

Université de Montréal

**Focus sur les dispositifs biorésorbables dans la
revascularisation de la maladie coronarienne**

Par
Kevin Haddad

Département de médecine
Faculté de médecine

Mémoire présenté
En vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences (M. Sc.)
En Sciences biomédicales
Option Sciences cardiovasculaires

Mai 2019

©, Kevin Haddad, 2019

1. RÉSUMÉ

Les progrès en cardiologie interventionnelle ont permis d'améliorer la prise en charge symptomatique des patients, et d'assurer un avantage de survie dans plusieurs situations cliniques. Bien que le tuteur métallique permanent à élution médicamenteuse de deuxième génération soit le standard de la pratique en angioplastie coronarienne avec le meilleur rapport risque-bénéfice, plusieurs défis restent à surmonter avec ce dispositif. Dans cette visée, les tuteurs biorésorbables sont un concept très prometteur pour la communauté médicale, avec l'espoir de réduire les répercussions négatives à long terme de l'installation des stents permanents dans le territoire coronarien.

De la pathophysiologie de la maladie coronarienne athérosclérotique aux différents moyens – pharmacologiques et interventionnels – de sa prise en charge, ce mémoire parcourra l'historique du développement de l'intervention coronarienne percutanée depuis sa naissance jusqu'à ce jour. Un focus sera accordé aux tuteurs biorésorbables (notamment le dispositif ABSORB) faisant l'objet des récents registres et études cliniques randomisées.

Malgré les résultats montrant un taux de thrombose intra-stent et un taux d'échec de lésion cible plus importants avec le tuteur ABSORB comparativement au stent à élution médicamenteuse standard, les travaux effectués dans le cadre de ce mémoire visent à projeter une nouvelle perspective sur l'avenir de la technologie des tuteurs biorésorbables. Notre registre REABSORB, une étude de cohorte en temps réel de patients canadiens avec suivi extensif jusqu'à 4 ans, a permis de démontrer un avantage considérable de la technique procédurale afin de réduire les événements cardiaques adverses majeurs. Pour leur part, les caractéristiques cliniques et lésionnelles ne se sont pas avérées des prédicteurs d'événements cardiaques dans notre étude.

Finalement, d'autres dispositifs biorésorbables seront discutés, notamment ceux à base d'alliage métallique, qui sembleraient très prometteurs pour réduire le taux de thrombose intra-stent, tout

en offrant l'avantage d'une résorption complète à long terme tel qu'attendu de la technologie des tuteurs biorésorbables.

Mots clés : Intervention coronarienne percutanée, tuteur biorésorbable, ABSORB, maladie coronarienne, endoprothèses à élution médicamenteuse, thrombose coronarienne, infarctus du myocarde, revascularisation du myocarde

2. ABSTRACT

Advances in interventional cardiology have led to improved symptomatic management of patients and survival in several clinical situations. Although the second-generation permanent drug-eluting metal stent is the standard for coronary angioplasty practice with the best risk to benefit ratio, several challenges remain to be overcome with this device. In this regard, bioresorbable stents are a very promising option for the medical community, with the hope of reducing the long-term negative impact of installing permanent stents in the coronary territory.

From the pathophysiology of coronary artery disease to the various management and treatment options, both pharmacological and interventional, this thesis will review the development of percutaneous coronary intervention from its birth to the present day. A focus will be given to bioresorbable stents (in particular the ABSORB device) which are extensively studied in recent registries and randomized clinical trials.

Despite the results showing a higher intra-stent thrombosis rate and a higher target lesion failure rate with the ABSORB stent compared to the standard drug-eluting stent, the work done in this thesis aims to project a new perspective on the future of bioresorbable stents technology. Our REABSORB registry, a real-time cohort study of Canadian patients with an extensive follow-up of up to 4 years, has demonstrated a considerable advantage of implantation techniques to reduce major adverse cardiac events. Clinical and lesional features were not predictors of cardiac events in our study.

Finally, other bioresorbable devices will be discussed, including those based on metal alloy, which seem very promising in order to reduce the rate of intrastent thrombosis, while offering the advantage of complete long-term resorption such as expected from bioresorbable stents.

Keywords: Percutaneous coronary intervention, bioresorbable scaffold, ABSORB, coronary artery disease, drug-eluting stent, coronary thrombosis, myocardial infarction, myocardial revascularization

3. TABLE DES MATIÈRES

1.	RÉSUMÉ	I
2.	ABSTRACT	III
3.	TABLE DES MATIÈRES	IV
4.	LISTE DES TABLEAUX	VI
5.	LISTE DES FIGURES	VIII
6.	LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS	IX
7.	REMERCIEMENTS	XII
8.	AVANT-PROPOS	XIV
9.	INTRODUCTION	1
9.1	MALADIE CORONARIENNE ATHÉROSCLÉROTIQUE.....	1
9.1.1	<i>PATHOPHYSIOLOGIE</i>	1
9.1.2	<i>FACTEURS DE RISQUE</i>	4
9.1.3	<i>PRÉSENTATION CLINIQUE</i>	4
9.1.4	<i>PRISE EN CHARGE</i>	8
9.1.5	<i>REVASCULARISATION</i>	12
9.2	HISTORIQUE ET DÉVELOPPEMENT DES TECHNIQUES DE ICP.....	16
9.2.1	<i>PREMIÈRE RÉVOLUTION DANS LA CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE</i>	16
9.2.2	<i>DEUXIÈME RÉVOLUTION DANS LA CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE</i>	18
9.2.3	<i>TROISIÈME RÉVOLUTION DANS LA CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE</i>	22
9.3	TUTEURS BIORÉSORBABLES.....	38
9.3.1	<i>CLASSIFICATION DES TUTEURS BIORÉSORBABLES</i>	38
9.3.2	<i>IGAKI-TAMAI BIOABSORBABLE SCAFFOLD</i>	41
9.3.3	<i>ABSORB EVEROLIMUS-ELUTING BVS</i>	42
10.	HYPOTHÈSE ET OBJECTIFS	63
11.	ARTICLE PUBLIÉ DANS LE JOURNAL CANADIEN DE CARDIOLOGIE	65
11.1	BRIEF SUMMARY	66
11.2	ABSTRACT	67
11.3	INTRODUCTION.....	67

11.4	METHODS.....	69
11.5	RESULTS	73
11.6	DISCUSSION.....	76
11.7	LIMITATIONS	79
11.8	CONCLUSION	80
11.9	DISCLOSURES	81
11.10	TABLES AND FIGURES	82
11.11	SUPPLEMENTARY MATERIAL FOR ONLINE PUBLICATION	88
12.	DISCUSSION	98
12.1	RETOUR SUR L'ARTICLE	99
12.1.1	<i>RATIONNEL DU CHOIX DES GROUPES COMPARÉS.....</i>	<i>99</i>
12.1.2	<i>CARACTÉRISTIQUES PROCÉDURALES.....</i>	<i>100</i>
12.1.3	<i>RÉSULTATS ET TROUVAILLES DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS</i>	<i>101</i>
12.1.4	<i>DOUBLE THÉRAPIE ANTIPLAQUETTAIRE (DTAP).....</i>	<i>103</i>
12.2	LE FUTUR DE LA CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE	105
12.2.1	<i>DISPOSITIF BIORÉSORBABLE AVEC ALLIAGE DE MAGNÉSIUM.....</i>	<i>105</i>
13.	CONCLUSION.....	109
14.	RÉFÉRENCES.....	1

4. LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Physiopathologie de la thrombose coronarienne	3
Tableau II. Critères de risque de décès ou d'infarctus du myocarde chez patients avec angine instable (AI) ou infarctus sans élévation du segment ST (NSTEMI) à court terme.....	6
Tableau III. Indications de revascularisation pour améliorer la survie par rapport à un traitement médical seul	13
Tableau IV. Principaux tuteurs à élution médicamenteuse d'usage.....	26
Tableau V. Comparaison des différentes procédures d'angioplastie coronarienne (adapté de (93))	36
Tableau VI. Tuteurs biorésorbables polymériques et métalliques	39
Tableau VII. Résultats cliniques de l'étude ABSORB Cohorte A.....	44
Tableau VIII. Résultats cliniques au suivi de 6 mois du registre GHOST-EU	49
Tableau IX. Résultats du registre GHOST Ferrarotto au suivi de 1 an.....	51
Tableau X. Comparaison de la performance du tuteur ABSORB à celle du Xience V	52
Tableau XI. Résultats cliniques de l'étude Absorb EXTEND à différentes durées de suivi... 55	
Tableau XIII Résultats cliniques de l'étude BVS STEMI au suivi jusqu'à 2 ans.....	57
Tableau XIV. Comparaison de quelques données angiographiques entre les patients avec ou sans thrombose	59
Table I Baseline patient characteristics	82
Table II Angiographic, QCA and procedural characteristics in total population and subgroup of patients with or without an adequate PSP technique.....	84

Supplemental Table S I	Comparison of baseline patient characteristics in subgroups of patients with or without an ACS	88
Supplemental Table S II	Lesion characteristics in total population and subgroup of lesions with or without adequate PSP technique	90
Supplemental Table S III	MACE and event-free survival for the whole study population and subgroups of patients with or without a PSP-implantation technique	91
Supplemental Table S IV	MACE-free survival at 4 years of follow-up in prespecified subgroups based on angiographic/procedural characteristics or clinical variables	95
Supplemental Table S V	Independent predictors of MACE at 2 years of follow-up.....	96
Supplemental Table S VI	Independent predictors of MACE at 3 years of follow-up	97

5. LISTE DES FIGURES

Figure 1	MACE-free survival for compared subgroups based on use of a PSP strategy up to 4 years of follow-up.....	86
Figure 2	DoCE event-free survival for compared subgroups based on use of a PSP strategy up to 4 years of follow-up.....	87

6. LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

ACC: *American College of Cardiology*

AHA: *American Heart Association*

AI: Angine instable

BB : Bêtabloquants

BCC : Bloqueurs des canaux calciques

BMS: *Bare Metal Stent*

BVS: *Bioresorbable Vascular Scaffold*

CCS: *Canadian Cardiovascular Society*

CHUM: Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CD-TLR: *Clinically-driven Target Lesion Revascularization*

CoCr: *Cobalt Chromium*

CTO: *Chronic total occlusion*

Cx: Circonflexe

DES: *Drug-Eluting Stent*

DLP: Dyslipidémie

DoCE: *Device-oriented Composite Endpoint*

DS : *Diameter stenosis*

DTAP: Double thérapie antiplaquettaire

ECR : Étude clinique randomisée

EES: *Everolimus-Eluting Stent*

FDA: *Food and Drug Administration*

FFR: *Fractional Flow Reserve*

GM-CSF: *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*

HDL: *High-density lipoproteins*

HFP: *Hexafluoropropylene*

HTA: Hypertension artérielle
DB : Diabète
ICP : Intervention coronarienne percutanée
ID-TLR: *Ischemia-driven Target Lesion Revascularization*
IECA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IL-3 : *Interleukin 3*
IM : Infarctus du myocarde
IRC : Insuffisance rénale chronique
IVUS : *Intravascular ultrasound*
IVUS-VH: *Intravascular ultrasound- Virtual histology*
LAD: *Left Anterior Descending*
LDL: *Low-density lipoproteins*
M-CSF: *Macrophage colony-stimulating factor*
MLD: *Minimum lumen diameter*
NSTEMI: *Non-ST segment elevation myocardial infarction (infarctus sans élévation du segment ST)*
NTG: *Nitroglycerin*
OCT: *Optical coherence tomography*
PA: Pression artérielle
PAC: Pontage aorto-coronarien
PBMA: *Poly (n-butylmethacrylate)*
PC: *Phosphorylcholine*
PCI: *Percutaneous Coronary Intervention*
PDLA: *Poly-DL-lactic acid*
PEVA: *Polyethylene-co-vinyl-acetate*
PLGA: *Poly(lactide-co-glycolide)*
PIGF: *Placental Growth Factor*
PLLA: *Poly-L-lactic acid*
PoCE: *Patient-oriented Composite Endpoint*
PtCr: *Platinum Chromium*
PTD-PC: *Poly-tyrosine-derived polycarbonate*

PVDF: *poly-vinylidene fluoride*
QCA: *Quantitative coronary angiography*
RCA: *Right Coronary Artery*
RVD: *Reference Vessel Diameter*
SCA: *Syndrom coronarien aigu*
SIBS: *Poly (styrene-b-isobutylene-b-styrene)*
STEMI: *ST segment elevation myocardial infarction (infarctus avec élévation du segment ST)*
STS: *Society of Thoracic Surgeons*
TCT: *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*
TIMI: *Thrombolysis in myocardial infarction*
TLF: *Target-lesion failure*
TLR: *Target-lesion revascularization*
TnI: *Troponine I*
TnT: *Troponine T*
TV-MI: *Target-vessel myocardial infarction*
TVF: *Target-vessel failure*
TVR: *Target-vessel revascularization*
VCAM-1: *Vascular cell adhesion protein 1*
VEGF: *Vascular endothelial growth factor*
VLA-4: *Very late antigen 4*

7. REMERCIEMENTS

À travers les dernières années, j'ai été comblé par la présence de personnes admirables qui m'ont accompagné inlassablement à plusieurs niveaux pour compléter ma maîtrise. J'aimerais commencer par remercier Dr Samer Mansour, mon directeur de maîtrise. Vous êtes non seulement un directeur exceptionnel, mais aussi un mentor hors-norme. Vos conseils, votre approche et votre encadrement sont inestimables. J'ai trouvé aussi en vous un confident grâce à qui j'ai pu surmonter plusieurs défis. Je suis certain qu'en suivant vos pas, je ne me tromperai jamais de chemin dans le futur. Vos qualités personnelles et professionnelles sont pour moi un modèle que je désire acquérir.

J'aimerais remercier également Dr Jean-François Tanguay, mon co-directeur de maîtrise. Votre présence était en soi inspirante, votre apport rassurant et votre touche au travail toujours élégante. Vous m'avez ouvert les yeux assez tôt au monde fascinant de la recherche médicale. Les valeurs que vous m'avez inculquées à travers votre enthousiasme au travail, votre écoute, votre rigueur et votre dévouement seront ancrées en moi à jamais.

