

5 6 7
JUN 2019

Le stent bioactif dans la vie réelle : rêve ou réalité ?

Dr Philippe DURAND
Hôpital Saint-Joseph
Paris



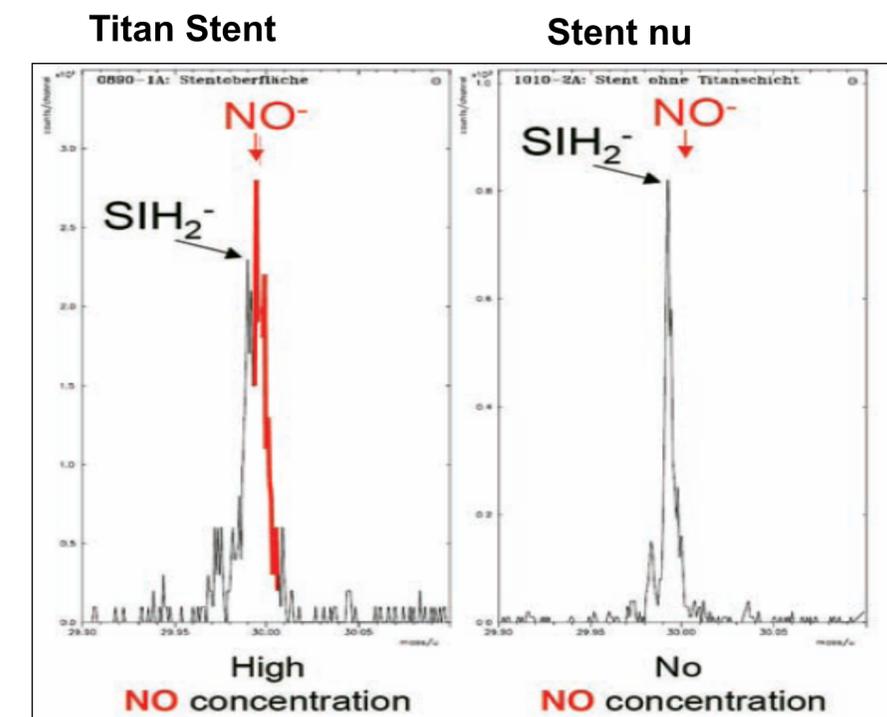
Conflits d'intérêt

- Consultant pour Hexacath
- Cofondateur et corédacteur en chef de la revue CATH'LAB

Ti TAN OPTiMAX: stent Biologiquement-Actif (BAS)

Rappel: Mécanisme d'action Ti-NO (Etudes in Vitro)

- Réduction du phénomène inflammatoire (1)
- Amélioration de la biocompatibilité (2)
- Réduction de l'agrégation plaquettaire et de la croissance fibrineuse (2)
- Accélération du phénomène de réendothélialisation (3)
- Réduction du processus thrombotique (4)
- Présence de NO de surface (5)



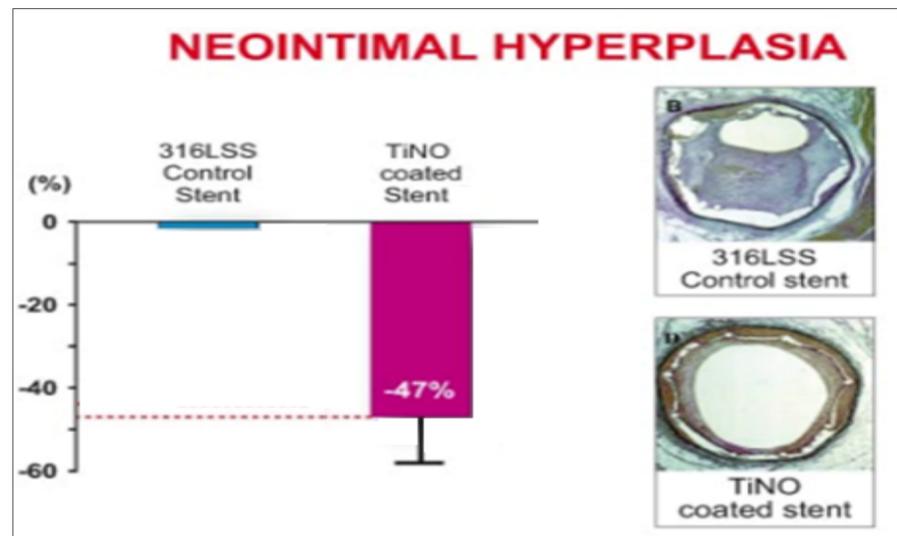
Publications:

- 1-Steinemann ; Injury 1996 ; Vol.27 Supl.3 : SC16-22 Institut de physique expérimentale Université Lausanne
- 1-Williams; Journal of Med.Engineering and Technologies; 1997 Jul; 1(4) : 195-198
- 2-Zhang et col. Journal of Biomaterial Medical Research 1998; 42:, 128-133
- 2-Gotman. Journal of Endourology 1997; Vol.11 n°6 : 383-389
- 2-Tsyganov et col. Nuclear Instruments and methods in physics research 2007; - B257: 122-127
- 3-Yeh et col., Journal of Biomedical Material research, 2006; RES 76 A: 835-841
- 4-Zhang et col. ; Surface and Coatings Technology 84 (1996) 476-479
- 5-Windecker et col. ; Eurointervention 2006, 2: 146-148

