problème de santé publique. Parmi les méthodes de revascularisation coronaire, l'angioplastie a connu un développement considérable depuis les années 80 avec maintenant plus de 100 000 procédures réalisées chaque année en France. Les techniques progressent, la dernière en date étant représentée par l'avènement des stents pharmacologiquement actifs.

Le pontage a été la première technique utilisée à la fin des années 60 pour reperfusion un vaisseau coronaire présentant une sténose ou une occlusion. L'angioplastie simple par ballonnet a ensuite été développée, la première angioplastie au ballon datant de 1977. La technique a été initialement limitée par le risque de resténose : le recul élastique et la réaction inflammatoire locale induite par l'angioplastie, responsable d'une prolifération néointimale, aboutissaient dans 30 % à 50 % des cas à une resténose dans les trois à six mois suivant l'intervention.

Dès le milieu des années 80, le stenting coronaire a été introduit en pratique clinique et a permis d'améliorer les résultats à moyen terme de l'angioplastie. Les endoprothèses agissent mécaniquement en prévenant le recul élastique et le remodelage constrictif du vaisseau.

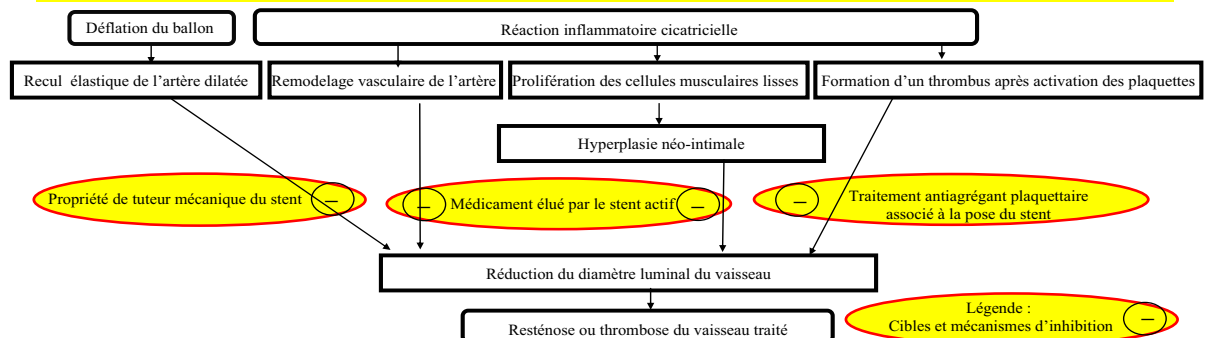
De ce fait, le recours aux endoprothèses coronaires a entraîné une réduction de moitié de l'incidence de la resténose, soit des taux de l'ordre de 15 à 25 %.

Cependant, leur implantation stimule la prolifération néointimale qui contribue également à ce phénomène : le stent est progressivement recouvert par l'infiltration du nouveau tissu qui finit par l'intégrer dans sa nouvelle conformation. Ce caractère réactogène de la surface des stents induisant une resténose secondaire plus ou moins tardive devait ralentir les recherches dans cette direction. On a donc cherché à utiliser les endoprothèses elles-mêmes comme véhicules d'administration de substances antiprolifératives au niveau du vaisseau-cible. Les stents à élution de médicament sont alors nés : ceci permet d'obtenir une diminution de l'incidence de la resténose qui devient de l'ordre de 5 à 8 %.

Par ailleurs, toutes ces interventions d'angioplastie et de stenting stimulent l'activation plaquettaire cicatricielle pouvant entraîner des phénomènes de thrombose. Mais, grâce à l'optimisation du traitement antiplaquettaire associé, les taux de thrombose sont devenus inférieurs à 1 %.

