

Conception des DES et DAPT

Bernard KARSENTY

Pessac

Mercredi 1^{er} Juin 2022

Il faut une DAPT suffisante ...

- La thrombose de stent (ST) demeure l'écueil majeur de l'angioplastie
 - IDM : 60 à 70 %
 - DC: 20 à 25 %
- ***DAPT : pierre angulaire pour prévenir ces complications...***

Mais pas trop !

Estimation of DAPT Study Treatment Effects in Contemporary Clinical Practice : Findings From the EXTEND-DAPT Study

Neel M. Butala and col.

Circulation 2022; 145:97-106

- 2009 -2011 : DAPT study 8864 pts
2016-2017 : US cohort Cardiovascular Data Registry CathPCI 548 540 pts
- Patients du registre : plus sévères (comorbidités, SCA...)
plus de 2 G-DES
- **DAPT prolongée préjudiciable car augmentation du risque hémorragique sans diminution du risque thrombotique**

Le risque thrombotique est lié

- au patient

- SCA
- DNID
- Dysfonction VG
- Insuffisance rénale ...

- à la lésion

- Calcium CA +++
- Lésion complexe (CTO, Bifurc, ...)
- Longue lésion
- Petits vaisseaux ...

- à la procédure

- Mal apposition de stent
- Multiples stents, overlapping
- Sous expansion du stent

- au stent

- **Design du stent**
- **Endothélialisation incomplète ou retardée**
- **Hyper sensibilité à la drogue ou au polymère**

Durée DAPT nécessaire

PROCESSUS DE CICATRISATION VASCULAIRE ET DAPT



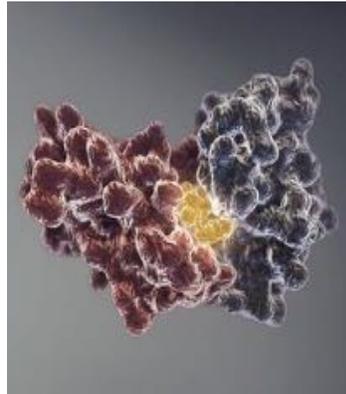
OCT : intérêt pour apprécier la cicatrisation de l'endothélium ++

- Prévention secondaire des complications ischémiques
- Prévenir la phase vulnérable de thrombose de stent

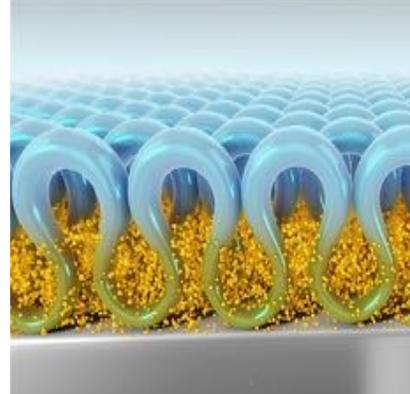
➔ Évolutions technologiques de l'endoprothèse +++

Evolution de la conception des stents

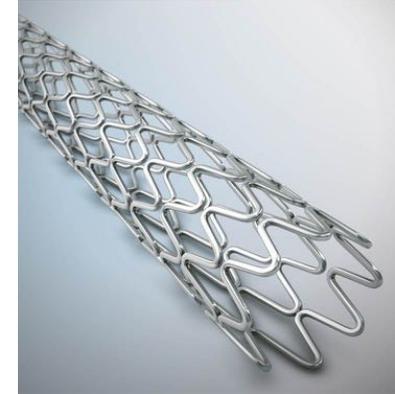
- BMS : durée DAPT courte mais risque de resténose élevé
- DES :



Drogue



Polymère



Endoprothèse

Les évolutions technologiques ayant permis la réduction de la durée de la bithérapie concernant ces 3 éléments

DES

- DES de 1^{ère} génération (1 G-DES) : Cypher, Taxus
Risque ST ++

➔ Modifications de l'endoprothèse, du polymère et de la drogue

- BVS : le futur « contrarié » ?...