S. Windecker and al. EuroIntervention , Vol 2, Number 2, 2006

TITAN OPTiMAX: stent Biologiquement-Actif (BAS)

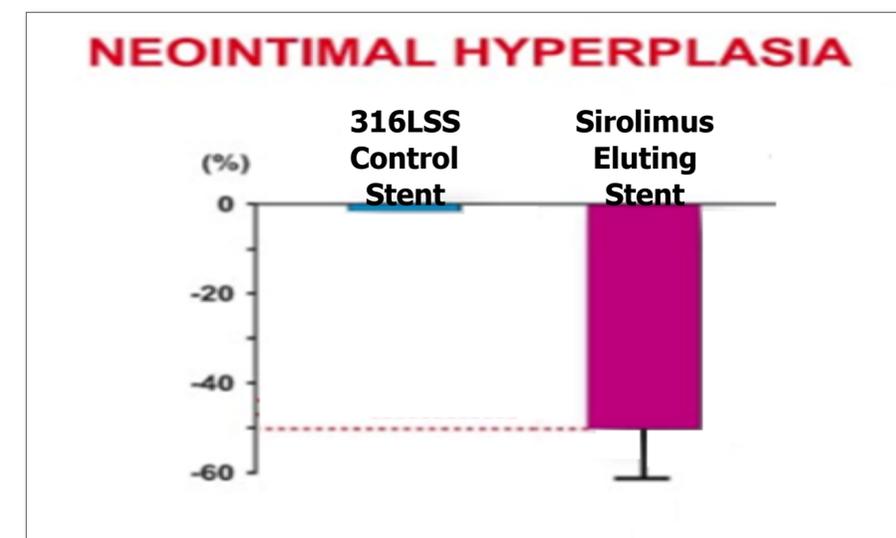
Rappel: Résultats Animaux (2001)



T I N O X VS STENT NU

↓ 47%

Source: Windecker et al, Circulation 2001



S I R O L I M U S VS STENT NU

↓ 50%

Source: Suzuki et al, Circulation 2001

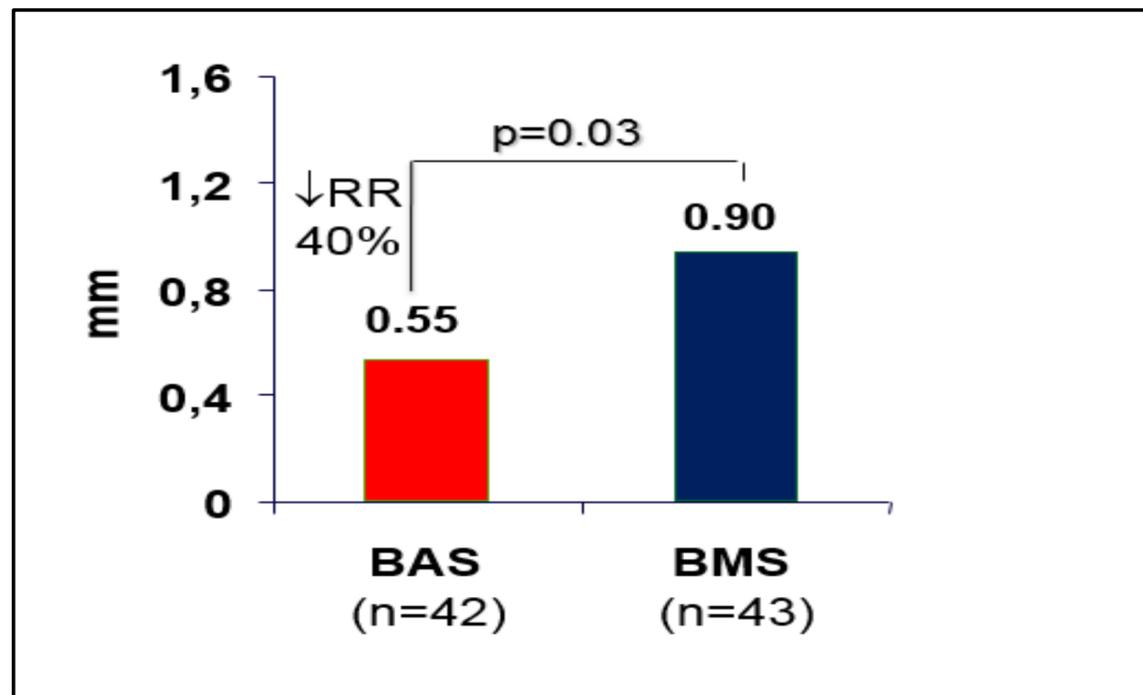
Les essais sur l'animal ont démontré des résultats similaires entre stents coronaires enrobés à l'oxynitruure de titane et au sirolimus pour réduire l'hyperplasie néointimale (- 47% versus - 50% respectivement).