Un stent, ou endoprothèse, coronaire est un fin treillis métallique cylindrique appliqué par expansion contre la paroi coronaire au cours d'un cathétérisme artériel (fémoral ou radial). L'endoprothèse est mise en place à l'aide d'un cathéter porteur à ballonnet. Le ballonnet est gonflé au site de la lésion coronaire à l'aide d'une solution saline jusqu'à ce que le diamètre initial soit atteint. Le ballonnet est ensuite dégonflé et le cathéter retiré. Le positionnement du stent est contrôlé radiographiquement : il est nécessaire de s'assurer que l'endoprothèse est complètement déployée et en contact avec la paroi du vaisseau. Il existe actuellement différents types de stents coronaires : les stents nus, résorbables (en cours d'étude) ou non, les stents nus recouverts de substances pharmacologiquement inactives, et enfin les stents à élution de principe actif ou endoprothèses pharmacologiques. Ces derniers sont au nombre de trois sur le marché et inscrits sur la LPPR : Cypher® (*sirolimus*), Taxus® (*paclitaxel*), Endeavor® (*zotarolimus*, dérivé du *sirolimus*).

Mécanismes de Resténose et de Thrombose d'un Vaisseau avec Sites d'Actions des Stents et Traitements Associés

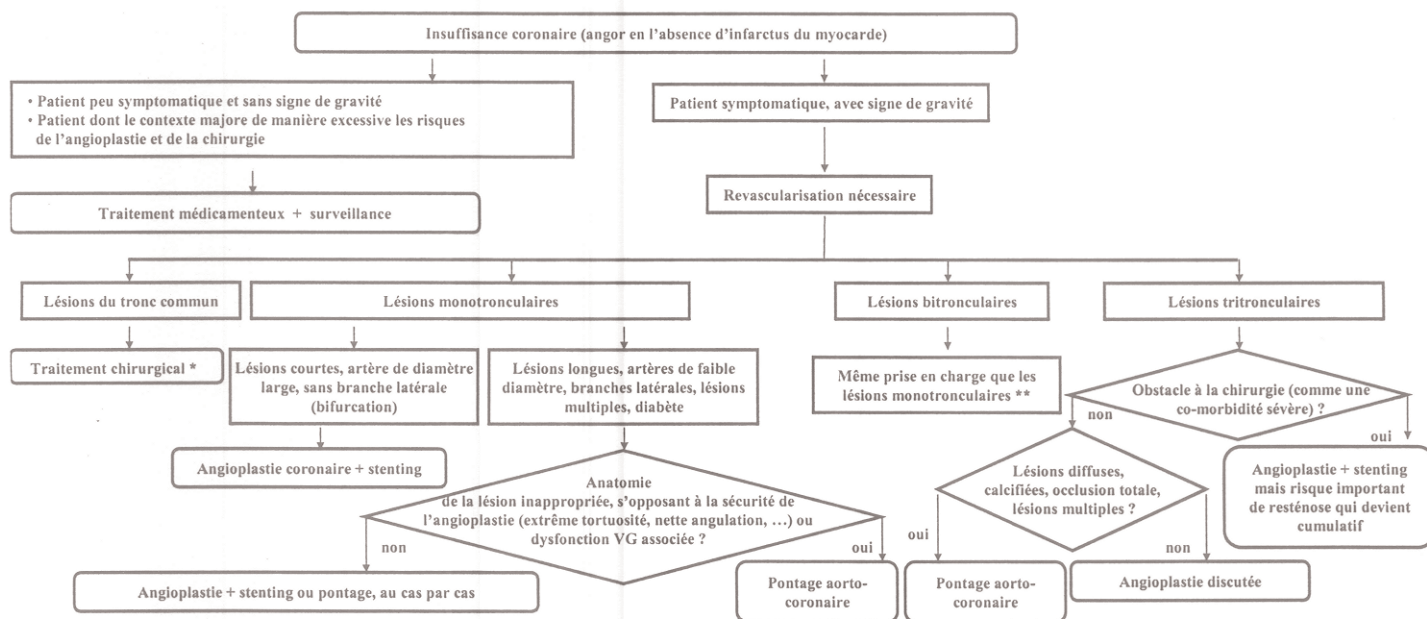


Indications des stents coronaïres ^{2,3}

	Indications	Remarques
Stents coronaïres à élution de principe actif	<p><u>Indications LPPR</u></p> <p>Insuffisance coronaïre symptomatique imputable à des lésions de novo des artères coronaïres natives, uniquement chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose :</p> <ul style="list-style-type: none"> * diabétiques, * lésions de petit vaisseau (moins de 3 mm de diamètre), * lésions longues (plus de 15 mm de long), * sténose de l'interventriculaire antérieure proximale (a), (b) <p><u>Indications en cours d'évaluation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infarctus du myocarde - Bifurcations - Sténose du tronc commun gauche - Occlusions chroniques - Ponts veineux - Patients pluritronculaires non diabétiques <p>LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables</p>	<p><u>Indications non recommandées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie programmée à court terme - Non compliance au traitement antiagrégant plaquettaire - Resténose intrastent actif <p><u>Indications