Je soulignerai aussi la précieuse contribution de Dr Brian-James Potter dans toutes les étapes de la rédaction de l'article. Votre œil aiguisé à la révision du manuscrit et votre doigté en analyses statistiques sont à la base du succès de ce travail. Je vous remercie aussi pour le partage généreux de votre temps et de vos expériences de vie enrichissantes.

Je désire reconnaître aussi la contribution de l'équipe des hémodynamiciens du Centre hospitalier de l'Université de Montréal et de l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval sans qui cette étude n'aurait pu voir le jour. Je mentionnerai aussi l'apport des infirmières de recherche en cardiologie du CHUM qui ont participé activement à la collecte de données de l'étude.

Finalement, mais non moindrement, je remercie vivement ma famille et mes amis qui m'ont épaulé dans cette aventure. Je suis chanceux d'être entouré par autant de gens qui ont su me

donner l'encouragement et le support nécessaires pour rêver et poursuivre mes objectifs de carrière académique.

À vous tous, merci encore!

8. AVANT-PROPOS

Le programme M.D.-M.SC de la faculté de médecine de l'Université de Montréal m'a ouvert la porte à l'univers fascinant de la recherche en sciences biomédicales. Les pages qui suivent représentent la somme de mes trois années de maîtrise, qui ont été parsemées de nombreuses rencontres marquantes et de personnes inspirantes qui m'ont accompagné et m'ont encadré pour que cet ouvrage puisse voir le jour.

Ce parcours spécial m'a permis de développer mes ambitions en recherche et de pouvoir les mettre en œuvre dans mon domaine de travail plus tard en tant que clinicien. Il me paraissait crucial d'avoir une base solide en recherche; que ce soit en apprenant à lire les articles scientifiques d'un œil critique ou en initiant et complétant un projet de recherche, j'ai acquis une expérience unique dans ce programme qui a marqué très positivement mon parcours médical.

J'ai eu un coup de cœur pour la cardiologie très tôt dans mes études en médecine, et je voulais m'investir ainsi dans un projet me permettant de me former à la fois sur le plan médical et de contribuer au développement des connaissances dans ce domaine. J'ai ainsi eu la chance unique de rencontrer Dr Samer Mansour qui m'a offert généreusement de son temps à travers les années pour cultiver mon intérêt pour la cardiologie, ainsi que Dr Jean-François Tanguay qui partageait un intérêt similaire pour le sujet de ma maîtrise. Cette collaboration m'a fait grandir non seulement d'un point de vue académique, mais aussi aux plans personnel et professionnel.

J'ai ainsi complété une année de recherche exclusivement entre cours universitaires et travaux au CHUM, avant de débiter mon externat et porter ainsi à terme le projet de recherche du registre REABSORB, une étude clinique bicentrique dans le domaine de la cardiologie interventionnelle. Que ce soit à travers la conception de l'étude, la collecte de données, la revue de la littérature, l'analyse des résultats ou la rédaction d'article, j'ai acquis des connaissances et une expérience sans égales qui m'ont permis de forger ma future identité professionnelle et de jeter les balises d'une carrière académique.

9. INTRODUCTION

9.1 MALADIE CORONARIENNE ATHÉROSCLÉROTIQUE

9.1.1 PATHOPHYSIOLOGIE

L'athérosclérose est un processus complexe impliquant plusieurs acteurs et s'étalant sur de nombreuses années. L'étape initiale consisterait en l'accumulation de lipoprotéines (LDL) au niveau de l'intima où il y aurait liaison aux protéoglycans(1). Cette liaison permet de capter les LDL, pouvant faciliter par la suite leur oxydation ainsi que d'autres modifications structurales(1).

La genèse de l'athérosclérose se base par ailleurs sur le recrutement des leucocytes (monocytes et lymphocytes T) et leur pénétration entre les cellules endothéliales. À cet endroit, ils s'accumulent et se transforment en cellules spumeuses après avoir incorporé les LDL modifiés qui s'y trouvaient (1, 2). Plusieurs molécules contribuent à l'adhésion des leucocytes et à faciliter leur interaction avec la surface endothéliale, comme la famille des immunoglobulines (ex. VCAM-1, VLA-4) et la famille des sélectines (ex. P-sélectines) (1-3). La migration de ces leucocytes à l'intérieur de la paroi vasculaire dépend de molécules nommées chimiokines (1, 2).

Au cours du développement de la plaque athérosclérotique, les macrophages se multiplient grâce à l'expression de facteurs de croissance, comme M-CSF, IL-3 et GM-CSF (1). L'évolution de la plaque d'athérome reposerait sur des mécanismes d'inflammation impliquant l'immunité innée et acquise, et est perpétuée par la présence d'une dysfonction endothéliale (1, 3).

Parallèlement aux processus décrits ci-dessus, les cellules musculaires lisses ont un rôle important à jouer dans le développement de la plaque. Bien que le site initial de migration de ces cellules reste à déterminer, plusieurs évidences montrent que leur concentration au niveau

de la plaque reposerait sur un équilibre entre réplication et apoptose (4). En plus de la composante cellulaire, l'athérosclérose implique une accumulation de matrice extracellulaire au niveau de la plaque. Il est intéressant de constater que le remodelage artériel pendant la croissance de la plaque varie durant le développement de l'athérosclérose. Contrairement aux stades avancés d'athérosclérose, la plaque d'athérome croît dans la direction abluminale tôt au cours de la maladie, ce qui résulte en une augmentation du calibre artériel (5). L'aire de la lumière coronarienne reste stable au départ, mais finit par rétrécir lorsque la sténose dépasse 40% (6). Ceci s'oppose au remodelage négatif caractérisé par un rétrécissement de la membrane élastique externe au site de la lésion. Le tout est médié par un équilibre entre anabolisme et catabolisme de la matrice extracellulaire (1).

La croissance de la plaque est assurée par des facteurs d'angiogenèse comme le VEGF, oncostatine M et le PlGF, ainsi que la mobilisation des leucocytes à l'intérieur et l'extérieur de la plaque à travers les réseaux vasculaires (1). Le tout peut se compliquer par une thrombose ou une hémorragie. La sécrétion de cytokines par les cellules musculaires lisses contribue aussi à promouvoir la calcification de la plaque, par des mécanismes impliquant des acteurs similaires à ceux retrouvés dans l'ostéogénèse (7).

Plusieurs conséquences peuvent être attendues secondairement à ces processus pathologiques. Pour commencer, la sténose artérielle en est une très importante. Dans des situations où la demande est augmentée comme dans un effort physique important, une sténose coronarienne significative peut résulter en une angine de poitrine. Cette phase symptomatique peut prendre plusieurs années après le développement initial de la plaque athérosclérotique (1). Cependant, un infarctus du myocarde peut se présenter assez tôt même sans sténose significative, et cela peut être expliqué entre autres par la rupture d'une plaque vulnérable avec cap fibreux aminci par l'inflammation, la relâche de métalloprotéinases et l'apoptose des cellules musculaires lisses. Lors d'un stress hémodynamique ou secondaire à une suractivation du système sympathique, une telle plaque vulnérable pourrait rompre et causer une thrombose coronarienne (8). Un autre mécanisme serait une érosion superficielle de la plaque

athérosclérotique. Les deux mécanismes susmentionnés diffèrent, et ils sont résumés dans le tableau ci-dessous (1): (Tableau I, Page 3)

Tableau I. Physiopathologie de la thrombose coronarienne

	Rupture de plaque	Érosion superficielle de plaque
Type de cap	Cap fibreux mince et fissuré, pauvre en protéoglycans.	Cap fibreux épais et intact, riche en protéoglycans et glycosaminoglycans. Mécanisme de base reposant sur la desquamation des cellules endothéliales, ce qui expose le collagène
Cellularité	Riche en macrophage	Riche en cellules musculaires lisses
Type de thrombus	Riche en fibrine	Riche en plaquettes, et thrombus amplifié par implication des neutrophiles
Caractère occlusif	Thrombus occlusif	Thrombus non-occlusif
Propension de remodelage positif	Plus de remodelage positif au préalable	Moins de remodelage positif préalablement
Conséquence clinique	Plus souvent STEMI	Plus souvent NSTEMI

9.1.2 FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs pouvant être à l'origine de la maladie coronarienne athérosclérotique ont été étudiées depuis des décennies. Certains d'entre eux sont une cause directe d'athérosclérose, alors que d'autres sont des marqueurs montrant une association sans lien de cause à effet direct. Notamment, les facteurs de risque de la maladie coronarienne athérosclérotique sont les suivants : tabagisme, dyslipidémie (DLP), hypertension (HTA), diabète (DB), inactivité physique, syndrome métabolique, et histoire familiale positive de MCAS à jeune âge (<65 ans chez proche féminin ou <55 chez proche masculin) (9). Une histoire positive de MVAS ou maladie cérébrovasculaire augmentent les chances d'une MCAS également (9).

9.1.3 PRÉSENTATION CLINIQUE

La douleur retrosternale d'origine coronarienne est précipitée par des facteurs qui augmentent la consommation d'oxygène ou d'autres qui réduisent l'apport d'oxygène au myocarde. L'ischémie du myocarde peut avoir des présentations cliniques variables : une angine stable ou un syndrome coronarien aigu (SCA) qui inclut l'angine instable (AI), les infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) et les infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI). D'autres présentations possibles incluent les suivantes : un équivalent angineux, une ischémie silencieuse, une arythmie maligne à la présentation initiale ou une défaillance dans le contexte d'une cardiomyopathie ischémique.

La douleur angineuse d'origine cardiaque dure plusieurs minutes, et elle est localisée en rétrosternal. Cette douleur dure typiquement moins que 20 min (10). Elle est décrite souvent par les patients comme un serrement, un étouffement ou un sentiment de lourdeur. Plusieurs irradiations possibles de cette douleur peuvent être attendues, soient au niveau d'un ou des 2 bras, du cou, de la mâchoire, le dos ou à l'épigastre (9). Les facteurs pouvant déclencher cette douleur sont les émotions fortes, l'exercice ou les gros repas, et il y a soulagement au repos ou en délivrant de la nitroglycérine (NTG) sublinguale. La douleur éprouvée peut être évaluée

cliniquement comme typique, atypique ou non cardiaque (9). D'autres symptômes peuvent accompagner la douleur angineuse ou se présenter sans contexte de douleur, comme une dyspnée, une syncope, des douleurs abdominales, de la diaphorèse ou des nausées (11). Cette présentation atypique a lieu essentiellement chez les patients diabétiques, ceux de sexe féminin, les patients plus âgés et ceux avec une démence ou une insuffisance rénale chronique (IRC)(11).

À la différence d'une angine stable, une angine est dite instable si elle remplit un des critères suivants (9) :

- Douleur de novo : sévérité d'au moins CCS classe III (12), en-dedans de 2 mois de la présentation initiale
- Douleur crescendo :
 - Déclenchée à un seuil d'effort plus faible (augmentée d'au moins 1 classe de CCS en-dedans de 2 mois de la présentation initiale à au moins CCS classe 3)
 - Douleur plus fréquente
 - Durée plus prolongée
- Douleur au repos : souvent prolongée >20 min, en-dedans de 1 semaine de la présentation initiale

Pour sa part, un infarctus du myocarde (IM) est défini principalement par une élévation et/ou baisse des biomarqueurs cardiaques avec au moins une valeur supérieure au 99^e percentile de la limite supérieure à la normale, avec au moins un des critères suivants (13):

- Symptômes d'ischémie
- Changements ST-T à l'ECG de novo ou bloc de branche gauche de novo
- Onde Q pathologique sur l'ECG
- Évidence aux imageries d'une zone non viable du myocarde ou présence d'anomalies régionales de contractilité
- Présence d'un thrombus intracoronarien selon l'autopsie ou la coronarographie

Un IM peut se présenter par ailleurs dans d'autres contextes, notamment en cas d'une mort subite, suite à une intervention coronarienne percutanée, dans un cas de thrombose intra-stent ou suite à une chirurgie de pontage coronarien (13).

La différence majeure entre un NSTEMI et une angine instable est l'élévation des biomarqueurs cardiaques dans le premier cas, signe de dommage du myocarde. Pour leur part, les changements à l'ECG, comme une élévation transitoire du segment ST, une dépression de ST et/ou une inversion de l'onde T, peuvent être présents dans un NSTEMI mais ne sont pas requis pour poser ce diagnostic (11).

Des critères de risque de décès ou d'infarctus du myocarde non fatal à court terme pour les patients en SCA excluant les STEMI ont été prévus pour guider la prise en charge, et ils sont présentés dans le tableau ci-dessous (9): (Tableau II, Page 6)

Tableau II. Critères de risque de décès ou d'infarctus du myocarde chez patients avec angine instable (AI) ou infarctus sans élévation du segment ST (NSTEMI) à court terme

	Haut risque	Risque intermédiaire	Faible risque
Caractéristique	≥1 des critères suivants	≥1 des critères suivants, sans présence de critères à haut risque	Aucun critère à haut risque ou à risque intermédiaire présent. Patient peut avoir une des caractéristiques ci-dessous
Douleur	Au repos, prolongée (>20 min) et persistante	- Au repos et prolongée mais étant résolue, avec probabilité de	- Fréquence, durée ou sévérité augmentée

		<p>MCAS élevée ou modérée</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prolongée >20 min et atténuée par repos ou NTG sublinguale - Nocturne - De novo ou progressive avec CCS III ou IV dans les 2 dernières semaines, sans être prolongée au repos mais avec risque intermédiaire ou élevé de MCAS 	<ul style="list-style-type: none"> - Provoquée à un seuil d'effort plus faible - De novo de 2 semaines à 2 mois avant la présentation
Histoire	Symptômes crescendo dans les 2 derniers jours	<ul style="list-style-type: none"> - Infarctus du myocarde (IM) passé, maladie vasculaire périphérique ou cérébrovasculaire, ou pontages coronariens - Prise d'aspirine 	
Évaluation clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Âge >75 ans - Œdème pulmonaire - Régurgitation mitrale de novo ou aggravée - B3 ou râles de novo/ aggravés - Hypotension, bradycardie ou tachycardie 	Âge > 70 ans	

Marqueurs cardiaques	Élevés (TnT ou TnI >0.1 ng/mL)	Légèrement élevés (<0.1ng/mL)	Normal
ECG	- Changements ST transitoires >0.5mm avec angine de repos - Tachycardie ventriculaire soutenue - Bloc de branche de novo	- Changements de l'onde T - Ondes Q pathologiques ou dépression de ST < 1mm au repos dans plusieurs dérivations	Normal ou inchangé

Tableau adapté des lignes directrices du ACC/AHA 2012

Pour sa part, une élévation persistante du segment ST ou une dépression du même segment dans le contexte d'un IM postérieur transmural (≥ 2 dérivations précordiales V1-V4) sont considérés des SCA-STEMI, et leur prise en charge diffère des autres SCA (11). La plupart des patients en STEMI évolueront en un IM avec une onde Q pathologique si la reperfusion n'est pas effectuée rapidement. Par ailleurs, un bloc de branche gauche de novo dans un contexte de douleur ischémique est considéré un équivalent de STEMI, et doit donc être géré dans cette optique (14).