Ti TAN OPTi MAX: stent Biologiquement-Actif (BAS)

Rappel : Etude Randomisée First in Man (TiNOX)

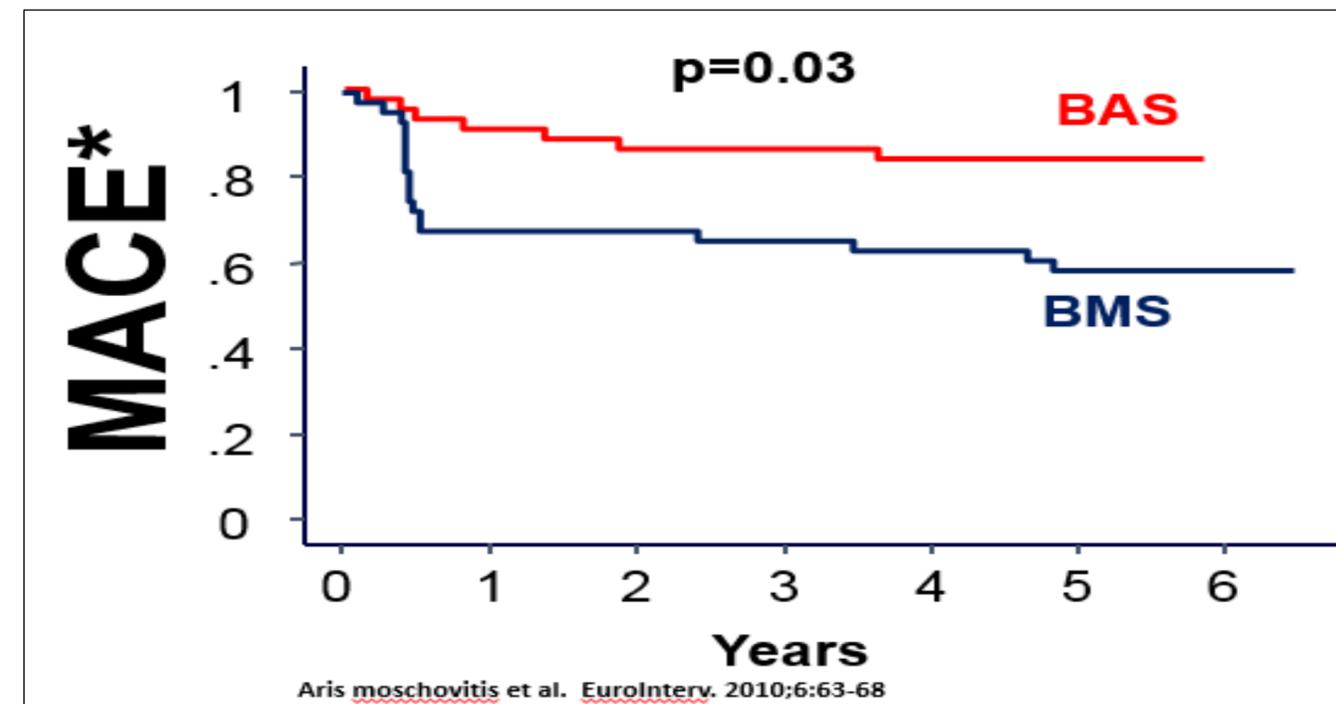
Efficacité démontrée du BAS vs stent nu sur la réduction du Late Loss (p=0.03)

(critère principal d'efficacité des stents actifs en 2005)