exclues</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infarctus du myocarde datant de moins de 72 H - Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30 % - Intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'un des composants du stent ou au produit de contraste - Femmes enceintes - Sténose du tronc commun non protégé - Lésion présentant des calcifications ne pouvant être prédilatées - Thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter <p>(a) Indications supplémentaires de certains stents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'endoprothèse Cypher Select® est, de plus, indiquée en cas de resténose intrastent clinique (c'est-à-dire avec réapparition de symptômes ischémiques conduisant à la nécessité d'une nouvelle revascularisation de l'artère), à l'exclusion de la resténose intrastent enrobé de produit actif pharmacologiquement. - Les stents Endeavor® sont utilisés dans les mêmes lésions que décrites précédemment mais uniquement celles d'accessibilité difficile en raison de leur localisation, leur morphologie ou de la présence de calcifications importantes des artères coronaïres natives. <p>(b) Conditions de remboursement :</p> <p>La prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par patient, sauf :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas de dissection occlusive aiguë : trois unités par patient peuvent être prises en charge au maximum - Chez le patient diabétique pluritronculaire, en cas de contre-indication au pontage : une unité par artère (dans la limite de trois unités par patient) est prise en charge. - Le nombre d'unités prises en charge s'entend tous stents à libération contrôlée de principe actif confondus.
Stents coronaïres sans principe actif	<ul style="list-style-type: none"> - Sténose courte (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm - Sténose des greffons veineux - Occlusions coronaïres totales - Accidents aigus de l'angioplastie (dissection, occlusion) (c) 	<p>(c) Dans ces situations, les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique seront utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.</p>

Stratégie de Prise en Charge de l'Angor en l'Absence d'Infarctus du Myocarde

4, 5, 6



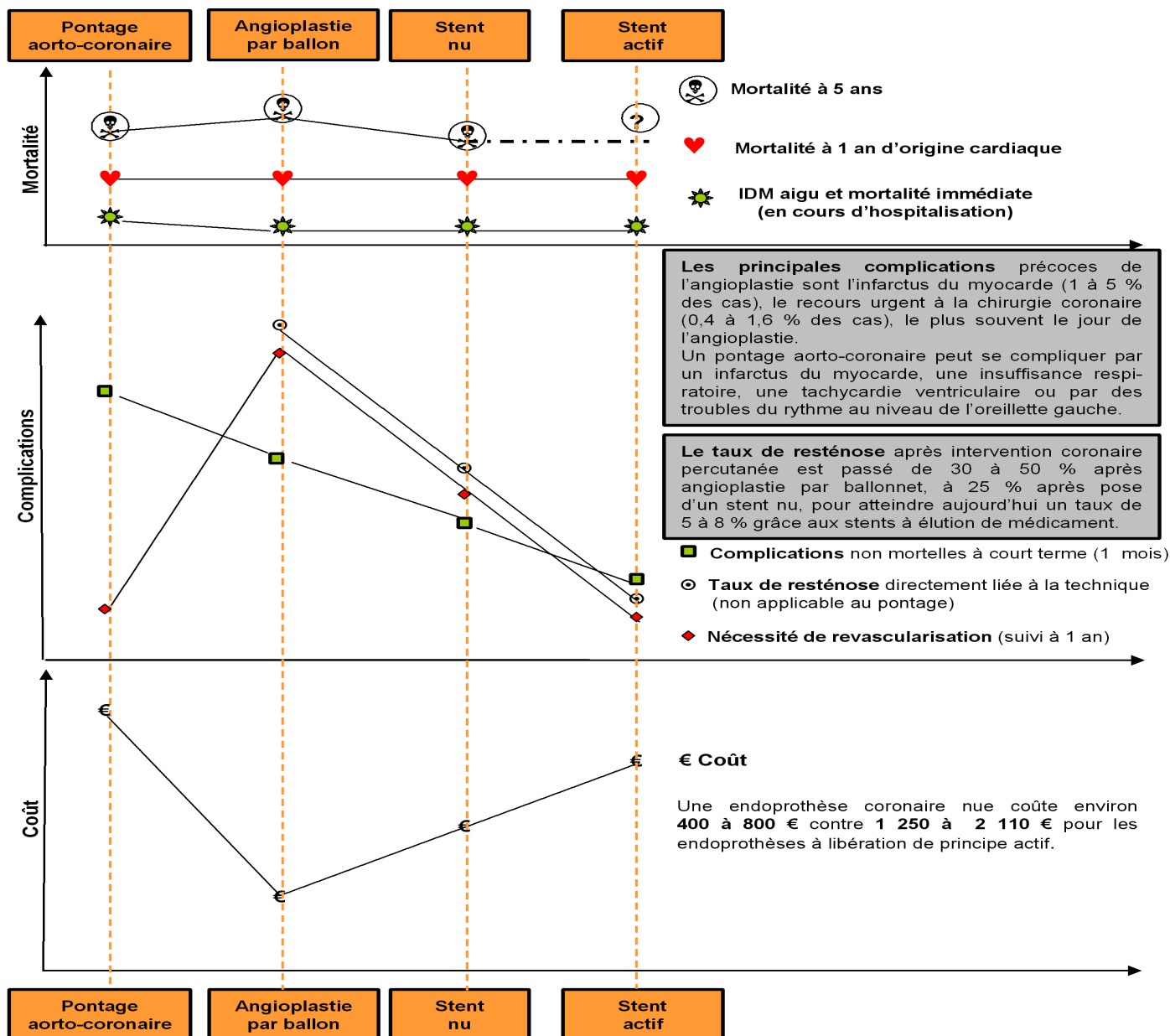
* Certaines lésions du tronc commun peuvent être accessibles à une angioplastie.