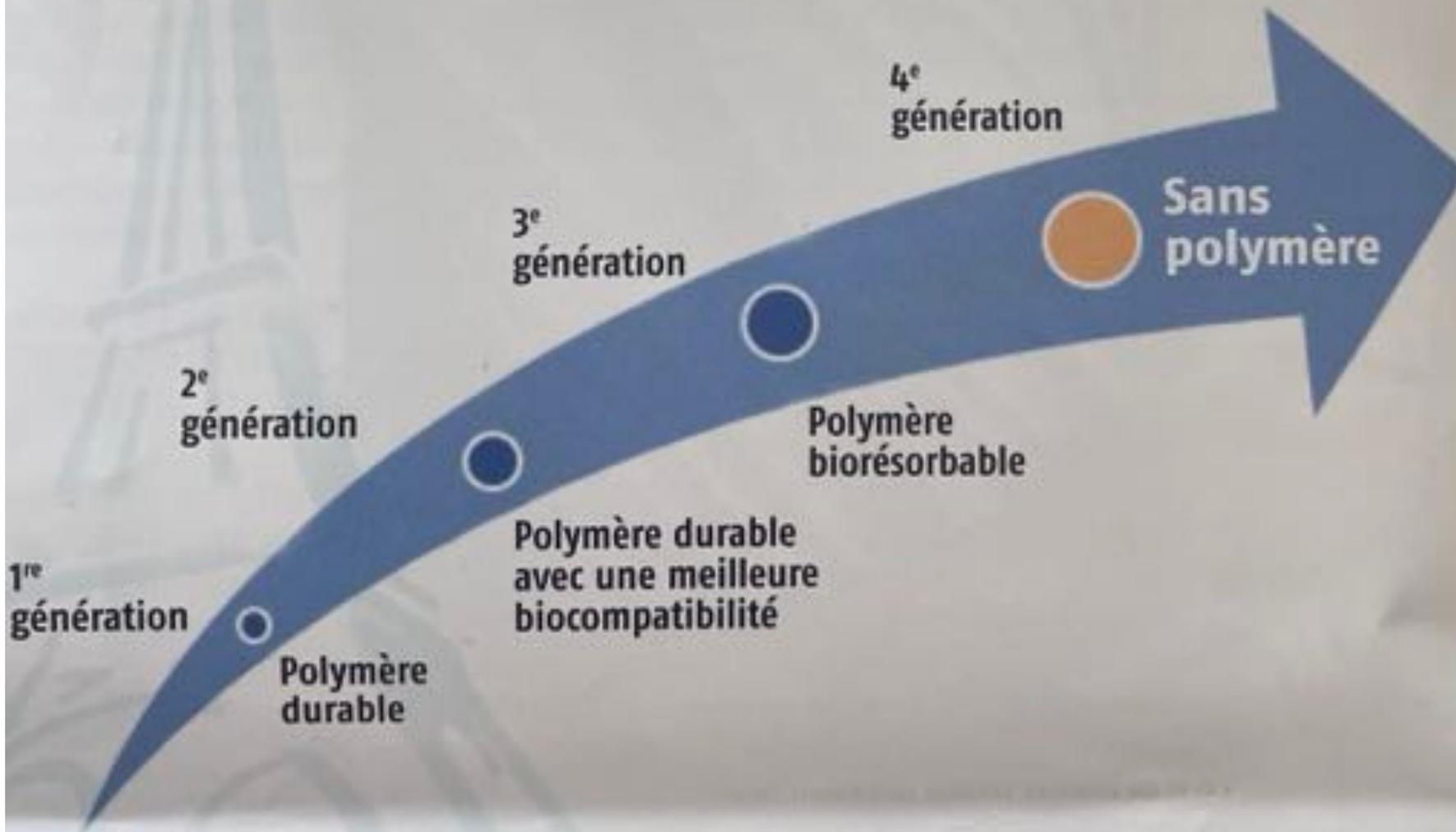


DROGUE

- Cytostatique et non cytolytique
- Biodisponibilité ++
- Lipophilie
- Active suffisamment longtemps pour limiter la prolifération des cellules musculaires lisses mais assez peu pour permettre la réendothélialisation rapide (durée DAPT...)

Sirolimus, Everolimus, Zotarolimus, Biolimus, Amphilimus,...