Late Loss 6 mois

Circulation 2005



MACE 60 mois

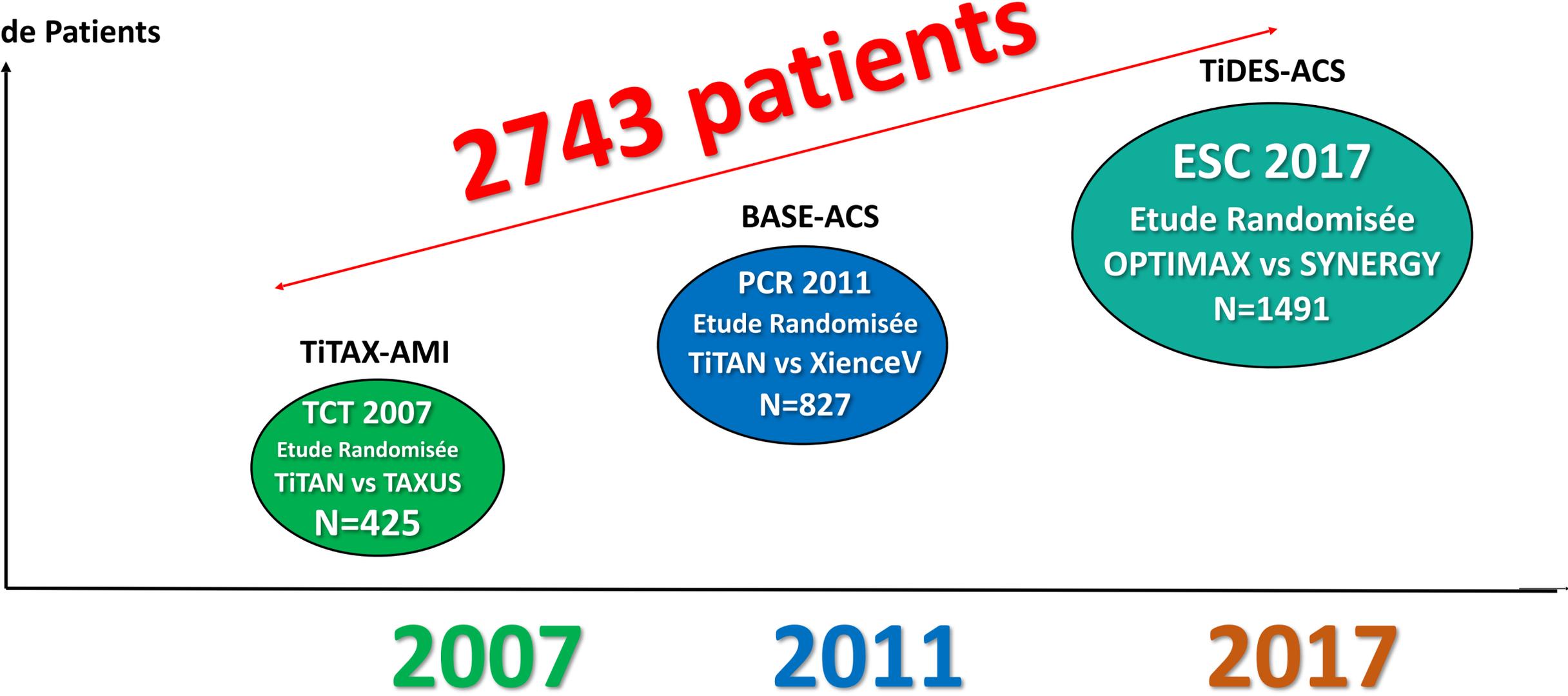
EuroIntervention 2010

Aris moschovitis et al. EuroInterv. 2010;6:63-68

Rappel: Etudes Randomisées **Ti-NO** dans le SCA

Ti-TAN stent vs stents actifs

Nombre de Patients



Registre Observationnel HAS/ANSM

Evènements durs à 12 mois



5.1.3 Résultats

Au total, 83 700 sujets affiliés Régime général de l'Assurance maladie, âgés de plus de 18 ans, ont été hospitalisés avec implantation de stent en 2014. Parmi eux, 11 782 répondaient aux critères de non inclusion (regroupant principalement l'implantation de gammes différentes au cours de la même procédure ou la réalisation de procédures hybrides). La population d'étude était donc constituée de 71 918 sujets répartis comme suit :

- 52 891 sujets porteurs de stents actifs, dont :
 - o 18 190 sujets (34,4%) dans le groupe XIENCE,
 - o 14 573 (27,6%) dans le groupe PROMUS,
 - o 12 727 (24,0%) dans le groupe RESOLUTE,
 - o 2 634 (5,0%) dans le groupe NOBORI,
 - o 4 216 (8,0%) dans le groupe BIOMATRIX et
 - o 551 (1,0%) dans le groupe ORSIRO
- 19 027 sujets porteurs de stents nus ou non actifs, dont :
 - o 10 489 sujets (55,1%) dans le groupe Nus,
 - o 3 815 (20,1%) dans le groupe TITAN
 - o et 4 723 (24,8%) dans le groupe ENERGY.

Les sujets ont été suivis en moyenne 353 jours dans la population « actifs » et 334 jours dans la population « nus ou non actifs ».

Tableau 11: Caractéristiques au cours du séjour d'inclusion chez les porteurs de stents nus/non actifs

	NUS N=10 489	TITAN N=3 815	ENERGY N=4 723	Total N=19 027
Présentation clinique				
Choc cardiogénique/Arrêt cardiaque	635 (6,0)	231 (6,1)	294 (6,2)	1 160 (6,1)
Syndrome Coronaire Aigu	4 812 (45,9)	1 934 (50,7)	2 228 (47,2)	8 974 (47,2)
Angor instable	1 278 (12,2)	428 (11,2)	434 (9,2)	2 140 (11,2)
Coronaropathie stable	3 553 (33,9)	1 146 (30,0)	1 669 (35,3)	6 368 (33,5)
Autres	211 (2,0)	76 (2,0)	98 (2,1)	385 (2,0)
Durée du séjour (jours)				
m±et [Q1-Q3]	5,53±7,07[2-6]	5,48±6,35 [2-6]	5,78±7,57 [2-7]	5,58±7,06 [2-6]
1-3	5 363 (51,1)	1 820 (47,7)	2 338 (49,5)	9 521 (50,0)
4-7	3 159 (30,1)	1 277 (33,5)	1 420 (30,1)	5 856 (30,8)
> 7	1 967 (18,8)	718 (18,8)	965 (20,4)	3 650 (19,2)
Un seul vaisseau traité	9 217 (87,9)	3 424 (89,8)	4 221 (89,4)	16 862 (88,6)
Un seul stent implanté	9 719 (92,7)	3 571 (93,6)	4 237 (89,7)	17 527 (92,1)
Indicateur d'AVC ischémique à l'inclusion	80 (0,8)	41 (1,1)	38 (0,8)	159 (0,8)
Indicateur d'hémorragie à l'inclusion	686 (6,5)	242 (6,3)	334 (7,1)	1 262 (6,6)
Score de risque hémorragique				
0	1 143 (10,9)	533 (14,0)	519 (11,0)	2 195 (11,5)
1	1 693 (16,1)	699 (18,3)	741 (15,7)	3 133 (16,5)
2	2 814 (26,8)	1 037 (27,2)	1 284 (27,2)	5 135 (27,0)
3 à 5	4 799 (45,8)	1 531 (40,1)	2 161 (45,8)	8 491 (44,6)
6 à 9	40 (0,4)	15 (0,4)	18 (0,4)	73 (0,4)

Score de risque hémorragique HAS-BLED modifié : coté de 0 à 9 par ordre croissant de risque: hypertension (score 1), fonction rénale et/ou hépatique altérée (score de 1 à 2), antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique (score 1), antécédent hémorragique (score 1), INR non contrôlée (score 1), âge>65 ans (score 1), consommations concomitantes d'alcool et de médicaments antiagrégants plaquettaire, anticoagulants, antiinflammatoires non stéroïdiens(score de 1 à 2).