9.1.4 PRISE EN CHARGE

L'arsenal thérapeutique dans le cas d'une ischémie du myocarde inclut une prise en charge pharmacologique et/ou par revascularisation. Les indications pour chacune des deux approches varient selon plusieurs facteurs, dont la présentation clinique du patient.

9.1.4a Traitement de l'angine stable

Pour commencer, au moins 90% du risque d'IM est attribué à 9 facteurs de risque potentiellement modifiables, soit : le DB, l'HTA, la DLP, le tabagisme, la consommation

d'alcool, l'obésité, une diète pauvre en fruits et légumes, la sédentarité et des facteurs psychosociaux (15).

Ainsi, la promotion des bonnes habitudes de vie correspond à la première étape de la prise en charge. Ceci est complétement par des interventions pharmacologiques, dont le but est soit d'offrir une cardioprotection ou une réduction des symptômes avec amélioration de la qualité de vie. Parmi ces molécules figurent les statines (avantage de survie et réduction des événements ischémiques et du besoin de revascularisation en plus du traitement de la dyslipidémie) et des agents antiplaquettaires comme l'aspirine (avantage de survie et diminution du risque thrombotique) (9). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sont aussi souvent indiqués en présence de dysfonction ventriculaire gauche avec fraction d'éjection $\leq 40\%$, de DB, d'HTA ou d'IRC. Ils ont démontré également une réduction de mortalité dans certaines catégories de patients à risque. (9).

Les bêtabloquants (BB) cardiosélectifs sont souvent utilisés pour le contrôle symptomatique de l'angine et ils sont utiles pour améliorer la survie des patients avec dysfonction ventriculaire et un infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque (IC) avec fraction d'éjection $\leq 40\%$ (9). D'autres agents peuvent être ajoutés aux BB pour soulager les symptômes, comme les bloqueurs des canaux calciques (BCC), les nitrates à longue action ou des molécules plus récentes comme la ranolazine(9). Un soulagement plus immédiat de l'angine peut être assuré par l'utilisation de la NTG sublinguale(9). Des méthodes alternatives pour le soulagement symptomatique incluent la neuromodulation ou la contre-pulsation (9).

Une évaluation du risque lors de la stratification non invasive permet de classer les patients en trois grandes catégories : risques faible (décès ou infarctus annuel $<1\%$), intermédiaire (décès ou infarctus annuel $1-3\%$) ou élevé (décès ou infarctus annuel $>3\%$) (9, 16, 17). Ceux avec risque élevé pourraient bénéficier d'une angiographie pour évaluer l'anatomie et la possibilité d'une revascularisation (9). Celle-ci est indiquée pour prévenir les complications cardiaques ou un décès, ainsi que pour l'amélioration de la qualité de vie si le contrôle médical ne s'avère pas optimal (9).

Dans le cas d'une revascularisation percutanée, une double thérapie antiplaquettaire (DTAP) est donnée à base d'aspirine et de clopidogrel pour 6 mois si le risque de saignement n'est pas élevé. En présence d'un risque élevé d'événements thrombotiques (clinique ou angiographique) sans risque de saignement, un prolongement de la DTAP jusqu'à 3 ans après une revascularisation peut être considéré, tel que recommandé par les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (18).

9.1.4b Traitement du SCA excluant STEMI

Les SCA excluant les STEMI peuvent représenter un défi au niveau de la prise en charge vu le large éventail de présentations cliniques.

Un des outils utilisés pour guider cette prise en charge est le score TIMI(19), utilisé pour prédire le taux de mortalité à 30 jours ainsi qu'à 1 an pour les patients en SCA NSTEMI (11). L'autre outil qui s'est avéré utile est le score de GRACE (20) qui peut prédire un décès ou un IM durant l'hospitalisation et après le congé (11).

Le traitement à court terme du patient dans cette catégorie de présentation clinique vise avant tout de freiner l'ischémie et d'éviter un décès ou un re-IM. Plusieurs molécules pharmacologiques sont donc utilisées dans cette optique, comme les anticoagulants, les antiplaquettaires et les antiangineux (11).

Parmi les médicaments donnés précocement, on retrouve les nitrates sublinguaux, puis intraveineux si la douleur angineuse persiste, ou dans le contexte d'une HTA ou une insuffisance cardiaque pour réduire la charge de travail du myocarde. Les BB cardiosélectifs per os (carvedilol, métoprolol succinate ou bisoprolol) sont recommandés dans les 24 premières heures de l'admission en l'absence d'instabilité hémodynamique ou d'autres contrindications. Les BCC non dihydropiridines seront utilisés dans des cas où la gestion symptomatique n'est toujours pas

optimale avec les BB, ou en présence de contreindications ou d'effets secondaires à ces derniers. Parallèlement, il est recommandé d'initier un traitement hypolipémiant à base de statine (11).

Les IECA sont utilisés de leur côté aussi tel que précédemment décrit (9.1.4a). Les bloqueurs de l'aldostérone peuvent être ajoutés à l'arsenal thérapeutique en présence d'une dysfonction du VG et en absence de contreindications (11).

Par la suite, deux volets de traitement s'offrent à ces patients : stratégie guidée par l'ischémie ou stratégie invasive précoce (11). La stratégie invasive fait appel à une coronarographie immédiate, alors que l'approche guidée par ischémie n'optera pas directement pour une évaluation diagnostique invasive. Dans ce dernier cas, la coronarographie sera considérée en deuxième temps s'il y a évidence d'ischémie, en cas d'échec de traitement médical ou en présence de facteurs pronostics de haut risque (11). Certaines situations cliniques nécessitent un transfert immédiat pour une approche plutôt invasive, comme la présence d'une instabilité hémodynamique, une douleur angineuse incontrôlable, un IM large ou une arythmie récidivante ou mal contrôlée (11).

Quelle que soit la stratégie optée, un traitement médical doit comprendre des antiplaquettaires et des anticoagulants. Notamment, l'aspirine est initiée dès les premières heures d'hospitalisation pour une durée indéfinie. Parallèlement, un inhibiteur de P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) est débuté pour une période pouvant aller jusqu'à 12 mois (11). Une extension de la DTAP jusqu'à 3 ans est recommandée s'il y a un faible risque de saignement(18). Des inhibiteurs de GPIIb/IIIa (eptifibatide ou tirofiban) sont débutés aussi en présence de facteurs de risque intermédiaires à élevés d'événements adverses (11) tels que décrits dans le Tableau 3. Un traitement avec des anticoagulants doit aussi être instauré quelle que soit la stratégie de traitement choisie (11).

Finalement, les patients avec un SCA NSTEMI, chez qui une approche invasive est optée, peuvent bénéficier d'une revascularisation percutanée multivasculaire et non seulement du vaisseau cible ou d'une revascularisation chirurgicale si indiquée(11).

9.1.4c Traitement du STEMI

La prise en charge des STEMI diffère par rapport aux autres présentations de SCA. Il s'agit d'une urgence médicale qui nécessite une reperfusion coronarienne dans les plus brefs délais. En effet, une ICP primaire est recommandée pour tout patient avec STEMI et symptômes ischémiques qui persistent depuis moins que 12 heures, mais il serait raisonnable d'opter pour cette stratégie si l'ischémie est persistante jusqu'à 24 heures. Cette même procédure est recommandée en cas d'insuffisance cardiaque aigüe sévère ou de choc cardiogénique, peu importe la durée depuis le début des symptômes (14). Idéalement, la durée entre le premier contact médical et l'angioplastie devrait être de moins que 90 minutes (14). Par ailleurs, la revascularisation doit être limitée au vaisseau cible si le patient est stable hémodynamiquement, sauf en cas d'incertitude angiographique ou électrocardiographique quant à la localisation de l'infarctus (14).

Si le patient est pris en charge dans un centre n'ayant pas les capacités d'effectuer une ICP, il est recommandé d'envisager un transfert vers un autre hôpital ayant l'expertise nécessaire et cela en-dedans de 120 min du premier contact médical. Sinon, un agent fibrinolytique devrait être administré en moins de 15-30 minutes en l'absence de facteurs de haut risque de saignement (14). Un transfert ultérieur vers un centre pour une approche pharmaco-invasive est conseillé pour compléter la prise en charge en 3 à 24 heures. Sinon, une stratification non-invasive doit être effectuée avec possibilité d'une coronarographie et/ou une revascularisation ultérieurement (14, 21).

Des agents anti-ischémiques, antiplaquettaires et anticoagulants font également partie de l'arsenal thérapeutique quelle que soit la stratégie choisie (14).

9.1.5 REVASCULARISATION

Le but de la revascularisation chez les patients avec une MCAS est le soulagement symptomatique et/ou l'amélioration de la survie (9, 17). D'une façon conventionnelle, une

sténose coronarienne est considérée significative anatomiquement lorsqu'elle est d'au moins 70% (ou $\geq 50\%$ si le tronc commun est impliqué) (9, 17). Une évaluation anatomique ou physiologique plus poussée peut stratifier certaines lésions. Une lésion est considérée significative physiologiquement si la mesure de la réserve coronarienne (FFR) est ≤ 0.80 (9, 17). De même une mesure par une échographie endovasculaire d'une aire résiduelle en bas de 4.0mm^2 (6.0mm^2 pour le tronc commun) est corrélée à une ischémie dans le territoire de cette coronaire (22, 23). En plus, le calcul des scores SYNTAX et STS est très utile en contexte de prise de décision de revascularisation par intervention coronarienne percutanée (ICP) ou par pontage aortocoronarien (PAC), respectivement (24-26).

Pour commencer, les indications de revascularisation dans le but d'améliorer le taux de survie comparativement au traitement médical seul sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau III, Page 13), avec la classe de recommandation attribuée à chaque procédure (9, 17) :

Tableau III. Indications de revascularisation pour améliorer la survie par rapport à un traitement médical seul

Contextes anatomique ou clinique	
Tronc commun coronaire gauche non protégé	
PAC	Recommandation classe I
ICP	<p>IIa- En cas d'angine stable et les 2 critères suivants remplis :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Conditions anatomiques avec faibles risques de complications pendant ICP et des effets bénéfiques à long terme très probables ▪ Caractéristiques cliniques à risque significatif d'événements adverses en cas de chirurgie <p>IIa- En cas d'AI/NSTEMI et non admissibilité pour pontage</p> <p>IIa- En cas de STEMI si flux coronaire distal a un TIMI (<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>) grade < 3 et ICP peut être effectuée de façon sécuritaire plus rapidement que le pontage</p> <p>IIb- En cas d'angine stable et les 2 critères suivants remplis :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Conditions anatomiques à risque faible ou intermédiaire de complications pendant ICP et des effets bénéfiques à long terme à probabilité intermédiaire ou élevée

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Caractéristiques cliniques à risque d'événements adverses en cas de chirurgie <p>III- Chez patients avec angine stable (vs. pontage) avec anatomie non favorable pour une ICP et patients bons candidats pour un pontage</p>
Maladie de 3 vaisseaux avec ou sans atteinte de l'interventriculaire antérieure (IVA)	
PAC	Recommandation classe I IIa- Il est raisonnable de choisir le pontage plutôt que l'ICP chez patients avec maladie tritronculaire complexe et qui sont bons candidats pour la chirurgie
ICP	IIb- Bénéfice incertain
Maladie de 2 vaisseaux avec atteinte de l'IVA proximale	
PAC	Recommandation classe I
ICP	IIb- Bénéfice incertain
Maladie de 2 vaisseaux sans atteinte de l'IVA proximale	
PAC	IIa- Avec ischémie étendue IIb- Bénéfice incertain si absence d'ischémie étendue
ICP	IIb- Bénéfice incertain
Maladie d'un vaisseau impliquant l'IVA proximale	
PAC	IIa- Avec utilisation de l'artère mammaire interne gauche pour bénéfices à long terme
ICP	IIb- Bénéfice incertain
Maladie d'un vaisseau sans implication de l'IVA proximale	
PAC	III : Non recommandé
ICP	III : Non recommandé
Dysfonction ventriculaire gauche	
PAC	IIa- Si fraction d'éjection de 35% à 50% IIb- Si fraction d'éjection <35% sans MCAS significative du tronc commun de la coronaire gauche
ICP	Données insuffisantes
Survivant d'un décès cardiaque avec tachycardie ventriculaire induite par ischémie	
PAC	Recommandation classe I
ICP	Recommandation classe I
Absence de critères anatomiques ou physiologiques de revascularisation	
PAC	III : Non recommandé
ICP	III : Non recommandé

Tableau adapté des lignes directrices du ACC/AHA 2017

Concernant les indications de revascularisation pour améliorer les symptômes en cas de sténose coronarienne significative anatomiquement ou physiologiquement, on retrouve (9) :

- ≥ 1 sténose significative revascularisable avec angine non tolérée malgré traitement médical optimal (PAC ou ICP avec recommandations de classe I)
- ≥ 1 sténose significative revascularisable avec angine non tolérée et un traitement médical optimal ne peut être introduit à cause de contrindications, d'effets adverses ou pour des préférences du patient (PAC ou ICP avec recommandations de classe IIa)
- Pontage antérieur et présence d'au moins une sténose significative associée avec une ischémie et angine non tolérée malgré traitement médical optimal (Classes de recommandation IIa et IIb pour ICP et PAC respectivement)
- MCAS complexe à 3 vaisseaux et patient bon candidat pour pontage (Classe de recommandation IIa pour utilisation de PAC au lieu de ICP)
- Myocarde ischémique mais viable et perfusé par des artères non pontables (Classe de recommandation IIb pour revascularisation transmyocardique en complément au PAC)

En absence de critères anatomiques ou physiologiques pour la revascularisation, il n'est pas recommandé de procéder à une ICP ou un PAC (9).