** Sauf si la situation anatomique de la lésion augmente le risque lors d'une intervention, le traitement (médicamenteux ou chirurgical) est décidé au cas par cas.

VG = Ventriculaire gauche

Quelques Tendances Concernant les Techniques d'Intervention Coronaire

7, 8, 9



N. B. La diversité des conditions d'étude et d'évaluation des résultats ne permet pas d'exprimer ces paramètres sous forme de chiffres ou pourcentages globaux. La figuration utilisée n'est que grossièrement illustrative des ordres de grandeurs retrouvés, sans communauté ni de proportionnalité d'échelle entre les différents critères.

DES ÉLÉMENTS ENCORE VAGUES

L'expression de l'efficacité¹⁰

L'établissement de résultats solides d'efficacité de ces dispositifs reste à effectuer. En effet, les données sont le plus souvent exprimées au travers de critères secondaires (intermédiaires ou subsidiaires) :

- perte du diamètre luminal de l'ordre de 0,8 à 1 mm pour les stents nus contre 0,2 à 0,4 mm pour les stents actifs (à partir de 6 mois)
- taux de resténose (rétrécissement d'au moins 50 % du diamètre vasculaire) respectivement de 15 à 25 % contre 5 à 8 %
- épaisseur intinale (en valeur absolue ou relative), etc...

Ces mesures angiographiques laissent présager d'une supériorité d'efficacité des stents actifs.

Les critères principaux de nature clinique (morbimortalité globale ou d'origine cardiovasculaire, taux de revascularisations ultérieures) sont plus difficiles et plus longs à mesurer. Issus en général de registres de suivi, ils ne montrent pour l'instant pas de différences significatives entre les deux générations de stents :

- de l'ordre de 0,20 % de mortalité
- 0,3 % d'infarctus et 0,1 % de revascularisations, ce dernier élément dépendant fortement, par ailleurs, de la variété des stratégies face à des resténoses asymptomatiques.

Traitement Antiagrégant Plaquettaire Associé^{4, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16}

L'optimisation de l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires lors de l'implantation d'un stent a permis de passer d'un taux de thrombose aiguë intrastent supérieur à 10 % à une valeur de l'ordre de 1 %.

L'association aspirine + clopidogrel (75 mg par jour) avec relais par aspirine a le meilleur rapport bénéfices-risques : elle présente une plus grande efficacité que l'aspirine seule et une moindre incidence des hémorragies comparée aux associations aspirine + antivitamine K et aspirine + ticlopidine.