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

m± et [Q1-Q3]: moyenne ± écart-type [1^{er} quartile -3^{ème} quartile]

2/3 de
SCA

Tableau 12 : Antécédents, comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaire des porteurs de stents nus/non actifs

	NUS N=10 489	TITAN N=3 815	ENERGY N=4 723	Total N=19 027
Antécédents /comorbidités				
Maladie coronaire	4 277 (40,8)	1 336 (35,0)	1 908 (40,4)	7 521 (39,5)
Revascularisation				
Pontage	42 (0,4)	7 (0,2)	19 (0,4)	68 (0,4)
Angioplastie	1 329 (12,7)	431 (11,3)	620 (13,1)	2 380 (12,5)
Insuffisance cardiaque	2 645 (25,2)	849 (22,3)	1 285 (27,2)	4 799 (25,1)
Artériopathie périphérique	1 514 (14,4)	481 (12,6)	681 (14,4)	2 676 (14,1)
AVC ischémique	618 (5,9)	209 (5,5)	284 (6,0)	1 111 (5,8)
Hémorragies majeures	1 534 (14,6)	539 (14,1)	717 (15,2)	2 790 (14,7)
Cancer actif	1 587 (15,1)	578 (15,2)	690 (14,6)	2 855 (15,0)
Maladies hépatiques	565 (5,4)	168 (4,4)	218 (4,6)	951 (5,0)
Insuffisance rénale	1 049 (10,0)	342 (9,0)	546 (11,6)	1 937 (10,2)
Insuffisance hépatique	103 (1,0)	26 (0,7)	38 (0,8)	167 (0,9)
Démence	335 (3,2)	109 (2,9)	168 (3,6)	612 (3,2)
Facteurs de risque cardiovasculaire				
Hypertension artérielle	7 995 (76,2)	2 760 (72,3)	3 639 (77,0)	14 394 (75,7)
Diabète	2 376 (22,7)	764 (20,0)	1 072 (22,7)	4 212 (22,1)
Dyslipidémie	6 732 (64,2)	2 268 (59,4)	3 003 (63,6)	12 003 (63,1)
Indicateur d'obésité	2 123 (20,2)	758 (19,9)	1 022 (21,6)	3 903 (20,5)
Indicateur de tabagisme/BPCO	3 830 (36,5)	1 441 (37,8)	1 730 (36,6)	7 001 (36,8)
Indicateur d'éthylisme chronique	762 (7,3)	271 (7,1)	324 (6,9)	1 357 (7,1)

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

Tableau 11 : Résultats de l'étude HAS-ANSM en « vie réelle » sur les risques de survenue d'évènements ischémiques ou hémorragiques ou de décès toutes causes selon la gamme de stents actifs (données du SNDS)

A 12 mois de suivi	Nbre sujets N=19 027	Nbre d'évènements	Taux d'incidence* (pour 100 personnes -années)	Hazard Ratios (intervalle de confiance à 95%)		
				Brut	p	Ajusté †
Evènements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou décès toutes causes (critère composite principal) (5 274 évènements)						
Nus	10489	2928	34.51	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)
TITAN	3815	993	32.89	0,90 (0,83-0,98)	0.01	0,97 (0,89-1,04)
ENERGY	4723	1353	35.76	1,02 (0,95-1,10)	0.58	1,03 (0,96-1,11)
Evènements ischémiques et/ou décès toutes causes (4 520 évènements)						
Nus	10489	2510	28.60	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)
TITAN	3815	849	27.04	0,89 (0,82-0,98)	0.01	0,95 (0,88-1,04)
ENERGY	4723	1161	29.56	1,02 (0,94-1,10)	0.65	1,04 (0,96-1,13)
Evènements ischémiques et/ou évènements hémorragiques (3 503 évènements)						
Nus	10489	1937	22.83	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)
TITAN	3815	671	22.00	0,93 (0,84-1,02)	0.11	0,98 (0,89-1,07)
ENERGY	4723	895	23.67	1,02 (0,93-1,11)	0.71	1,01 (0,92-1,10)
Evènements ischémiques (2 555 évènements)						
Nus	10489	1411	16.08	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)
TITAN	3815	498	15.57	0,94 (0,85-1,05)	0.30	0,98 (0,88-1,09)
ENERGY	4723	646	16.48	1,00 (0,91-1,11)	0.93	1,01 (0,92-1,12)
Evènements hémorragiques (1 189 évènements)						
Nus	10489	667	7.24	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)
TITAN	3815	215	6.76	0,88 (0,75-1,03)	0.12	0,94 (0,81-1,11)
ENERGY	4723	307	7.47	1,02 (0,88-1,17)	0.82	0,97 (0,85-1,12)
Décès toutes causes (2 247 évènements)						
Nus	10489	1269	13.25	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)
TITAN	3815	398	12.00	0,83 (0,73-0,94)	0.01	0,92 (0,81-1,04)
ENERGY	4723	580	13.50	1,03 (0,92-1,15)	0.63	1,06 (0,95-1,19)

*Taux standardisé sur la structure d'âge et de sexe des sujets porteurs de la gamme nus

†Modèle de Cox avec fragilité sur l'établissement implantateur ajusté sur : les caractéristiques sociodémographiques et médicales et les traitements médicamenteux des individus à l'inclusion ; les caractéristiques du séjour de pose de stent et de la procédure d'angioplastie ; le secteur et le volume d'activité de l'établissement implantateur

Registre Observationnel HAS/ANSM Evènements durs à 12 mois

Sur l'étude HAS-ANSM en « vie réelle » sur les risques **d'évènements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou décès toute cause** la technologie **TiTAN apparaît supérieure**

5 6 7
JUN 2019



TITANIUM OPTIMAX: Registre Observationnel Multicentrique Français National du BAS

Registre descriptif, prospectif, national, multicentrique visant à déterminer, dans une cohorte de type monde réel, l'efficacité et la sécurité à 12 mois, de l'utilisation des stents revêtus d'oxynitride de Titane, Titan-OPTIMAX, dans le traitement de lésions de novo.