9.2 HISTORIQUE ET DÉVELOPPEMENT DES TECHNIQUES DE ICP

Mouvementée par l'esprit novateur de plusieurs médecins/chercheurs qui ont marqué le développement de l'intervention coronarienne percutanée (ICP), notre compréhension de ce domaine promet de nouveaux développements pour les futures générations, dans la lutte pour éradiquer la maladie coronarienne athérosclérotique.

Résumer l'histoire de l'angioplastie coronarienne n'est pas une tâche facile, surtout avec les multiples percées médicales qui ont marqué le développement de ce domaine tel qu'on le connaît de nos jours.

Commençons par le commencement!

9.2.1 PREMIÈRE RÉVOLUTION DANS LA CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

9.2.1a Angioplastie conventionnelle à ballonnet

Pour retracer les origines de l'angioplastie coronarienne, l'histoire nous ramène au cœur de la deuxième moitié du XX^e siècle, précisément à la ville de Zurich en Suisse. L'intervention coronarienne percutanée (ICP) prend naissance entre les mains d'Andreas Gruentzig, un cardiologue qui s'est intéressé depuis plusieurs années aux thérapies de revascularisation percutanée, d'abord au niveau périphérique, avant de faire atterrir son ambition dans le territoire coronarien.

Il faut comprendre qu'au début des années 1970, la connaissance de la phase aiguë d'un IM et sa prise en charge étaient rudimentaires. Peu de procédures diagnostiques existaient et le traitement reposait essentiellement sur l'administration de quelques médicaments – nitroglycérine et propranolol (27). Soulignons aussi le fait que l'angiographie coronarienne n'était pas d'usage courant, et le pontage coronarien était strictement réservé aux patients avec une angine réfractaire au traitement médical optimal (27).

En septembre 1977, le génie de Gruentzig renverse les normes de son temps et met sur place une nouvelle procédure – l'angioplastie conventionnelle par ballonnet- afin d'intervenir au

niveau d'une lésion athérosclérotique dans le territoire de la coronaire interventriculaire antérieure. L'angioplastie effectuée chez un jeune homme de 37 ans fut un succès. Le patient encore vivant plus que 40 ans après la procédure témoigne de ce fait (28). La première angioplastie coronarienne au Canada fut réalisée à l'Université de Montréal par le Dr Paul-Robert David avec l'équipe de l'Institut de Cardiologie de Montréal en février 1980.

La procédure, qui a subi plusieurs modifications techniques avec le temps, se fait sous fluoroscopie en insérant un cathéter à ballonnet en périphérie (par ex : artère fémorale ou radiale). Ce cathéter est guidé jusqu'au site de la sténose coronarienne. À cet endroit, le ballonnet est gonflé pour dilater le segment rétréci, et cela à haute pression. Après le dégonflement du ballonnet et le retrait du cathéter, nous nous attendons à une reprise d'un débit sanguin normal, et par conséquent, à un meilleur contrôle de l'ischémie myocardique (29).

9.2.1b Limitations

Bien que l'établissement de cette procédure ait connu un succès immuable, plusieurs défis ont limité son accès à une grosse panoplie de patients, dû à des répercussions de l'angioplastie à la fois en phases aiguë et chronique.

Tout d'abord, on note les risques d'occlusion aiguë de 3-5% et de sténose récurrente ou resténose pouvant survenir chez 30-50% des patients revascularisés en-dedans de 6 mois à la suite de la procédure (30-34) .

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de cet événement, notamment la dissection artérielle. En effet, la dilatation du ballonnet peut causer un traumatisme mural, avec une déchirure intimale et une infiltration de sang au niveau de la média, avec des répercussions potentiellement mortelles si la condition n'était pas prise en charge d'urgence par pontage coronarien ou redilatation prolongée (35). Il est à noter que la lésion au niveau du mur artériel et l'exposition de la matrice sous-endothéliale peut entraîner aussi une thrombose par activation, adhésion et agrégation plaquettaire, ce qui contribue ainsi à l'occlusion aiguë de la lumière artérielle(36).

Pour sa part, le recul élastique pose un problème majeur chez 5-10% des patients dans les quelques minutes ou heures suivant la procédure(37). Par définition, il s'agit d'une rétraction ou même d'une contraction du mur artériel, avec rétrécissement de la lumière coronarienne par rapport à son rayon de dilatation initial suite au gonflement du ballonnet. Les risques accrus d'un IM aigu lors d'une occlusion imposaient parfois une chirurgie de revascularisation d'urgence(37).

L'angioplastie à ballonnet cause par ailleurs une resténose par d'autres mécanismes que ceux évoqués ci-dessus. Notamment, le remodelage négatif et la néoprolifération intimale sont des prédateurs d'échec à long terme de la procédure (38). Le remodelage négatif est défini à l'échographie endovasculaire par un rétrécissement de la membrane élastique externe au niveau du site lésionnel, comparativement à un site adjacent non atteint par la maladie athérosclérotique (5). En termes plus simples, il y a constriction de l'artère. Pour sa part, la néoprolifération intimale sera davantage traitée dans la prochaine section, puisque son retentissement est moins remarquable que les 2 premiers mécanismes (recul élastique et remodelage négatif) au cours d'une angioplastie à ballonnet.

9.2.2 DEUXIÈME RÉVOLUTION DANS LA CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

9.2.2a Développement des tuteurs coronariens nus, BMS (Bare metal stent)

Pour surmonter les limitations rencontrées avec l'angioplastie conventionnelle à ballonnet, les scientifiques ont dû essayer plusieurs procédures dans les années 1980 pour garder la flamme flamboyante de l'œuvre de Gruentzig vivante, en lui apportant des améliorations et des modifications innovantes.

Certains scientifiques ont eu l'idée de retirer les plaques par des techniques d'athérectomie rotationnelle ou directionnelle, du laser à exciplexe ou d'extraction transluminale (39). Malgré les études démontrant que l'occlusion en phase aiguë est réduite, reste-t-il que plusieurs problèmes majeurs sont encore présents, comme la resténose, sans compter le prix dispendieux

de telles procédures et leur utilisation limitée à certains types d'atteintes coronariennes et par des opérateurs ayant une expertise spécifique à ces outils ou techniques d'angioplastie (39).

L'utilisation de tuteur métallique dans le traitement de la maladie coronarienne a donc vu le jour en 1986, dans une tentative audacieuse de contrer plusieurs problèmes de l'angioplastie conventionnelle, comme la dissection artérielle, le recul élastique aigu ainsi que le remodelage négatif à long terme. Ces phénomènes augmentaient le risque d'occlusion coronarienne aiguë, ou même de resténose tardive.(40) Ainsi, l'utilisation d'un tuteur servira désormais comme un échafaudage pour garder la lumière coronarienne ouverte après une angioplastie au ballonnet, ce qui réduit drastiquement la nécessité d'une chirurgie de pontage d'urgence après une telle procédure et rend les résultats en phase aigüe très prometteurs.

Plusieurs générations d'endoprothèses se sont succédées, à partir du premier tuteur métallique Wallstent, de nature auto-expansible et fait d'acier inoxydable. Le premier tuteur coronarien approuvé par le FDA (*Food and Drug Association*) américain fut le Gianturco-Roubin, un tuteur métallique expansible à ballonnet (40).

Le tuteur a subi plusieurs modifications avec le temps pour optimiser son efficacité. Notamment, la réduction de l'épaisseur de l'endoprothèse et des mailles a contribué à diminuer la perte luminale à long terme ainsi que la survenue post-procédurale d'un événement coronarien, sans oublier un gain de flexibilité de ce dispositif (27).

Par contre, certains désavantages sont rencontrés, comme la diminution de la radioopacité et de la force radiale de l'endoprothèse (41).

9.2.2b Limitations

Cette deuxième révolution en cardiologie interventionnelle a permis de traiter des lésions plus complexes mais le phénomène de resténose continuait de limiter son efficacité et l'étendue de son application. Bien que plusieurs problèmes comme le remodelage constrictif et le recul élastique soient mieux contrôlés, la néoprolifération intimale continue de poser un défi majeur.

Cette dernière, communément appelée hyperplasie intimale, est un processus résultant d'une atteinte lésionnelle à l'endothélium vasculaire, ce qui engendre une dénudation intimale, suivie d'une déposition de plaquettes et de fibrinogène. Un recrutement des leucocytes va avoir lieu, qui à leur tour prolifèrent et infiltrent le mur artériel. Ces éléments cellulaires vont sécréter des facteurs de croissance qui stimulent à leur tour les cellules musculaires lisses de la média à sortir de la phase quiescente du cycle cellulaire, à proliférer et migrer vers l'intima. Le tout est accompagné par la synthèse et la déposition de matrice extracellulaire rétrécissant davantage la lumière coronarienne. L'effet à long terme de ce processus physiopathologique est une resténose(42). Le risque de resténose intra-stent s'élève à 15-20% en présence d'un tuteur nu (27). Plusieurs facteurs liés au patient ou de nature angiographique expliquent la resténose intra-stent encore plus élevée avec les tuteurs métalliques nus, comme la présence de diabète et un petit diamètre du vaisseau revascularisé chez qui les taux de resténose peuvent s'élever à 30-50% (43-45).

Bien que la néoprolifération intimale soit le défi majeur des tuteurs métalliques nus, d'autres problèmes sont aussi observés. En effet, une thrombose subaiguë (>24h et <30 jours après la procédure) a été constatée jusqu'à 5% des patients(27); ce phénomène étant relativement plus rare en phase aigüe que pendant une angioplastie par ballonnet. Cela a donc nécessité l'introduction d'une thérapie antiplaquettaire pour diminuer ce risque, qui a été ramené avec succès aux alentours de 1% avec l'utilisation de la ticlopidine, et plus tard le clopidogrel(27). Par ailleurs, l'expansion totale du tuteur lorsque déployé au site d'intérêt a aussi contribué à la diminution du taux de thrombose subaiguë (27). Pour sa part, l'optimisation du diamètre ou '*sizing*' adéquat, servant à correspondre le diamètre du tuteur utilisé à celui du vaisseau revascularisé via des techniques d'imagerie intracoronarienne, a joué un rôle crucial dans l'abaissement du taux de thrombose également (46).

Finalement, apposer un tuteur métallique de façon permanente limite le remodelage vasculaire efficace, prive le vaisseau coronarien de sa fonction endothéliale normale et peut créer un foyer d'inflammation ou de néoathérosclérose, ce qui pourrait constituer d'autres limitations significatives à long terme de ce dispositif.

9.2.2c Brachythérapie

Une nouvelle technique a vu le jour visant à diminuer le taux de resténose intra-stent retrouvé avec les tuteurs nus par l'utilisation de la radiation intracoronarienne via des particules bêta ou gamma.

Cette avancée repose sur l'inhibition de la néoprolifération intimale, et cela en induisant une apoptose et une réduction de la prolifération cellulaire, mais aussi une diminution de la fibrose au niveau de l'adventice vasculaire (47). Il résulte ainsi une action directe sur la cellule, mais aussi une inhibition de son activité (47). Il y a ainsi diminution de la sécrétion de cytokines et de chimiokines, et donc moins de cellules inflammatoires et immunitaires sont recrutées. Le tout contribue à freiner la prolifération des cellules musculaires lisses, et ainsi à contrecarrer l'hyperplasie intimale (47).

Plusieurs données ont émergé à la suite de l'utilisation de la brachythérapie pour diminuer la resténose intra-stent. Par exemple, la technique peut être utilisée sans égard au diamètre du vaisseau-cible, avec un bénéfice marqué pour les petits vaisseaux de <2.5mm de diamètre lorsque la brachythérapie est comparée au placebo (48). L'utilisation des radiations bêta et gamma a démontré un avantage de diminution de la resténose intra-stent clinique et angiographique dans plusieurs études, comme Gamma-One (49), Long WRIST (50) et INHIBIT (51).

D'autre part, certaines limitations à cette technologie ont rapidement émergé. Tout d'abord, des événements thrombotiques au-delà de 30 jours de l'intervention représentent une complication sérieuse retrouvée à la suite de l'usage de la brachythérapie. Ceci semble être dû à un retard de réendothélialisation vasculaire par inhibition de l'intima, avec déposition de fibrine et une augmentation de recrutement plaquettaire, ainsi qu'une nécrose tissulaire autour de l'endoprothèse installée (52). Dans ce contexte, une double thérapie antiplaquettaire doit être prise sur une plus longue durée.

Un autre problème significatif est la sténose des extrémités du tuteur, causée par la non-couverture par radiation de toute la longueur de la lésion sur laquelle l'ICP a eu lieu ou même reliée à un effet prolifératif d'une très faible dose de radiation (53). La brachythérapie peut entraîner également un spasme coronarien pouvant être hémodynamiquement significatif et nécessitant ainsi un traitement par vasodilatateurs à doses croissantes (54).

Finalement, bien que la resténose intra-stent est réduite par la brachythérapie, plusieurs études ont démontré une récurrence à long terme de ce problème, et cela chez 10 à 30% des patients (55).

9.2.3 TROISIÈME RÉVOLUTION DANS LA CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

9.2.3a Endoprothèses à élution médicamenteuse, DES (Drug eluting stent)

La resténose intra-stent a été la prochaine limitation visée par les scientifiques qui travaillaient à concevoir un dispositif capable de réduire l'hyperplasie intimale tout en préservant les avantages que présente le tuteur métallique nu. Ce fut donc l'évolution vers une génération d'endoprothèses à élution médicamenteuse.