Le traitement anti-thrombotique au moment de la procédure d'angioplastie repose sur les antiagrégants plaquettaires par voie orale et l'héparine en salle de cathétérisme. L'association aspirine-clopidogrel est introduite avant la procédure. La plupart des patients sont déjà sous aspirine, et le clopidogrel est administré en dose de charge (300 mg) au moins six heures avant et, si possible, la veille de l'intervention. Ce traitement est complété en salle de cathétérisme par une injection intraveineuse d'héparine non fractionnée (50 UI/kg). Les HBPM peuvent aussi être utilisées.

Des antiagrégants injectables (abciximab, eptifibatide ou tirofiban) peuvent être utiles lors de certaines angioplasties sur des lésions à risque élevé de thrombose ou dans le cadre de syndromes coronaires aigus. Leur prescription systématique, notamment en association à un prétraitement par clopidogrel, expose à un risque hémorragique plus élevé.

La durée optimale de l'association aspirine-clopidogrel reste discutée. Il faut tenir compte du type de stent implanté. S'il s'agit d'un stent non actif, une association de 4 à 6 semaines est suffisante. Si le stent implanté est actif, l'association sera maintenue 6 à 12 mois, une interruption prématurée exposant au risque de thrombose de stent associée à un mauvais pronostic. Ces recommandations de la Société Française d'Anesthésie Réanimation, émises en mai 2006, traitent également de la délicate question de la gestion de ce traitement en cas de nécessité d'un nouvel acte invasif, médical ou chirurgical, dans le domaine cardiovasculaire ou autre⁶. Seul un rang d'avis d'experts a pu être retenu, tant le sujet est complexe et d'un niveau de preuves insuffisant.

Aspects financiers et efficacité médicoéconomique^{2, 3, 6, 18, 19}

Le nombre annuel d'angioplasties en France ne cesse de croître. En effet, l'enquête déclarative annuelle réalisée par le Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle de la Société Française de Cardiologie estime à 118 000 le nombre d'angioplasties effectuées en 2005, contre 110 000 en 2003, avec 50 % des patients qui appartiennent à un sous-groupe à risque de resténose, ce qui justifie la pose d'un stent à élution de principe actif.

Les chiffres du CHU de Rennes confirment les tendances nationales :

Année	Nbre de stents actifs implantés	Nbre de stents nus implantés	% de stents actifs
2005	507	445	53 %
2006	530	462	53 %

En décembre 2000, l'ANAES considérait que les coûts initiaux d'un pontage étaient plus élevés que ceux d'une angioplastie, et le restaient à terme, malgré le taux plus faible de réinterventions, sauf pour certains sous-groupes spécifiques : patients diabétiques ou atteints de lésions tritrunculaires. L'emploi de stents (non actifs) augmentait aussi les coûts hospitaliers à 1 an de l'angioplastie. Réserver la pose de stent en cas d'échec de l'angioplastie s'avérerait cependant l'option la moins coûteuse.

En 2004, l'Agence Québécoise d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé a comparé l'incidence budgétaire des stents actifs avec celle des stents nus. Bien que le stent à élution de médicament (SEM) soit plus cher à l'achat, il diminue de façon importante la fréquence des nouvelles interventions de revascularisation, et donc les coûts qui y sont associés. Le rapport a évalué le prix d'achat des stents actifs pour lequel les économies associées aux traitements évités permettraient de compenser les coûts additionnels imputables à leur implantation en fonction du taux d'implantation des stents actifs. Dans le scénario probable où un taux d'implantation de 20 % s'applique aux patients exposés à un risque de resténose moyen à élevé (médiane 12 % ; Relative Risk 2,67), le prix seuil d'équilibre à partir duquel les économies associées à l'utilisation des SEM compensent entièrement leur coût d'achat additionnel s'établit à 1 663 \$ canadiens (environ 1 155 €).

Pour un taux d'implantation de SEM de 100 %, le coût d'achat doit être inférieur de plus de 500 \$, soit 1 161 \$ (soit 806 €).