Etudier les performances biomécaniques et cliniques de la nouvelle prothèse Titan Optimax



Oxynitruure de Titane: principe bio-actif déjà utilisé sur le Titan2, disposant de propriétés uniques Ti-NO. Nouvelles machines plus performantes.



Plateforme en Cobalt-Chrome avec affinement des mailles jusqu'à 65 microns en conservant une bonne radio opacité.



Nouveau Design à double hélicoïde améliorant sensiblement la capacité de mise en place de la prothèse.

Critères d'inclusion

Patient \geq 18 ans présentant une ou plusieurs lésions de novo ayant une indication pour un stent Titan-OPTIMAX.

Critères d'exclusion

- Femme enceinte
- Resténose intra-stent
- Lésions du Tronc Commun Gauche
- Lésions de bifurcation à l'exception de celles traitées par une approche standardisée
- Pose d'un stent différent du Titan-OPTIMAX
- Antécédent d'implantation d'un stent nu ou actif sur l'artère cible
- Allergie à l'iode, aux antiagrégants plaquettaires et/ou aux anticoagulants
- Patient refusant sa participation à l'étude
- Patient résidant à l'étranger (pour lequel le suivi serait impossible).

L'objectif du Registre observationnel TiTANIUM-OPTiMAX est d'observer et décrire l'efficacité et la sécurité à 12 mois de la dernière génération d'endoprothèse à mailles fines revêtue de Ti-NO, le Titan-OPTiMAX, dans le traitement de lésions coronaires « de novo » dans une cohorte de type « monde réel » de 2600 patients.

- **Objectif I** : Taux de MACE à 1 an (Décès d'origine cardiaque, re-IDM et TLR)
- **Objectif II** : Taux de thromboses de stents

L'objectif du Registre observationnel TiTANIUM-OPTiMAX est également d'obtenir des données sur la biomécanique de la nouvelle plateforme du stent OPTiMAX à mailles fines (nouveau design et nouveau cathéter porteur).

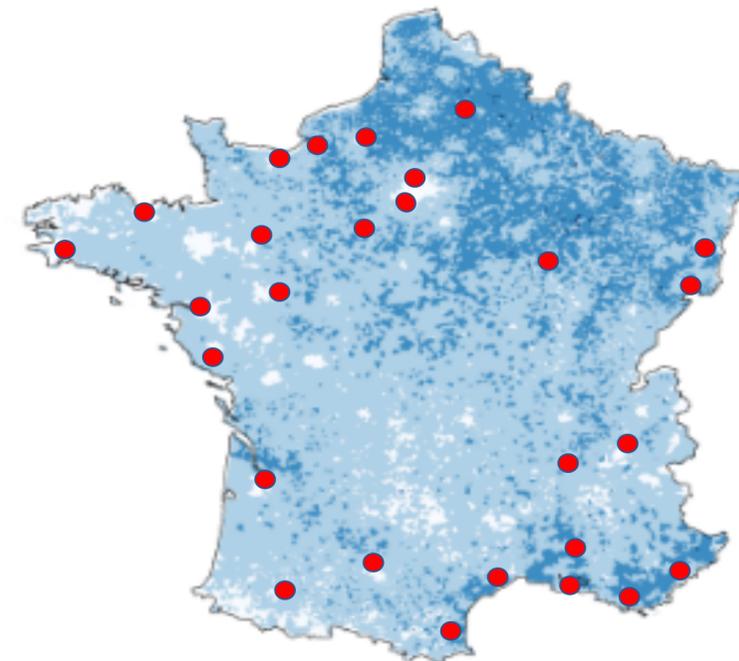
(Déclarations CNOM, CNIL et CTTIRS avec mise en place d'un CRF électronique.)

TiTANIUM OPTiMAX: Registre Observationnel

31 Centres Participants

- PI Dr Durand : Groupe Hospitalier Saint-Joseph-Paris. Investigateurs : Dr Schoukroun: Groupe Hospitalier Saint-Joseph-Paris Dr Brunel, Dr Brunet: Clinique Les Fontaines-Dijon, CH La Roche sur Yon, Dr Rischner, Dr Verdun: CH Albert Schweitzer – Colmar, Dr Barreau, Dr Quaino: Hôpital Sainte Musse-Toulon, CH Valence, Dr Prunier: CHU Angers, Institut CV Saint-Martin-Caen, Dr Joseph: CH Cornouaille-Quimper, NCH Nantes, Dr Zabalawi: CH Yves Le Foll-Saint-Brieuc, Dr Lazizi, Dr Mateus, Dr Ouerghi: Hôpital de Laval, Dr Brunelle, Dr Montastruc, Clinique des Cèdres-Cornebarieu, Dr berland: Clinique Saint-Hilaire Rouen, Dr Henon, Dr Chevalier: CH Saint-Quentin, Dr Delarche: CH Pau, Dr Shayne, Dr Ider, Dr Muhanna, Dr Wiedemann: Clinique du Diaconat-Mulhouse, Hôpital Privé Beauregard-Marseille, Dr Karsenty: Clinique Saint-Martin-Pessac, Dr Maillard: Clinique Axiom-Aix en Provence, Dr Sultan: CH Perpignan, Hôpital Privé de l'Estuaire-le Havre, CHU de Grenoble, Dr Albert, Dr Grégoire: CH Chartres, Dr Zemour: CH de Cannes, Institut Cardio Vasculaire La Roseraie-Aubervilliers, Dr Levy: Clinique du Millénaire-Montpellier, Clinique de Marignane, Pr Cuisset: CHU la Timone-Marseille, Clinique Sainte-Clotilde-La reunion.