Avant tout, un tel dispositif est caractérisé par la triade suivante(40) :

1. Le tuteur avec son système de largage
2. L'agent pharmacologique
3. Le véhicule porteur du médicament

9.2.3b Endoprothèse avec son système de largage

Un système d'échafaudage idéal est caractérisé par (41) :

- Bonne flexibilité et facilité à livrer à destination
- Faible potentiel de recul pour optimiser le gain luminal en aigu
- Conformabilité à l'architecture vasculaire
- Épaisseur acceptable des entretoises
- Alliage métallique du tuteur adéquat

- Force radiale optimale qui dépend du type d'architecture de l'endoprothèse, du type de métal utilisé et de l'épaisseur des entretoises
- Force longitudinale adéquate pour résister aux forces exercées lors de l'installation du tuteur
- Bonne architecture cellulaire :
 - Fermée : pour optimiser la force radiale du système d'échafaudage et l'uniformité dans la distribution du médicament; Ou
 - Ouverte : pour optimiser la flexibilité du système d'échafaudage, au détriment d'une distribution moins uniforme du médicament
- Bonne radioopacité qui dépend de la densité du métal utilisé et de l'épaisseur des entretoises

Le matériel utilisé ainsi que l'architecture de l'endoprothèse ont connu une évolution avec le temps. L'acier inoxydable, biologiquement inerte, a été progressivement remplacé par des endoprothèses à Cobalt-Chrome ou même Platine-Chrome. Les propriétés de ces alliages métalliques permettent d'optimiser la force radiale de l'endoprothèse, sa conformabilité, sa flexibilité, son profil de livraison et sa visibilité fluoroscopique, tout en réduisant l'épaisseur des entretoises, et donc les risques de resténose ou d'occlusion de branches secondaires (37).

9.2.3c Agents pharmacologiques

Plusieurs agents pharmacologiques ont été étudiés afin de solutionner un des plus gros obstacles rencontrés avec les endoprothèses métalliques nues : l'hyperplasie intinale, et la resténose.

Comme déjà évoqué, le processus physiopathologique de cette hyperplasie se base sur la néoprolifération des cellules musculaires lisses de la média, et la migration des cellules au niveau intimal, avec sécrétion d'une matrice extracellulaire.

Deux grandes classes d'agents pharmacologiques ont fait leur entrée au marché pour freiner la prolifération cellulaire : le sirolimus ou rapamycine, et le paclitaxel.

Le mécanisme d'action principal du sirolimus et ses analogues se base sur l'inhibition de la protéine cible de la rapamycine chez les mammifères mTOR (*mammalian target of rapamycin*).

Ceci a pour effet, entre autres, de provoquer un arrêt dans le cycle cellulaire, empêchant le passage de la phase G1 à la phase S (réplication de l'ADN). Il s'agit donc d'un effet cytostatique. La protéine mTOR est même retrouvée sur la membrane des plaquettes, pouvant jouer un rôle dans leur activation(40). L'inhibition du mTOR pourrait donc entraîner une réduction de l'agrégation plaquettaire. Plusieurs substances analogues au sirolimus comme l'everolimus, le biolimus et le zotarolimus, furent développées par la suite. Le zotarolimus et le biolimus sont caractérisés par un profil plus lipophile que le sirolimus, ce qui augmente leur absorption à travers la membrane des cellules vasculaires ou myocardiques (56).

Pour sa part, le paclitaxel est une substance qui agit au niveau des microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Ainsi, en inhibant cette composante du cytosquelette, le paclitaxel va freiner la mitose et bloquer la prolifération cellulaire (57). Cette molécule pharmacologique a aussi des propriétés antiinflammatoires et diminue l'angiogenèse(58). Toutefois, un index thérapeutique plus faible du paclitaxel explique une possibilité de toxicité vasculaire selon la dose ou la vitesse de libération du polymère (59).

9.2.3d Véhicule porteur du médicament

Transporter le médicament à son site d'action nécessite l'utilisation d'un matériau spécial capable d'incorporer l'agent pharmacologique et de le libérer à un rythme adéquat, sans causer des réactions indésirables dans le corps. Les polymères synthétiques permanents ont été utilisés dans les premières générations d'endoprothèses à élution médicamenteuse, avant que des polymères plus biocompatibles commencent peu à peu à gagner du terrain.

Actuellement, le polymère non-biodégradable reste l'approche préconisée dans le montage des endoprothèses coronariennes. Idéalement, le polymère choisi ne doit pas susciter de réactions toxiques ni inflammatoires au niveau vasculaire ou systémique, et surtout le risque de thrombose très tardive doit être très bas (41). En réalité, ce risque était plus élevé suite à l'usage d'un tuteur actif de première génération comparativement à une endoprothèse métallique nue (60-62).

Certains tuteurs à élution médicamenteuse contiennent des polymères biodégradables comme l'acide polylactique, alors que d'autres n'ont aucun polymère. Dans ce dernier cas, le médicament est déposé à la surface de l'endoprothèse ou dans des fenestrations ou des nanopores.

9.2.3e. Différentes classes d'endoprothèses à élution médicamenteuse

Voici un tableau qui résume les caractéristiques des principaux tuteurs à élution médicamenteuse d'usage, approuvés par la FDA (37, 41) : (Tableau IV, Page 26)

Tableau IV. Principaux tuteurs à élution médicamenteuse d'usage

Génération	Tuteur	Plate-forme du métal(41)	Matériel(41)	Épaisseur des entretoises (µm)(41)	Polymère(41)	Médicament (41)	% de médicament libéré en 4 semaines(37)
Première génération	Cypher	Bx Velocity	316L acier inoxydable	140	PEVA-PBMA	Sirolimus	80
	Taxus	Liberté	316L acier inoxydable	100	SIBS	Paclitaxel	<10
Deuxième génération	Xience V	MultiLink Vision	L605 Cobalt/Chrome	81	PVDF-HFP fluoropolymère	Everolimus	80
	Endeavor	Driver	MP35N Cobalt/Chrome	91	PC polymère	Zotarolimus	100
	Resolute	Integrity	MP35N Cobalt/Chrome	91	BioLinx (PVP/C10/C19)	Zotarolimus	70
	Promus Element	Omega	Platine/Chrome	81	PVDF-HFP fluoropolymère	Everolimus	80
	ION/Taxus Element	Omega	Platine/Chrome	81	SIBS	Paclitaxel	<10

Tableau adapté du manuel Coronary Stenting, Matthew Price, 2014

SIBS poly (styrene-b-isobutylene-b-styrene) ; PEVA polyethylene-co-vinyl-acetate;
PBMA poly (n-butylmethacrylate); PC phosphorylcholine; PVDF poly-vinylidene fluoride;
HFP hexafluoropropylene

PREMIÈRE GÉNÉRATION

Une classification des endoprothèses à élution médicamenteuse les sépare en deux grandes familles : celles de la première génération, et d'autres de la deuxième génération.

De façon générale, les tuteurs à élution médicamenteuse de première génération ont des entretoises d'une épaisseur plus grande, comme le montre le tableau ci-dessus (Tableau IV, page 26). Le tuteur est fabriqué à base d'acier inoxydable. De plus, le polymère utilisé n'est généralement pas biocompatible, ce qui peut, dans certains cas, susciter des réactions allergiques d'hypersensibilité dans le corps, des réactions inflammatoires ou une cytotoxicité. Quant aux médicaments utilisés pour élution, il s'agit du sirolimus ou du paclitaxel, aux propriétés décrites plus tôt.

Parcourons de façon brève les résultats obtenus dans les essais cliniques pivots de chacun des deux tuteurs de première génération susmentionnés.

CYPHER™ (Cordis Corporation, Johnson & Johnson, Warren, NJ, USA)

Selon l'essai clinique pivot SIRIUS, l'échec du vaisseau cible (*Target Vessel Failure ou TVF*) a lieu chez 21% des patients ayant un tuteur métallique nu (Bx Velocity, Cordis), et chez seulement 8.6% de ceux avec une endoprothèse à élution médicamenteuse ($P < 0.001$) en-dedans de 9 mois de suivi (45). *TVF* est un point d'aboutissement combiné de décès par causes cardiaques, occurrence d'un infarctus du myocarde, et de revascularisation du vaisseau cible (45).

L'avantage acquis est surtout au niveau de la diminution du nombre des lésions cibles nécessitant une revascularisation dans le groupe de patients avec des endoprothèses actives, comparativement au groupe avec implantation de tuteurs nus.

Par ailleurs, la néoprolifération intimale a été réduite suite à l'usage du sirolimus (selon des données d'angiographie et d'échographie endovasculaire), ce qui diminue l'incidence de la

resténose. La perte luminale tardive dans la zone intra-stent du tuteur actif est évaluée à 0.17mm à 8 mois (45).

Une préoccupation a rapidement émergé face à l'usage des tuteurs Cypher™ à élution médicamenteuse, avec un risque de thrombose très tardive (>1 an) minime, mais statistiquement significatif comparativement aux tuteurs métalliques nus (0.6% vs. 0.0% respectivement, P=0.025) (63).

TAXUS™ (Boston Scientific, Natick, MA, USA)

Dans le cadre de l'essai clinique TAXUS IV, les tuteurs libérant du paclitaxel ont démontré une diminution de la néoprolifération intra-stent comparativement aux endoprothèses nues (EXPRESS™, Boston Scientific) (64). Par ailleurs, une baisse de la resténose angiographique et clinique au terme de 9 mois est constatée dans le premier groupe défini comparativement au deuxième (64).

La perte luminale tardive intra-stent chez les patients avec endoprothèse à élution de paclitaxel s'élève à 0.39mm au terme de 9 mois (64).

Pour sa part, le risque de thrombose intra-stent très tardive (>1 ans) est plus élevé dans le groupe recevant un tuteur avec paclitaxel, que celui avec un tuteur métallique nu (0.7% vs. 0.2% respectivement, P= 0.028) (62, 63, 65).

Il est à noter que les tuteurs à élution de sirolimus (Cypher™; Cordis) ont démontré une supériorité comparativement aux tuteurs qui libèrent le paclitaxel (Taxus; Boston Scientific). En effet, après un suivi de 9 mois de deux groupes de patients randomisés selon la réception du sirolimus ou du paclitaxel, le taux d'événements cardiaques aduers majeurs (MACE) était de 6.2% et 10.8% respectivement (P= 0.009)(66). Ceci a surtout résulté de la baisse du taux de revascularisation des lésions cibles chez le groupe avec un tuteur libérant le sirolimus.

Par ailleurs, dans une méta-analyse comparant les endoprothèses à élution de sirolimus à celles libérant du paclitaxel, le taux de revascularisation de la lésion cible a été significativement plus bas, de même que la resténose angiographique, dans le premier groupe comparativement au deuxième. Pour leur part, les taux de thrombose intra-stent, de décès et d'infarctus du myocarde n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique en comparant les 2 groupes, malgré une incidence plus basse d'événements adwards avec le tuteur à élution de sirolimus (67).

Somme toute, la première génération d'endoprothèses a été extensivement étudiée dans la littérature. Dans les lésions coronariennes de novo, les plateformes à élution de sirolimus ou de paclitaxel ont démontrées des résultats similaires, avec moins de néoprolifération intimale dans le premier groupe comparativement au deuxième. Cependant, chez des patients à haut risque (resténose intra-stent, diabétique et maladie de petits vaisseaux), l'endoprothèse Cypher a prouvé sa supériorité qui s'est maintenue jusqu'à 5 ans de suivi (68-70).

DEUXIÈME GÉNÉRATION

Plusieurs modifications significatives ont été apportées aux endoprothèses de deuxième génération qui influenceront leur efficacité clinique et limiteront les effets néfastes observés avec leurs prédécesseurs de première génération.

De façon générale, nous notons une diminution de la largeur des entretoises, comme on l'observe dans le tableau IV ci-dessus. De plus, les polymères sélectionnés pour leur biocompatibilité améliorée limitent significativement les réactions thrombo-inflammatoires et les effets adwards au niveau vasculaire. Finalement, les médicaments à élution utilisés sont majoritairement des analogues de la rapamycine, comme l'everolimus et le zotarolimus.

Voici les principaux résultats obtenus dans les essais cliniques pivots de chacun des tuteurs actifs de deuxième génération.

PROMUS ELEMENT™ (Boston Scientific, Natick, MA, USA)

Dans l'essai clinique pivot PLATINUM, la randomisation des patients s'est faite en 2 groupes, le premier recevant un tuteur Cobalt-Chrome (CoCr) avec élution d'everolimus (EES), alors que le deuxième recevait le même médicament, à la seule différence de l'alliage métallique utilisé, soit Platine-Chrome (PtCr). Le but étant de démontrer la non-infériorité de cette nouvelle plateforme par rapport au tuteur à CoCr, selon une analyse per-protocole, avec un critère d'évaluation principal qui est l'échec de la lésion cible au terme de 1 an. Les résultats ont pu confirmer cette non-infériorité ($P=0.001$) de la plateforme PtCr-EES par rapport à CoCr-EES, avec des taux d'échec de la lésion cible de 3.4% et 2.9% respectivement(71).

L'étude est motivée par les nombreux avantages du tuteur avec alliage de platine et de chrome, dont: une force radiale plus importante permettant une résistance aux fractures, une radioopacité et une conformabilité améliorées, une capacité d'accès aux branches coronariennes latérales supérieure, ainsi qu'une plus grande flexibilité permettant une livraison aux vaisseaux cibles(71).

La perte luminale tardive dans la zone intra-stent avec élution d'everolimus (PtCr-EES) est évaluée à 0.17 mm au terme de 9 mois(71).

TAXUS ELEMENT™ (Boston Scientific, Natick, MA, USA)

L'essai clinique PERSEUS vise à démontrer la non-infériorité du tuteur platine-chrome à élution de paclitaxel (PtCr-PES), comparativement aux endoprothèses Taxus Express™ de première génération. Les résultats observés au terme de 12 mois suggèrent une non-infériorité avec les paramètres et les méthodes d'analyse statistique, avec une incidence d'échec de la lésion cible de 5.57% et de 6.14% ($p=0.9996$) respectivement(72).