Stents actifs – Évolution du polymère



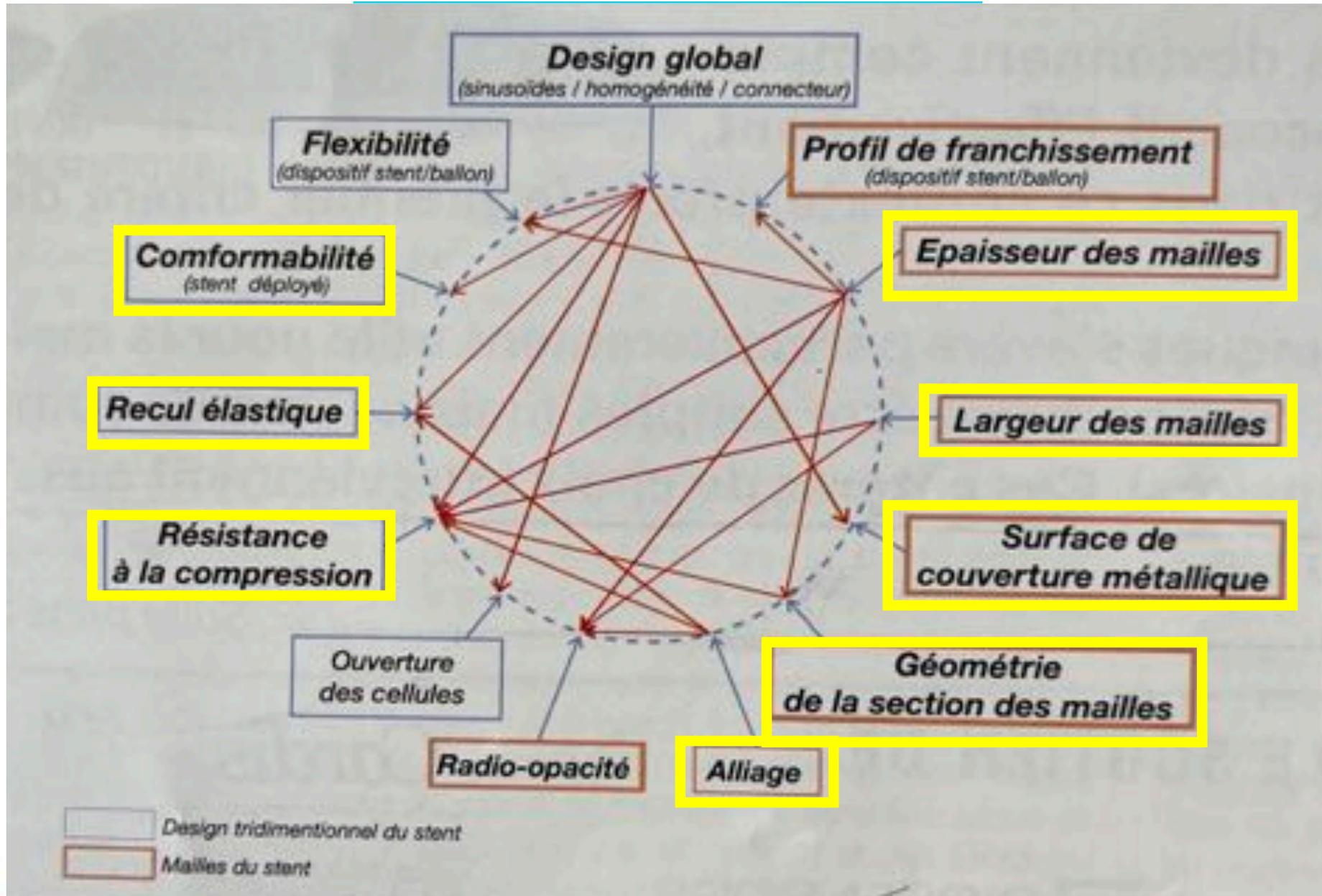
POLYMERE

- durable
biodégradable
absent
- Biocompatibilité ++
- Polymère lipophile avec relargage rapide de la drogue
- Rôle important du polymère dans la libération de la drogue mais ensuite risque inflammatoire ++ avec infiltration éosinophilique dans la paroi artérielle pouvant entraîner des réactions d'hypersensibilité potentiellement responsables de LST et VLST (durée DAPT...)
- A noter que le façon surprenante des études de DAPT courtes ont été menées avec succès avec des stents à polymère durable ...

PLATEFORME

- Elle doit minimiser l'agression pariétale et favoriser la cicatrisation
- De nombreux éléments du stent influencent le risque d'activation de la coagulation et donc la durée de la DAPT
- Dans la construction du stent certains éléments n'ont pas de relation directe avec le risque de thrombose de stent et ne seront donc pas détaillés : flexibilité, radio-opacité, taille des cellules ...