Actuellement, les trois stents à élution de médicament sur le marché français voient leur coût varier entre 1 250 et 2 110 €. Ces dispositifs médicaux nécessitent des données complémentaires à long terme afin de déterminer si le bénéfice qu'ils apportent justifie leur coût actuellement élevé.

CONCLUSION

Avant l'avènement des stents actifs, le pontage - dont les techniques ont également bien progressé - donnait les meilleurs résultats, une fois passée la phase critique immédiate, sur les critères principaux d'évaluation : morbidité à moyen et long terme, gêne fonctionnelle pour le patient liée à l'angor, nécessité de réinterventions ultérieures, etc.

L'angioplastie est une intervention beaucoup plus légère et confortable pour le patient, avec cependant moins de bons résultats sur ces mêmes critères, du fait surtout des problèmes de resténoses.

Les stents ont apporté un progrès vis-à-vis de ce désavantage et l'emploi d'endoprothèses pharmacoactives a encore permis de mieux le corriger. Mais le recul reste insuffisant pour établir le niveau de gain effectif sur les critères essentiels de morbidité à 5 ans et plus. Qui plus est, l'efficacité optimale de ces dispositifs les plus récents est encore plus fortement conditionnée que pour les autres méthodes par le bon usage des médicaments qu'il faut absolument leur associer.

En l'état actuel des connaissances, il est pertinent de positionner les stents à élution de médicaments dans des indications limitatives, que des analyses en cours, y compris économiques, devraient conduire à mieux hiérarchiser.

Charlotte Tanguy
Interne en Pharmacie

BIBLIOGRAPHIE

- S.A. Baroletti and al. Drug-eluting stents : a pharmacy management perspective. *Formulary* 2004 ; 39 : 446-57.
- Haute autorité de santé. Commission d'évaluation des produits et prestations. Avis de la commission : Cypher®, Endeavor®, Taxus®.
- B. Chevalier et coll. Groupe Athérome coronaire et cardiologie interventionnelle de la Société Française de Cardiologie. Endoprothèses actives : indications, limites et développements. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux* 2005 ; 98 (10) : 1013-21.
- M.E. Bertrand et coll. Prise en charge des syndromes coronaires aigus chez les patients qui se présentent sans élévation persistante du segment ST. *European Heart Journal* 2002 ; 23 : 1809-40.
- S. Silber and al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. *European Heart Journal* 2005 ; 804-47.
- Expertise Collective : Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires 11 mai 2006. http://www.sfar.org/s/article.php?id_article=297
- L'angioplastie coronaire : un traitement symptomatique de l'angor. *La Revue Prescrire* 2004 ; 24 (254) : 674-87.
- P. Serruys and al. Five-year outcome after stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. The final analysis of the arterial revascularization therapies study (ARTS) randomized trial. *JACC* 2005 ; 46 (4) : 575-81.
- W. Hueb and al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. One year results. *JACC* 2004 ; 43 (10) : 1743-51.
- D.J. Kereiakes and al. Surrogates, substudies, and real clinical end points in trial of drug-eluting stents. *JACC* 2005 ; 45 (8) : 1206-12.
- Agents antiplaquettaires et période périopératoire. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose de la société française d'hématologie. Conférence d'experts 2001.
- D.J. Betteridge and al. Guidelines on the management of secondary prophylaxis of vascular events in stable patients in primary care. *Int J Clin Pract* 2004 ; 58 (2) : 153-68.
- Drugs for percutaneous coronary interventions. *The Medical Letter* 2004 (1197/1198) : 100-02.
- D.L. Bhatt and al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *JACC* 2002 ; 39 (1) : 9-14.
- J.A. Leopold and al. Dual antiplatelet therapy for coronary stenting. A clear path for a research agenda. *Circulation* 2005 ; 111 (9) : 1097-99.
- S. W. Lee and al. Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Impact on stent thrombosis. *JACC* 2005 ; 46 (10) : 1833-37.
- J.J. Popma. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004 ; 126 : 576S-599S.
- ANAES. Évaluation médicoéconomique de l'angioplastie transluminale percutanée et du pontage aorto-coronarien dans la prise en charge du coronarien hors infarctus du myocarde. Décembre 2000.
- Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé. Analyse économique des stents coronaires à élution médicamenteuse. Une perspective québécoise. Août 2004. <http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/index.php?id=416.309.0.0.1.0>