La perte luminale tardive dans la zone intra-stent (PtCr-PES) est évaluée à 0.34mm au terme de 9 mois(72).

XIENCE™ (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA)

Il s'agit d'une série d'endoprothèses fabriquées à base de cobalt et de chrome, couverts par un polymère biocompatible à élution d'everolimus (EES).

Sa première évaluation dans l'étude SPIRIT I comparée au tuteur métallique nu montre une perte luminale tardive intra-stent significativement plus petite avec Xience™ au terme de 6 mois de suivi (0.10 mm vs. 0.87 mm, $P < 0.001$)(73). Par la suite dans l'étude SPIRIT III, la perte luminale tardive dans le segment avec CoCr-EES était de 0.14mm au terme de 8 mois comparée à 0.28mm avec l'endoprothèse à élution de paclitaxel ($P_{supérieure} = 0.004$)(74), suggérant encore une fois l'efficacité de cette plateforme de deuxième génération.

Finalement, dans l'essai clinique pivot SPIRIT IV, deux groupes sont comparés selon qu'ils recevaient une endoprothèse à élution d'everolimus, ou de paclitaxel. Il a été démontré que le premier groupe était supérieur au second, avec une diminution significative du taux d'échec de la lésion cible à 1 an (4.2% vs. 6.8% respectivement, $P = 0.001$)(75). Ces résultats de supériorité sont notés chez tous les patients, sauf ceux atteints de diabète, chez qui on ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les groupes comparés (75). Par ailleurs, un aspect de sécurité important est noté avec la plateforme de 2^{ème} génération. En effet, le taux de thrombose intra-stent est significativement plus faible avec l'endoprothèse à élution d'everolimus comparativement au paclitaxel à 1 an de suivi (0.17% vs. 0.85% respectivement, $P = 0.004$) (75).

Il est à noter que l'endoprothèse CoCr-EES a démontré selon les méta-analyses une thrombogénicité significativement plus faible comparativement aux autres tuteurs à élution médicamenteuse et aux tuteurs métalliques nus (76).

ENDEAVOR™ (Medtronic Cardiovascular, Santa Rosa, CA, USA)

Le tuteur conçu est caractérisé, entre autres, par une élution de zotarolimus, qui se situe sélectivement sur la face abluminale du tuteur.

Selon l'essai clinique pivot ENDEAVOR IV, le tuteur Endeavor™ est non-inférieur au Taxus Express™ après l'évaluation du critère principal d'échec du vaisseau cible au terme de 9 mois de suivi (6.6% vs. 7.1% respectivement, $P_{\text{non-infériorité}} \leq 0.001$)(77).

Cependant, malgré la perte luminale tardive intra-stent significativement abaissée avec l'usage de l'Endeavor™ (CoCr-ZES) comparativement à l'endoprothèse métallique nue Driver™ (CoCr) (78), les résultats n'étaient pas aussi prometteurs selon l'essai clinique Endeavor III. En effet, la perte luminale tardive d'un groupe recevant l'endoprothèse Endeavor™ (0.60mm) était nettement plus élevée à celle obtenue dans le groupe avec un tuteur Cypher™ implanté (0.15mm), au terme de 8 mois ($P < 0.001$)(79). Cependant, le suivi clinique à 5 ans a révélé une sécurité clinique et des résultats supérieurs quant à la survenue d'un IM, de décès et d'autres critères composés avec le tuteur Endeavor™ (80).

RESOLUTE™ (Medtronic Cardiovascular, Santa Rosa, CA, USA)

Dans l'optique de comparer l'effet du changement du polymère qui libère le zotarolimus sur l'efficacité clinique d'un tel tuteur à élution médicamenteuse, l'essai clinique pivot RESOLUTE AC compare plusieurs groupes d'endoprothèses avec le même médicament libéré : Resolute™, Endeavor™ (Medtronic Cardiovascular, Santa Rosa, CA, USA), et ZoMaxx™ (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). Le critère d'évaluation principal est le pourcentage d'obstruction intimale (défini par le volume néointimal divisé par le volume du tuteur) entre les groupes comparés à 8-9 mois de suivi. Les pourcentages d'obstruction intimale notés au suivi par échographie endovasculaire pour chacun des tuteurs sont respectivement de 3.7 ± 4.0 , 17.5 ± 10.1 et 14.6 ± 8.1 du volume indexé ($P < 0.001$)(81).

Ainsi, la néoprolifération intimale est significativement réduite avec le tuteur Resolute™, utilisant le système polymérique amélioré BioLinx™ C10/C19/PVP, comparativement à

Endeavor™ et ZoMaxx™. Ceci permet d'illustrer le rôle clé du choix du polymère utilisé afin d'optimiser les résultats cliniques au suivi.

Finalement, la perte luminale tardive notée avec le tuteur Resolute™ est évaluée à 0.27 mm au suivi de 13 mois(82). Ce tuteur a démontré par ailleurs une non-infériorité par rapport au EES quant à l'échec de la lésion cible à 12 mois, avec des taux de 8.2% et 8.3% respectivement ($P_{\text{non-infériorité}} < 0.001$) (82). Par contre, le taux de thrombose définitive ou certaine à 12 mois était significativement plus faible avec le tuteur Xience™ comparativement à Resolute™ (0.3% vs. 1.2%, respectivement ($P = 0.01$)) (82).

9.2.3f Limitations

Les endoprothèses à élution médicamenteuse ont certainement révolutionné la pratique médicale, en permettant de dépasser les problèmes rencontrés avec les anciennes techniques d'angioplastie.

Ces tuteurs actifs et leur amélioration soutenue ont permis d'atteindre un succès et une sécurité clinique avantageuse comparativement aux tuteurs nus. L'essai clinique randomisé NORSTENT publié en août 2016 a mis en évidence la baisse significative du pourcentage de revascularisation de la lésion cible chez les patients avec un tuteur à élution médicamenteuse à 6 ans de suivi comparativement à l'endoprothèse nue (16.5% vs. 19.8% respectivement, $P < 0.001$) (83). De plus, il y a une baisse du taux des événements thrombotiques des endoprothèses actives comparativement aux tuteurs métalliques nus au terme de 6 ans de suivi (0.8% vs. 1.2% respectivement, $P = 0.0498$)(83). Le critère composé de décès toute cause confondue et d'infarctus du myocarde non fatal s'est avéré quant à lui comparable entre les DES et BMS permanents (16.6% vs. 17.1% respectivement, $P = 0.66$)(83).

Bien que ces améliorations dans la pratique médicale aient pu fournir un traitement adéquat à une plus grande panoplie de lésions coronariennes, il demeure plusieurs limitations significatives à surmonter.

Tout d'abord, la présence d'un tuteur métallique en permanence dans le corps peut présenter des inconvénients majeurs.

- En effet, le risque de thrombose intra-stent demeure non négligeable(84), ce qui peut exposer le patient à des risques d'infarctus du myocarde en tout temps, allant même jusqu'au décès.

Dans ce contexte, une thérapie antiplaquettaire est cruciale pour maintenir l'effet bénéfique de l'endoprothèse, ce qui nécessite une grande observance médicamenteuse, mais expose le patient à un risque hémorragique non négligeable (85), ainsi que des coûts supplémentaires pour le système de santé.

- Par ailleurs, la présence d'un tuteur en permanence dans un territoire vasculaire augmente le risque de dysfonction endothéliale, vu les mécanismes pathologiques déclenchés par ce corps étranger dans le territoire coronarien. Une telle dysfonction endothéliale est caractérisée surtout par une perte des propriétés vasomotrices physiologiques du vaisseau impliqué(86), ainsi qu'une atteinte de la capacité de remodelage vasculaire adaptatif. Cette dysfonction endothéliale est aussi la cause présumée de la néoathérosclérose observée à la fois avec les tuteurs nus et les tuteurs à élution médicamenteuse (autant de première que de deuxième génération) (87, 88). Ce phénomène, d'origine multifactoriel, serait causé par la perte de la fonction de barrière due à l'inflammation chronique engendrée par la présence d'un tuteur permanent(87). Des risques de thrombose intra-stent très tardives ou d'infarctus du myocarde peuvent ainsi être notés(89).
- Un tuteur métallique permanent possède l'inconvénient d'avoir une moins bonne conformabilité aux courbures du vaisseau cible. Ce phénomène peut augmenter le taux d'incidence de la resténose en bordure de l'endoprothèse en présence d'une courbure modifiée du vaisseau créant un stress vasculaire local augmenté.

- Notons aussi qu'un tuteur permanent cause une limitation importante au suivi par imagerie non invasive, et cela dû à la présence d'artéfacts par tomодensitométrie (TDM). Les artéfacts de haute densité sont causés par les entretoises du tuteur métallique (90). Par ailleurs, la tomодensitométrie présente une valeur prédictive négative élevée (91), et donc son intérêt premier est d'exclure la présence de la maladie coronarienne significative chez des patients avec une probabilité pré-test faible à modérée. Cette capacité serait limitée avec un ou plusieurs tuteurs métalliques permanents en place.
- De même, une réintervention au niveau du vaisseau cible en cas de resténoses multiples pourrait augmenter le risque de thrombose intra-stents de façon non négligeable en superposant plusieurs couches de tuteurs à chaque revascularisation. Nous pourrions aussi ajouter les difficultés techniques croissantes à chaque resténose et l'exclusion d'une possibilité d'un futur pontage à l'endroit où de multiples tuteurs permanents furent installés.
- Il a été suggéré qu'en récupérant la fonction endothéliale et en préservant la capacité d'une vasodilatation coronarienne suite à la disparition de l'endoprothèse résorbable, cette plateforme pourrait améliorer la qualité de vie et atténuer considérablement les épisodes angineux d'un patient, contrairement à ce que l'on observait avec les tuteurs métalliques permanents(92).
- Chez une population pédiatrique ou un jeune patient, installer un tuteur permanent pourrait s'accompagner de risques à long terme très significatifs compte tenu de l'espérance de vie plus longue après l'ICP chez cette population.

Une autre révolution en cardiologie interventionnelle commence à surgir dans ce contexte. Les scientifiques, chercheurs et médecins, continuent à pousser encore plus loin leurs attentes, en essayant de raffiner l'intervention coronarienne percutanée et en optimisant la pharmacothérapie adjuvante en termes d'agent utilisé et de durée de traitement. Pour dépasser les limitations, il

fallait oser le changement. Ce fut donc l'émergence controversée de la quatrième révolution de la cardiologie interventionnelle, celle des tuteurs actifs complètement biorésorbables.

L'utilisation de ces dispositifs avec une présence vasculaire limitée dans le temps, visait à remédier à plusieurs des problèmes énoncés précédemment avec les procédures d'intervention coronarienne percutanée avec implants permanents. Avant d'explorer cette nouvelle intervention, voici un tableau comparatif résumant ce que la médecine a connu comme progrès dans le domaine de l'intervention coronarienne depuis sa mise en place jusqu'à nos jours.

Tableau V. Comparaison des différentes procédures d'angioplastie coronarienne (adapté de (93))

	Angioplastie conventionnelle à ballonnet	Tuteurs métalliques nus	Tuteurs métalliques actifs	Tuteurs biorésorbables (performance théorique)
Occlusion aiguë	-	+	+	+
Recul élastique en aigu	-	+	+	+
Thrombose aiguë	--	-	-	-
Thrombose subaiguë	N ou NA	--	-	-
Thrombose tardive	+	-	-	NA
Thrombose très tardive	+	N ou -	-	+ ou NA
Néoprolifération intimale	-	--	+	+

Remodelage constrictif	-	+	+	+
Remodelage expansif	+	-	-	+
Vasomotricité	+	-	-	+
Néoathérosclérose	+	-	-	+
Possibilité d'une chirurgie de revascularisation future	+	-	-	+
Possibilité d'évaluation par imagerie non invasive	+	-	-	+

*Tableau adapté et modifié du manuel **Textbook of Interventional Cardiology**, Eric J Topol, 2016*

Légende : effet bénéfique +, effet négatif -, effet neutre N, effet incertain NA

Comme le tableau ci-dessus permet de constater, les tuteurs biorésorbables offrent en théorie plusieurs avantages intéressants qui permettraient d'optimiser plusieurs des limitations rencontrées avec les autres procédures d'intervention coronarienne percutanée.

9.3 TUTEURS BIORÉSORBABLES

Les tuteurs biorésorbables permettraient de dépasser plusieurs obstacles rencontrés avec leurs prédécesseurs. Cette biorésorbabilité est la conséquence d'une suite de réactions chimiques qui amènent un effacement progressif du tuteur du territoire coronarien. Un des matériaux communément utilisé est le PLLA (*poly-L-lactic acid*). Ce dernier subit une hydrolyse en monomère de lactide, qui finit par produire de l'acide lactique. L'acide entre dans le cycle de Krebs, et se catabolise ainsi en dioxyde de carbone et en eau (93). De façon générale, il est possible de classer cette érosion selon ces 2 mécanismes sous-jacents : érosion de surface ou érosion en vrac. Dans le premier cas, la résorption du tuteur se fait de l'extérieur vers l'intérieur, et donc la masse interne du tuteur est préservée jusqu'à un stade avancé. Dans le second cas, la résorption se fait de façon homogène à travers tout le tuteur, autant au niveau de sa surface externe que ses couches les plus internes.

9.3.1 CLASSIFICATION DES TUTEURS BIORÉSORBABLES

Deux grandes familles de tuteurs biorésorbables existent : ceux fabriqués à base d'un alliage métallique, et une majorité à constitution polymérique. Voici un tableau qui comprend l'ensemble de ces tuteurs, surtout ceux ayant été testés dans des études cliniques (Tableau VI, Page 39) (94).