CRITERES MECANIQUES DU STENT



D'après G. FINET

ALLIAGES

- Alliage initial : acier 316 L
- Actuellement : Cobalt-chrome
Platinum-chrome
Titane
Or
- Meilleures propriétés mécaniques de rigidité avec possibilité de réduire la section des mailles et donc la masse globale du métal
- Optimisation de la résistance du stent à la compression
- Amélioration de la *biocompatibilité* sensée diminuer le risque de thrombose de stent

Durée DAPT

LARGEUR DES MAILLES et COUVERTURE METALLIQUE

- Elle influence +++ la capacité de résistance à la compression du stent déployé, compression exercée par la paroi (*terme indu de « force radiale »*)
- L'étayage optimal doit être homogène et suffisant pour éviter la protrusion du matériel athéroscléreux er/ou thrombotique
- Une maille trop fine est responsable d'une protrusion intra pariétale excessive entraînant une agression de la plaque (la pression sur la paroi augmente quand la surface de contact diminue) +++

Durée DAPT

→ COMPROMIS +++

ETUDE ISAR-STEREO

Kastrati, A., J. Mehilli, J. Dirschinger, F. Dotzer, H. Schu"hlen, F. J. Neumann, M. Fleckenstein, C. Pfafferott, M. Seyfarth, and A. Scho"mig.
 Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. Circulation 103:2816–2821, 2001

- Patients randomisés avec 2 types de stents (BMS) qui ne diffèrent que par l'épaisseur des mailles (50 vs 140 μ)
- Même architecture, même matériel, même largeur de maille (100 μ)
- Taux de resténose angiographique diminué de 42 % dans le groupe avec mailles fines vs mailles épaisses
- ***Perturbation du flux lié à la géométrie des mailles avec, dans le cas de la maille épaisse, une diminution des taux de NO et PGI₂ qui inhibent la prolifération des cellules musculaires lisses et qui ont des propriétés anticoagulantes***

EPAISSEUR DES MAILLES

La diminution de l'épaisseur de la maille réduit la prolifération néo-intimale et la néoformation thrombotique du fait de la réduction des perturbations du flux en regard des mailles

Durée DAPT

... mais entraîne une augmentation du recul élastique (recoil)

La réduction en dessous de 60 ou 70 microns peut être péjorative sur le comportement du stent

Corrélation entre épaisseur et largeur des mailles avec une possible réduction de la résistance mécanique à la compression du stent.

→ **COMPROMIS +++**

GEOMETRIE DES MAILLES (I)

- Dynamique des fluides : influence +++ de la géométrie des mailles sur l'hémodynamique
- Zones de recirculation après le déploiement du stent entraînant un ralentissement du flux : retard d'endothélialisation et risque thrombotique
- La forme des mailles joue un rôle essentiel sur l'écoulement du sang et donc sur la réendothélialisation et la **thrombogénèse**.
- Profil classique rectangulaire puis carré, oblongue, circulaire...

GEOMETRIE DES MAILLES (II)

- Conserver un flux artériel le plus laminaire possible pour diminuer le risque de thrombose **durée de la DATP**
- Les zones de recirculation facilitent l'amas de plaquettes qui ont été activées par l'accélération du flux au-dessus des mailles et l'accumulation de protéases de la cascade de la coagulation
DAPT
- Ces zones de recirculation généralement faibles, juste en amont de la maille augmentent ++ en aval