- Résultats intermédiaires disponibles:
- Sur 1466 patients inclus
- Dont 1242 avec suivi à 12 mois



Antécédents et Facteurs de Risque

	n=1466 (%)
Homme (Genre)	1042 (71)
Age moyen (année)	71.8±12.8
Fumeurs actifs	340 (23.19)
Hypertension	864 (58.9)
Dyslipidémie	585 (39.9)
Diabète	318 (21.6)
Antécédents	
AVC	61 (4.1)
AMI	119 (8.1)
PCI	139 (9.5)
CABG	38 (2.6)

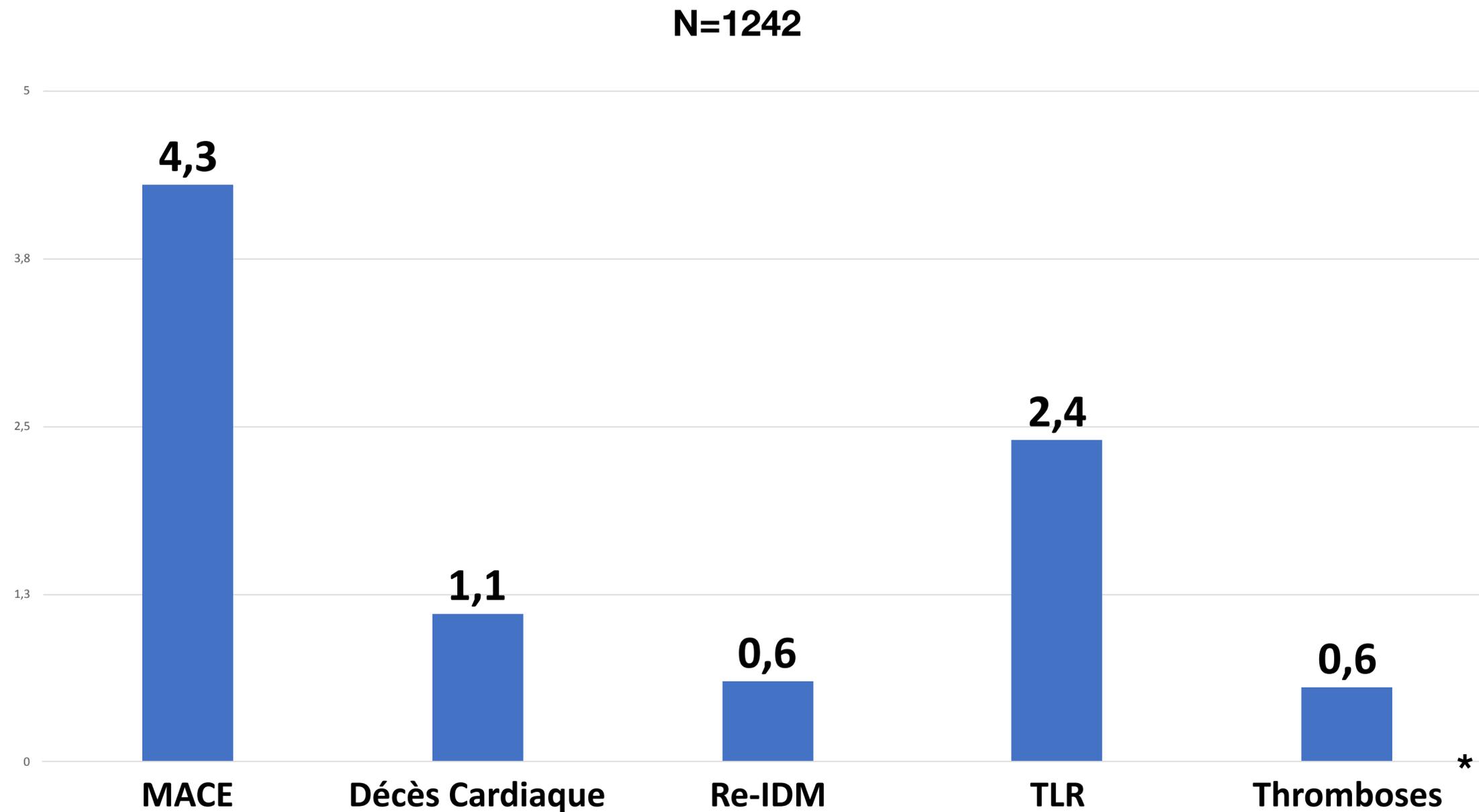
Appréciation Technique OPTiMAX

Caractéristiques	Excellent	Bon	Moyen	Mauvais	Caractéristiques	Excellent	Bon	Moyen	Mauvais
Push	57.6%	42.2%	0.2%	0%	Compatibilité KTG	55%	45%	0,1%	0%
Trackabilité	52.1%	44.4%	3.5%	0.1%	Compatibilité Guide	56.7%	43 %	0,1%	0%
Flexibilité	55.3%	44.6%	0,1%	0%	Radio Opacité marqueurs	51.5%	43%	5.4%	0.3%
Crossabilité	53%	46.7%	0.2%	0.1%	Conformabilité	53.7%	46 %	0.1%	0%