Tableau VI. Tuteurs biorésorbables polymériques et métalliques

Tuteur	Manufacturier	Matériau de fabrication	Matériau de revêtement	Médicament libéré
<i>Tuteurs polymériques</i>				
Igaki-Tamai	Kyoto Medical Planning Co., Kyoto, Japon	PLLA	-	-
REVA	Reva Medical, San Diego, Californie, É-U	PTD-PC	-	-
ReZolve	Reva Medical, San Diego, Californie, É-U	PTD-PC	-	Sirolimus
ReZolve2	Reva Medical, San Diego, Californie, É-U	PTD-PC	-	Sirolimus
Fantom	Reva Medical, San Diego, Californie, É-U	PTD-PC	-	Sirolimus
DESolve	Elixir, Sunnyvale, Californie, É-U	PLLA	-	Myolimus
DeSolve 100	Elixir, Sunnyvale, Californie, É-U	PLLA	-	Novolimus
ART18Z BRS	Arterial Remodeling Technology, France	PDLLA	-	-

ABSORB 1.0	Abbott Vascular, Santa Clara, Californie, É-U	PLLA	PDLLA	Everolimus
ABSORB 1.1	Abbott Vascular, Santa Clara, Californie, É-U	PLLA	PDLLA	Everolimus
Xinsorb BRS	Shandong Huaan Biotechnology, Chine	PLLA	PDLLA	Sirolimus
MMSES	Mirage BRMS, Manli Cardiology, Singapour	PLLA	-	Sirolimus
AMARANTH	Amaranth Medical Inc., Californie, É-U	Poly lactide semi cristallin	-	-
IDEAL Biostent	Xenogenics Corporation, Canton, Massachusetts, É-U	Polymère Salicylate	Salicylate	Sirolimus
MeRes	Meril Life Sciences, Gujarat, Inde	PLLA	PDLLA	Merilimus
Fades	Zorion Medical, Indianapolis, É-U	PLGA et magnésium	-	-
<i>Tuteurs métalliques</i>				
AMS-1	Biotronik, Berlin, Allemagne	Alliage magnésium	-	-
DREAMS-1	Biotronik, Berlin, Allemagne	Alliage magnésium	PLGA	Paclitaxel

		avec des métaux rares		
DREAMS-2	Biotronik, Berlin, Allemagne	Alliage magnésium avec des métaux rares	PLGA	Sirolimus

Tableau adapté de *Bioresorbable Scaffolds: Current Evidences in the Treatment of Coronary Artery Disease*, Dave B, 2016

Légende: **BVS** *Bioresorbable Vascular Scaffold*, **PLLA** *poly-L-lactic acid*, **PTD-PC** *poly-tyrosine-derived polycarbonate*, **PDLLA** *poly-DL-lactic acid*, **PLGA** *poly(lactide-co-glycolide) polymer*

Le premier tuteur biorésorbable ayant été testé est Igaki-Tamai. Par contre, le tuteur qui a fait l'objet de la plupart des études cliniques par excellence est le dispositif ABSORB (BVS, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). Les 2 seront présentés dans les lignes qui suivent.

9.3.2 IGAKI-TAMAI BIOABSORBABLE SCAFFOLD

Ce dispositif constitue le premier tuteur biorésorbable, fabriqué à base de PLLA, à être implanté dans le territoire coronarien chez l'être humain. Les entretoises de ce dispositif ont une épaisseur de 170 µm, et une absorption complète peut être espérée en-dedans de 3 ans selon les échographies endovasculaires de suivi effectuées (95). Comme le tuteur est fait à base d'un matériau non-radioopaque, un marqueur en or est ajouté à ses extrémités pour augmenter sa visibilité en fluoroscopie. Ce dispositif est auto-expansible via un traitement thermique du PLLA. Il est expansible à ballonnet également. Comme déjà mentionné dans le tableau ci-dessus, il ne s'agit pas d'un tuteur à élution médicamenteuse.

Une étude clinique menée a confirmé l'efficacité et la sécurité de l'utilisation d'un tel dispositif à long terme. Dans une cohorte de 50 patients suivis pendant 10 ans, plusieurs données ont été recueillies concernant les événements cardiaques adverses majeurs, ainsi que les taux de

thrombose intra-stent. Les taux de survie sans décès, sans décès par cause cardiaque et sans événements cardiaques adverses majeures sont de 87%, 98% et 50% respectivement, au bout de 10 ans de suivi (95). Par ailleurs, les taux de revascularisation des lésions cibles à 1, 5 et 10 ans sont de 16%, 18% et 28% respectivement(95). Strictement deux événements thrombotiques confirmés sont notés, un en subaigu (suite à un traitement inadéquat à l'héparine au moment de l'intervention) et un autre très tardivement ; ce dernier serait probablement relié à l'implant d'un tuteur à élution de sirolimus, qui a été placé à proximité du tuteur biorésorbable (95).

Aussi, notons qu'un suivi par échographie endovasculaire a permis de démontrer chez un groupe de patients un élargissement de la lumière coronarienne entre 6 mois et 3 ans (95). Ceci impliquerait la préservation de la capacité du vaisseau à subir un remodelage positif. Notons finalement que la perte luminale tardive est passée de 0.91 mm à 0.59 mm entre 6 mois et 3 ans (P=0.028) (95).

Finalement, ce tuteur n'est pas utilisé de nos jours dans le territoire coronarien, mais plus au niveau périphérique. Plusieurs raisons semblent guider ce choix, comme le risque associé au traitement thermique, ainsi que la difficulté de la guidance de ce tuteur dans les coronaires (96). Le traitement thermique pourrait probablement augmenter l'adhésion plaquettaire et une néoprolifération intimale excessive, entraînant ultimement un infarctus du myocarde (97).

9.3.3 ABSORB EVEROLIMUS-ELUTING BVS

La compagnie Abbott Vascular a mis sur place le premier tuteur biorésorbable à être fabriqué avec le polymère PLLA (*poly-L-lactide acid*). Ce dispositif est caractérisé par sa biorésorbabilité et une élution d'everolimus. Ceci confère au dispositif la capacité de contrer le phénomène de néoprolifération intimale, responsable d'une récurrence de sténose intra-stent. Ce médicament est libéré à partir d'une couche de PDLLA (*poly-D, L-lactide acid*), avec élution de 80% du produit actif dans les 28 premiers jours après l'intervention (98). Comme le tuteur est non-radioopaque, deux marqueurs de platine à chacune des extrémités permettent d'augmenter la visibilité fluoroscopique.

Plusieurs générations se sont succédées, avec des améliorations significatives apportées à l'une par rapport à sa précédente. Les paragraphes qui suivent servent à dresser un portrait de ces différents tuteurs, avec les résultats obtenus dans les études cliniques majeures.

9.3.3a Cohorte A

Le premier design est caractérisé par des ondes sinusoïdales hors phase. Ces paires d'ondes sont jointes entre elles directement, ou via des connecteurs rectilignes(98). L'épaisseur des entretoises s'élève à 150 μm (98). Son *profil de croisement* est de 1.4 mm (98). La résorption est complétée à l'intérieur de 18 à 24 mois (94).

Dans l'étude prospective ABSORB Cohorte A, 30 patients ont été recrutés pour évaluer la faisabilité et la sécurité de l'implant d'un tel tuteur (98). Les patients ont été choisis sur la base de la présence d'une lésion de novo. De même, les critères d'inclusion incluent une ischémie silencieuse, et une angine de poitrine stable ou instable (98).

Plusieurs résultats pertinents méritent d'être mentionnés. Tout d'abord, il y a eu un succès de 100% pour la procédure et le succès de l'implantation du dispositif s'élève à 94%. Plusieurs autres résultats notés dans cette étude sont regroupés dans le tableau qui suit (98) : (Tableau VII, Page 44)

Tableau VII. Résultats cliniques de l'étude ABSORB Cohorte A

Critères d'évaluation		Résultats (n=30)		Temps écoulé depuis l'ICP
MACE (Critère 1 ^{er}) %	Décès cardiaque (n)	3.3%	0	12 mois
	Infarctus du myocarde (n)		1 (non-Q IM)	
	Revascularisation de la lésion cible induite par ischémie (n)		0	
Thrombose intra-stent (n)		0		12 mois
Perte luminale tardive (mm)		0.44 ± 0.35		6 mois

Légende : **MACE** Major Adverse Cardiac Events (Événements cardiaques adverses majeurs) ; **n** Nombre ; **non-Q IM** Infarctus du myocarde sans onde Q ; **ICP** Intervention coronarienne percutanée

Comme le montre le tableau ci-dessus, un seul événement cardiaque adverse majeur a eu lieu après 12 mois, correspondant à un infarctus du myocarde sans onde Q. Durant la même période, aucune thrombose intra-stent n'a été notée. Pour sa part, la perte luminale tardive a atteint 0.44 mm selon les données obtenues par angiographie. Notons aussi que le pourcentage d'obstruction de l'aire intra-stent par néoprolifération était faible, d'environ 5.5% (98).

La réduction de la lumière intra-stent a été possible à détecter par échographie endovasculaire, qui a révélé d'ailleurs une réduction de cette lumière d'environ 11.8% après un suivi de 180 jours (98). Cette réduction serait probablement la cause de la perte luminale tardive, avec une contribution moindre de l'hyperplasie intimale qui a été limitée par l'élution médicamenteuse (98). Comme l'aire du vaisseau est restée semblable au suivi (P-value = 98%), on peut supposer que le phénomène de remodelage vasculaire ne serait pas la cause de cette réduction de l'aire intra-stent (98). Plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer la cause de la diminution de la lumière intra-stent, comme le recul en aigu de l'endoprothèse, une force radiale sous-

optimale due à sa biorésorbabilité, ainsi qu'un support vasculaire non uniforme le long du tuteur (98). Une autre cause plus chronique de la réduction de la lumière intra-stent serait le recul causé par le design structurel du dispositif, ou même par la modification des propriétés du polymère avec le temps (98). Des cas de malposition des entretoises sont aussi notés dans l'étude, dont quelques-unes sont acquises en phase chronique (98).

Le suivi à 2 ans des patients a révélé les informations suivantes (99):

- Aucun événement cardiaque adverse majeur additionnel par rapport au suivi de 6 mois
- Restauration de la vasomotricité vasculaire, démontrée par vasoconstriction à la méthergine, et vasodilatation à la nitroglycérine chez plusieurs patients
- Résorption des tuteurs en cours, selon les données par tomographie en cohérence optique (OCT), d'échographie endovasculaire avec histologie virtuelle (IVUS-VH) et échogénicité, avec une réendothélialisation adéquate et couverture du dispositif par une couche cellulaire
- Réduction significative du diamètre du vaisseau de référence durant le suivi.
- Absence de thrombose tardive, ce qui constitue à priori une amélioration par rapport aux endoprothèses à élution médicamenteuse
- Absence de perte luminale tardive additionnelle au suivi de 2 ans (0.48 mm) par rapport au suivi à 6 mois (0.44 mm), avec une valeur P de 0.233.
- Absence de changements significatifs additionnels entre 6 mois et 2 ans au niveau du diamètre minimal de la lumière coronarienne intra-stent (In-stent MLD), et au niveau du pourcentage de sténose (In-stent DS)
- Augmentation significative de l'aire minimale de la lumière, l'aire moyenne et le volume de la lumière après suivi par échographie endovasculaire entre 6 mois et 2 ans. Des observations semblables sont notées par tomographie en cohérence optique. Pour sa part, les données par angiographie conventionnelle ne concordent pas à ce niveau avec les techniques d'imagerie nommées précédemment.
- Perte significative du volume et de l'aire de la plaque athérosclérotique entre 6 mois et 2 ans après évaluation par échographie endovasculaire

- Le volume et l'aire du vaisseau sont restés constants après suivi par échographie endovasculaire, ce qui signifierait probablement l'absence de remodelage vasculaire notable
- La malposition des entretoises retrouvée au suivi de 6 mois est résolue au suivi de 2 ans selon l'évaluation par tomographie en cohérence optique et par échographie endovasculaire.
- Utilité du *multislice CT* (MSCT) pour analyser des tuteurs biorésorbables non-radioopaques de façon non-invasive

9.3.3b Cohorte B

Les défis rencontrés avec le tuteur ABSORB 1.0 ont poussé le fabricant à développer une nouvelle version avec des améliorations significatives. Il s'agit d'une démarche systématique visant à remédier aux deux problèmes majeurs détectés dans la cohorte A. Le premier défi consiste à limiter le recul mécanique du tuteur à 6 mois, qui contribue significativement au rétrécissement de la lumière en phase chronique. Le deuxième défi à relever consiste à freiner la perte luminale tardive élevée retrouvée dans le tuteur de première génération.

Tout d'abord, les matériaux de fabrication sont les mêmes, soit le PLLA pour le squelette du tuteur, et le PDLA qui contrôle l'élution médicamenteuse d'everolimus (100). Aussi, le dispositif ABSORB 1.1 possède certaines caractéristiques intéressantes. Premièrement, le nouveau design vise à augmenter la force radiale de l'endoprothèse, et donc les ondes sinusoïdales du treillage forment des zigzags en phase (100), contrairement au tuteur précédent où les zigzags étaient hors-phase. Pour sa part, l'épaisseur des entretoises est maintenue à 150 μm (100). La première modification apportée au tuteur lui donne la capacité d'avoir une répartition uniforme de son support mécanique, ainsi qu'une libération d'everolimus de façon plus homogène (100). Ensuite, le taux de dégradation du tuteur a été significativement ralenti, ce qui garantit une durée de support plus optimale (100). Une résorption complète du dispositif peut être espérée en-dedans de 48 mois (100).

Dans l'étude prospective multicentrique ABSORB Cohort B visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de ce dispositif, 101 patients ont été recrutés et séparés en 2 cohortes : la cohorte B1 ayant un suivi à 6 mois et 2 ans, et la cohorte B2 avec un suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans (100). Les résultats au suivi de 6 mois étaient très intéressants et prometteurs (101). Nous réserverons les lignes qui suivent pour présenter les résultats au suivi de 2 ans plutôt. Le critère d'évaluation clinique est le taux d'événements cardiaques adverses majeurs induits par ischémie. Après 2 ans de suivi, ce taux s'élevait à 9.0% pour l'ensemble de la cohorte B, incluant 3 infarctus du myocarde sans onde-Q et 6 revascularisations de lésions cibles induites par ischémie (100). Aucun événement thrombotique n'a été noté pendant toute la durée du suivi de l'ensemble de la cohorte (100). À noter que 97% des patients, 81% et 25% ont reçu la DTAP à 6 mois, 1 an et 2 ans de suivi respectivement (100).