DYNAMIQUE DES FLUIDES ET BIOLOGIE DE LA THROMBOSE

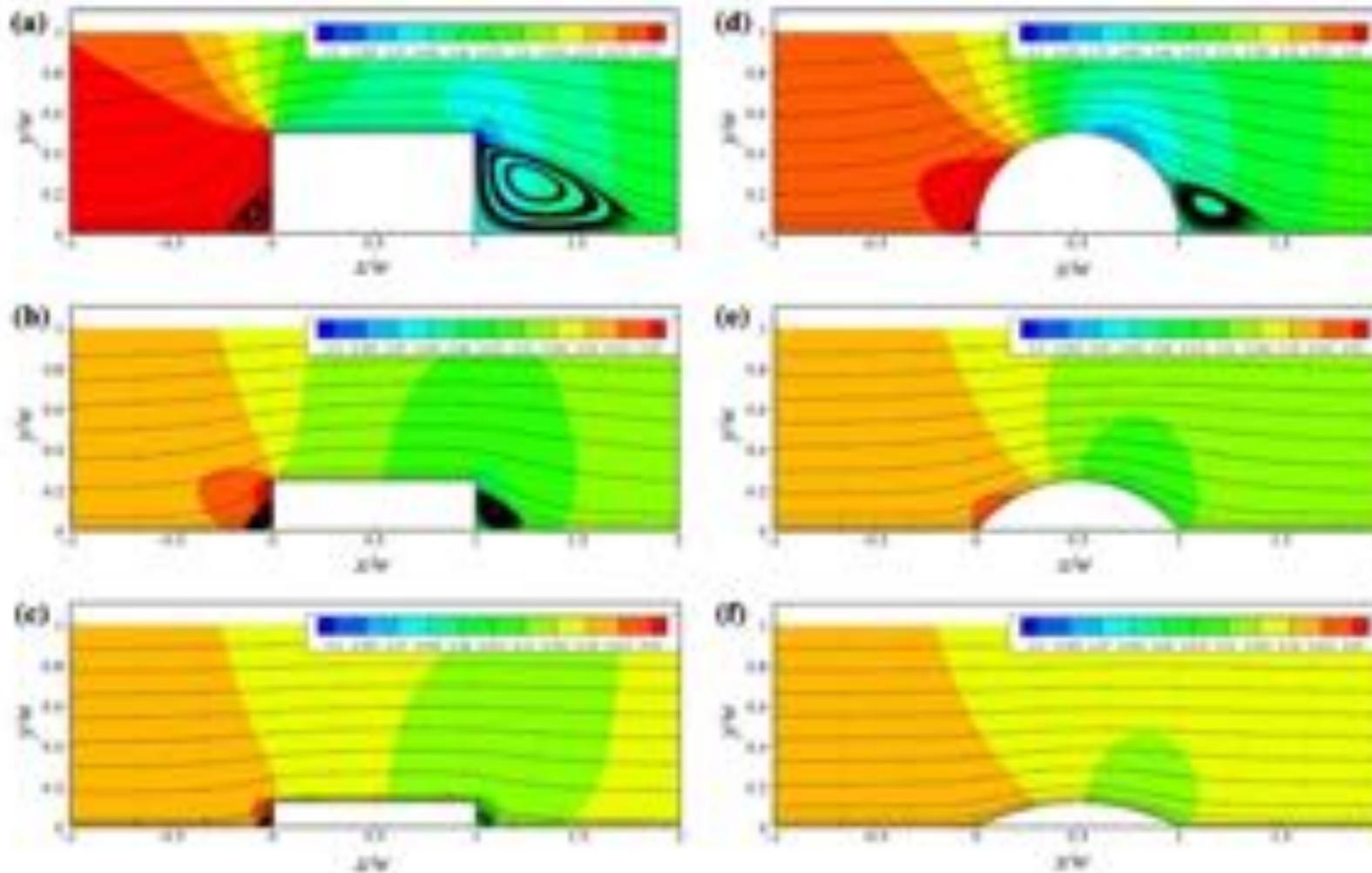


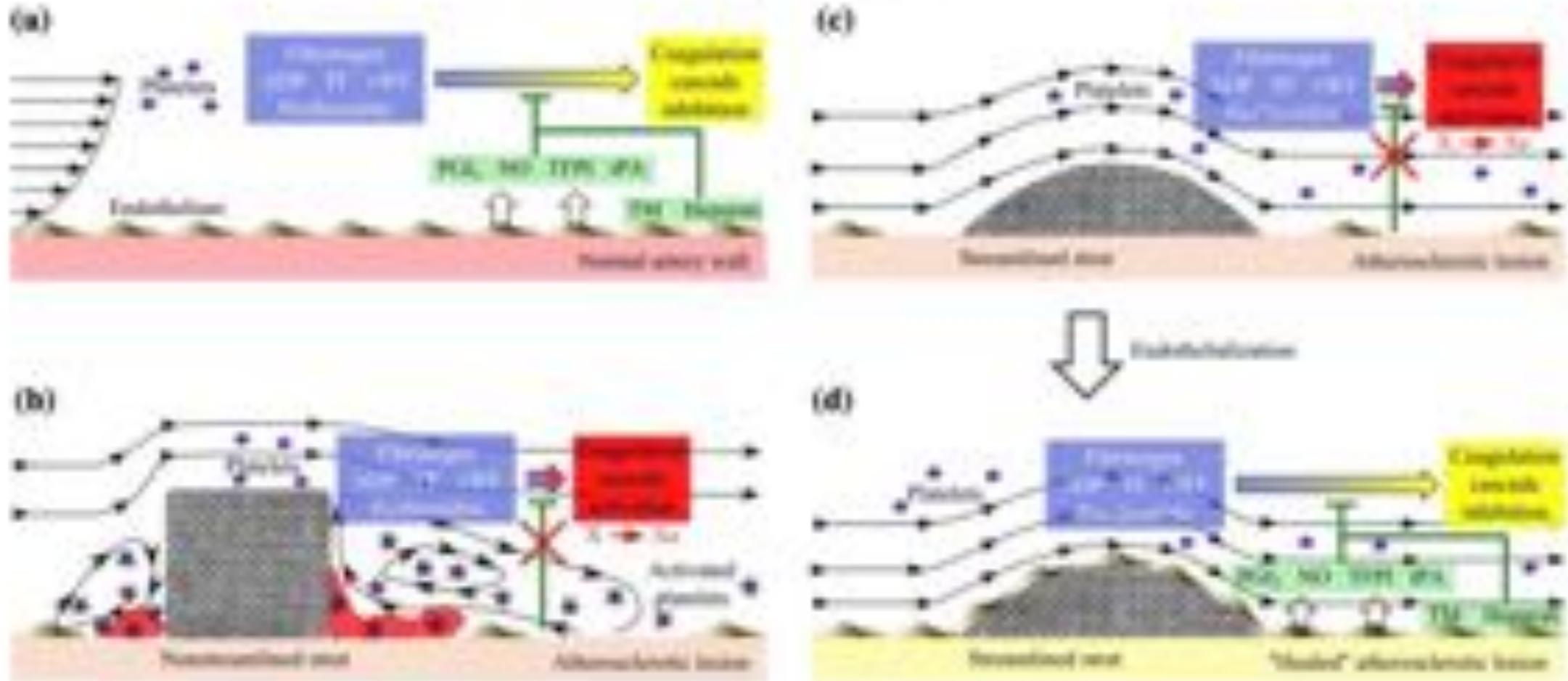
FIGURE 5. Streamlines in the foreground of a nondimensional pressure, p^* , flow field in the vicinity of (a)-(c) rectangular and (d)-(f) circular arc stent struts for aspect ratios, $AR = 2:1$, $4:1$, and $8:1$.

- Simulation numérique de la dynamique axiale des fluides
- Perturbations créées par des mailles d'épaisseurs et de formes différentes
- Peu d'influence de la forme mais rôle déterminant de l'épaisseur de la maille

DYNAMIQUE DES FLUIDES ET BIOLOGIE DE LA THROMBOSE

Hemodynamic Stents

1401



CONFORMABILITE

- Capacité de flexibilité de l'endoprothèse après son implantation dans les segments courbes
- Propriétés mécaniques des connecteurs qui devront pouvoir se déformer : le stent doit se conformer à l'artère (et non l'inverse)
- **Risque de contrainte de cisaillement sur la jonction artère / Stent avec augmentation du risque thrombotique** DAPT

OVER EXPANSION DES STENTS

L'objectif des DES actuels est de traiter au mieux les troncs communs et les grosses bifurcations en évitant le risque de malapposition et en diminuant ainsi la fréquence de ST DAPT

CONCLUSIONS

- **Les évolutions technologiques des endoprothèses ont permis de réduire la durée de la bithérapie en utilisant des drogues plus adaptées, des polymères biocompatibles ou absents et des plateformes optimisées.**
- **Dans le futur, on peut s'attendre à une optimisation des drogues, à la découverte d'autres alliages plus favorables et à l'optimisation des caractéristiques géométriques des mailles du stent qui permettront peut-être de réduire encore la durée de la DAPT...**
- **Amélioration des plateformes avec la diversification des substances délivrées : interleukines, inhibiteurs de facteur de croissance, anti-inflammatoires...**