Performance générale technique OPTiMAX

Excellent/Bon: 99.9%

MACE à 12 mois (*résultats intermédiaires*)



* Thromboses certaines/possibles

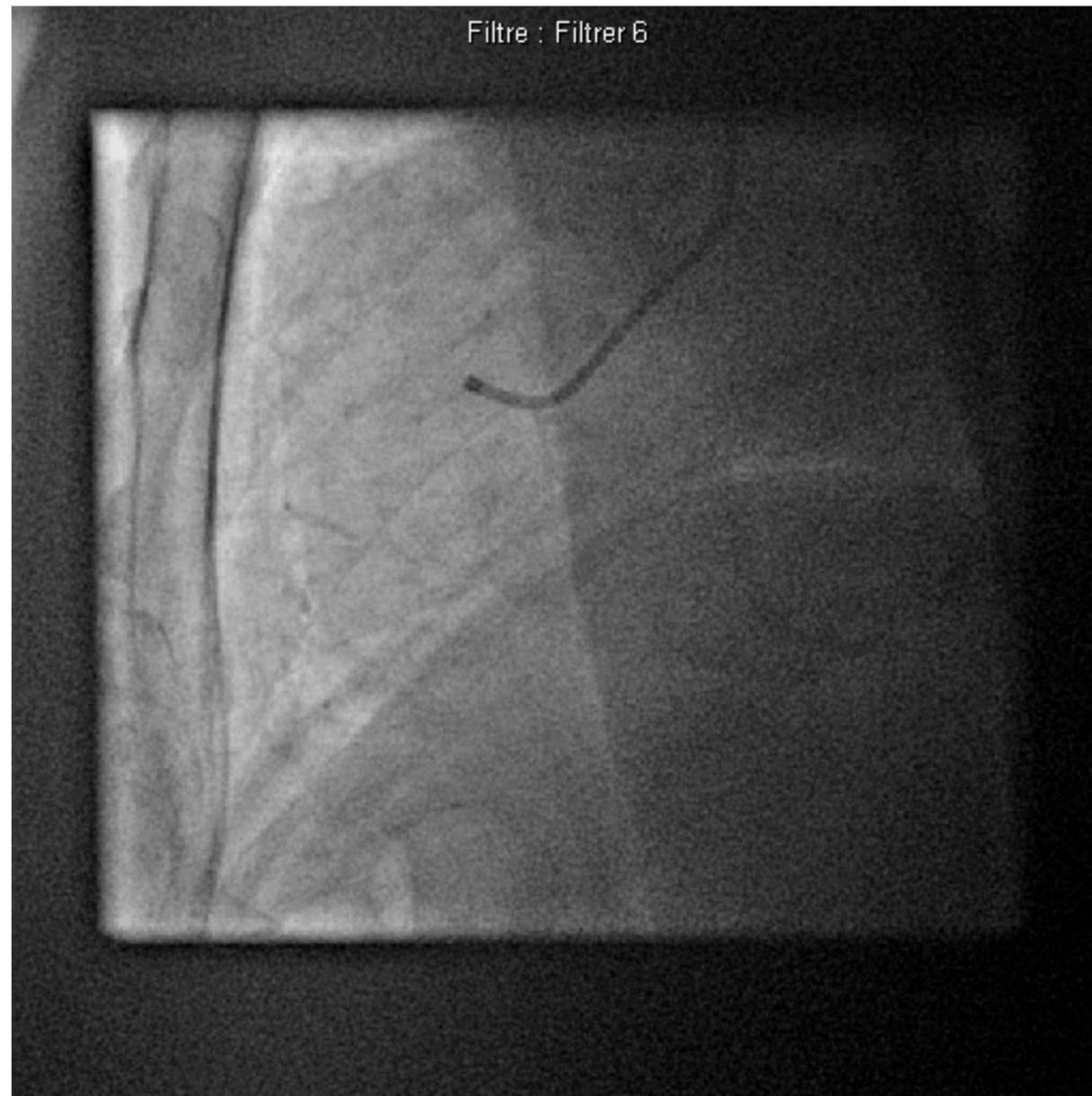
Cas clinique

- Patient de 57 ans
- HTA
- ATCD d'AVP avec hématome sous-dural chronique opéré
- Risque hémorragique élevé (avis neurologique)

- IDM inférieur H+2



2^{ème} cas clinique : ce qu'on veut éviter...



Contrôle à 1 mois



Conclusion

- Dans la vie réelle, le stent Titan Optimax est sûr et efficace
- C'est le stent « zéro souci » pour le syndrome coronarien aigu
- Indications de la HAS :
 - Patients instables (SCA) : sans limitation de longueur ou de diamètre
 - Patients stables : lésions $\geq 3\text{mm}$, longueur $\leq 20\text{mm}$

5 6 7
JUN 2019



5 6 7
JUN 2019