Concernant les données angiographiques rapportées, elles concernent la cohorte B1. Des études ont été menées par différentes techniques d'imagerie. Les principaux résultats retrouvés sont mentionnés dans les paragraphes suivants.

La perte luminale tardive a été évaluée par angiographie conventionnelle à 6 mois et 2 ans, avec des valeurs respectives de 0.16 ± 0.18 mm et 0.27 ± 0.20 mm (100). Aucun patient avec une resténose binaire ($\%DS > 50\%$) dans la zone intra-stent n'a été rapporté (100).

Concernant les données obtenues par échographie endovasculaire, on rapporte une augmentation significative du remodelage positif entre le début du suivi et 6 mois, de même qu'entre 6 mois et 2 ans, comme indiqué par le changement de l'aire moyenne du vaisseau (100). L'hyperplasie intimale a aussi augmenté significativement de 0.17 ± 0.26 mm², entre 6 mois et 2 ans, pour atteindre une valeur de 0.25 ± 0.27 mm² (100). Le pourcentage de l'aire hyperéchogène obtenu par échographie endovasculaire révèle une réduction significative entre le début du suivi ($25.3 \pm 10.4\%$) et 2 ans ($13.8 \pm 6.7\%$), ce qui indiquerait une résorption graduelle du polymère. Pour sa part, l'aire moyenne intra-stent a augmenté significativement de 0.54 ± 1.09 mm² depuis le début du suivi jusqu'à 2 ans (Valeur P de 0.003) (100).

Finalement, la tomographie en cohérence optique indique une hyperplasie intimale plus importante que par échographie. En effet, une augmentation significative de $0.68 \pm 0.43 \text{ mm}^2$ a été observée entre 6 mois et 2 ans par OCT. L'aire moyenne intra-stent a aussi connu une hausse significative de $0.77 \pm 1.33 \text{ mm}^2$ entre le début du suivi et 2 ans (Valeur P de 0.016) (100). Notons aussi que la surface de 99% des entretoises a été couverte selon l'imagerie recueillie au suivi de 2 ans, et des discontinuités de l'endoprothèse ont été constatées par OCT (100).

Ainsi, les deux techniques d'imagerie mentionnées ci-dessus permettent de constater que le rétrécissement de la lumière intra-stent à 6 mois rencontré avec le dispositif ABSORB 1.0 a été résolu avec succès par l'emploi du nouveau tuteur ABSORB 1.1, qui fera d'ailleurs l'objet de plusieurs études cliniques subséquentes.

En plus des 2 études susmentionnées, plusieurs autres registres ont permis de souligner les implications cliniques et angiographiques de l'utilisation de ce nouveau dispositif biorésorbable. Nous réserverons les paragraphes qui suivent à parcourir succinctement les résultats retrouvés dans les autres registres majeurs d'ABSORB.

9.3.3c Registre GHOST-EU

Cette étude clinique multicentrique rétrospective est menée sur 1189 patients d'Europe. Il s'agit d'un registre parmi une vingtaine qui ont contribué à l'évaluation de l'efficacité clinique du tuteur Absorb 1.1 en temps réel. En effet, contrairement aux études randomisées, les patients ne sont pas exclus à la base de certains critères cliniques ou angiographiques. Les patients avec les caractéristiques suivantes sont inclus dans le registre en question (102) :

- Caractéristiques cliniques :
 - Dysfonction ventriculaire majeure
 - Insuffisance rénale chronique modérée à sévère
 - Antécédent d'infarctus du myocarde
- Caractéristiques angiographiques :
 - Occlusions totales chroniques (CTO)

- Resténose intra-stent
- Lésions à l'ostium et lésions aux bifurcations
- Atteinte de l'artère coronarienne souche gauche

Ajoutons aussi que les patients pouvaient recevoir 2 tuteurs ABSORB de façon juxtaposée si jugé nécessaire(102). Les patients à risque élevé et les lésions complexes ont été maintenus dans cette étude en temps réel.

Le critère d'évaluation primaire est le taux d'échec de la lésion cible, un point d'aboutissement combiné du taux de décès cardiaque, de TV-MI et de revascularisation de la lésion cible induite par ischémie (ID-TLR) (102). Le taux de succès de la technique d'implantation s'élève à 99.7%, défini par une sténose résiduelle post-procédurale d'un diamètre inférieur à 30%(102). Il est à noter que la post-dilatation est laissée à la discrétion de l'hémodynamicien, et seulement la moitié des lésions (49%) ont eu une post-dilatation des endoprothèses (102). En moyenne, près de 1.5±0.9 dispositifs ont été implantés par patient (102). Le tableau suivant regroupe les différents résultats cliniques obtenus au suivi d'un mois et de 6 mois, selon une estimation par la méthode de Kaplan-Meier des taux cumulés (102) : (Tableau VIII, Page 49)

Tableau VIII. Résultats cliniques au suivi de 6 mois du registre GHOST-EU

Critère	Suivi d'un mois (n=1189)	Suivi de 6 mois (n=1189)
TLF	2.2%	4.4%
Décès cardiaque	0.6%	1.0%
TV-MI	1.1%	2.0%
TLR	1.1%	2.5%
Thrombose intra-stent certaine/probable	1.5%	2.1%

Légende : **TLF** *Target-Lesion Failure* (échec de la lésion cible) ; **TV-MI** *Target-Vessel Myocardial Infarction* (infarctus du myocarde au vaisseau cible); **TLR** *Target-Lesion Revascularization* (revascularisation de la lésion cible)

Le seul critère indépendant dans l'étude qui prédisait la survenue d'un échec de la lésion cible est le diabète (102).

Finalement, notons que cette étude a tenté de questionner le rôle de l'expertise du centre à implanter un tuteur biorésorbable sur l'incidence des différents événements cliniques. Les résultats montrent que les patients traités après les 50 premières procédures effectuées se présentent avec des caractéristiques cliniques et angiographiques plus complexes (comme des SCA, lésions à l'ostium et lésions thrombotiques) et moins de post-dilatation et d'imagerie endovasculaire sont effectuées comparativement aux 50 premiers patients traités (102).

Cette étude a donc permis de montrer que le taux d'échec de la lésion cible est acceptable à 6 mois, avec un faible taux d'infarctus et de décès cardiaque. Le taux de thrombose intra-stent s'avère inquiétant puisqu'il dépasse celui retrouvé avec les tuteurs permanents à élution médicamenteuse de deuxième génération (102) et plus élevé comparé à ce qui a été rapporté dans les cohortes A et B d'ABSORB traitant des lésions et des patients moins complexes. Cependant, le temps médian jusqu'à la survenue d'une thrombose intra-stent certaine était de 6.5 jours dans l'étude, ce qui soulève la possibilité selon les auteurs d'une faille dans la technique d'implantation en soi, plutôt qu'un problème nécessairement relié au dispositif (102).

Les résultats du suivi à 1 an ont été présentés au *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* (TCT) 2016, pour un sous-groupe de 319 patients du registre GHOST-EU qui se font implanter un tuteur Absorb 1.1 à l'hôpital Ferrarotto en Italie (103). En moyenne, une installation de 1.9 ± 1.2 dispositifs a été effectuée par patient (103). Nous présenterons ici-bas les données en question (103, 104): (Tableau IX, Page 51)

Tableau IX. Résultats du registre GHOST Ferrarotto au suivi de 1 an

Critère	Suivi d'un an (n=310)
TLF	4.9%
Décès cardiaque	0.9%
TV-MI	1.3%
TLR	4.2%
Thrombose intra-stent certaine/probable	1.3%

Légende : **TLF** *Target-Lesion Failure* (échec de la lésion cible) ; **TV-MI** *Target-Vessel Myocardial Infarction* (infarctus du myocarde au vaisseau cible); **TLR** *Target-Lesion Revascularization* (revascularisation de la lésion cible)

Vu la complexité des lésions traitées, les résultats à long terme du registre GHOST Ferrarotto ont été jugés acceptables, avec quelques faits importants à en tenir compte (103):

- Aucun événement thrombotique, ni d'infarctus du myocarde, ni de décès cardiaque n'ont eu lieu après 30 jours suivants l'installation du dispositif
- Les patients diabétiques ont un taux de TLF plus élevé que la moyenne, même si ce taux reste favorable à 1 an de suivi
- Les lésions de longue taille (≥ 60 mm) sont associées à des taux d'échec des lésions cibles plus élevés que la moyenne, avec plus d'IM et de revascularisations de lésions cibles.
- La plupart des événements contribuant à TLF se trouvaient au niveau des vaisseaux calcifiés, des bifurcations, des petits vaisseaux ou des vaisseaux avec CTO.

La cohorte des patients de l'étude GHOST-EU a été très utile dans plusieurs études menées ultérieurement. Notamment, une comparaison entre le dispositif Absorb et Xience V a été présentée au congrès de TCT 2015 (San Francisco, US) (105). Les données du registre rétrospectif GHOST-EU ont été opposées à celles de l'étude prospective Xience V(102, 106). Au total, 905 patients de chacune des deux études ont été appariés selon plusieurs critères de nature démographique, des facteurs de risque cardiovasculaire, de leurs présentations cliniques,

des caractéristiques lésionnelles et de recours à une post-dilatation durant la procédure (105). Les résultats retrouvés dans l'étude supportent la prémisse que l'application de cette nouvelle thérapie en monde réel montre un taux d'échec de la lésion cible comparable entre le groupe Absorb et Xience V (5.8% et 7.6% respectivement, P= 0.12) (105). Voici un tableau récapitulatif des données obtenues à 1 an (105) : (Tableau X, Page 52)

Tableau X. Comparaison de la performance du tuteur ABSORB à celle du Xience V

Critère	Groupe ABSORB (n=905)	Groupe Xience V (n=905)	Hazard Ratio	Degré de signification
TLF	5.8%	7.6%	0.75	0.12
Décès cardiaque	0.7%	1.9%	0.36	0.025
TV-MI	2.4%	4.0%	1.05	0.07
TLR	4.6%	3.5%	1.45	0.22
ST certain ou probable	1.8%	1.1%	1.62	0.23

Légende : **TLF** *Target-Lesion Failure* (échec de la lésion cible) ; **TV-MI** *Target-Vessel Myocardial Infarction* (infarctus du myocarde au vaisseau cible); **TLR** *Target-Lesion Revascularization* (revascularisation de la lésion cible)

Les résultats démontrent un taux faible d'événements selon le point d'aboutissement combiné orienté sur le dispositif (DoCE¹) à 1 an, avec une différence statistiquement non-significative en comparant les patients ayant reçu un tuteur BVS à ceux avec un tuteur permanent standard dans la pratique clinique quotidienne.

¹ DoCE est une combinaison des taux de décès cardiaque, d'infarctus du myocarde au vaisseau cible et de revascularisation de la lésion cible induite cliniquement. Il s'agit donc d'un point d'aboutissement combiné de TLF.

GHOST-EU et lésions coronariennes longues

Une récente sous-analyse publiée en février 2017 s'est penchée sur la question critique du traitement des lésions de longues tailles avec le tuteur biorésorbable ABSORB. À cet égard, 1468 patients faisant partie de l'étude GHOST-EU ont été analysés rétrospectivement, pour un total de 1722 lésions (107). Ces lésions ont par ailleurs été séparées en 3 groupes, dépendamment de la longueur totale de tuteurs biorésorbables implantés : A) <30 mm, B) entre 30 et 60 mm et C) >60 mm (107).

Les résultats cliniques révèlent que le taux de TLF au terme d'un an de suivi, selon une analyse effectuée par la méthode de Kaplan-Meier, est significativement supérieur dans le groupe C (14.3%), comparativement aux groupes A (4.8%) et B (4.5%) (107). Cette élévation du nombre d'événements cliniques dans le groupe avec BVS de longueur totale supérieure à 60 mm est le résultat d'un taux plus important de TV-MI, ainsi que de revascularisation de la lésion cible induite cliniquement (CD-TLR) (107). Une analyse multivariée effectuée montre le rôle de certains facteurs indépendants, comme la présence de syndromes coronariens aigus, de lésions ostiales, de diabète, et de la taille totale de dispositifs biorésorbables implantés (107). Finalement, le taux de thrombose intra-stent à 1 an ne diffère pas significativement entre les groupes A (2.1%), B (1.1%) et C (3.8%), bien qu'il soit numériquement plus élevé dans le dernier groupe (107).

Un élément important à souligner dans cette étude est le taux d'événements cliniques dans le groupe avec des BVS de plus grande longueur totale (>60 mm) qui est plus élevé, malgré une prise en charge procédurale plus soutenue avec une proportion plus importante de pré-dilatation, de post-dilatation, et d'imagerie par OCT et IVUS effectuées comparativement aux 2 autres groupes ayant des BVS installés de plus courtes longueurs (107).

GHOST-EU et SCA

Les patients se présentant avec un SCA ont eu une place particulière dans les analyses effectuées sur la cohorte GHOST-EU. Notamment, une cohorte de 1477 patients constituée de 52.8% sujets

avec angine stable, ainsi que 47.1% en SCA, a été suivie pour une durée médiane de 384 jours (108).

Les caractéristiques de base des patients, ainsi que les caractéristiques lésionnelles et procédurales différaient significativement entre les 2 groupes comparés (108). Par exemple, plus de fumeurs se concentrent dans le groupe avec SCA, alors que le groupe d'angine stable démontre une prévalence plus importante d'hypertendus, de diabétiques et de dyslipidémiques (108). Sur la même note, 1.37 BVS sont installés par patient en SCA, alors que le nombre augmente à 1.63 chez ceux en angine stable. Les lésions ont été jugées généralement plus complexes chez les patients traités avec une angine stable, avec une installation de BVS plus longs et moins larges que le groupe en SCA (108). Malgré une fréquence de pré-dilatation presque similaire entre les 2 groupes (95.5% SCA; 96.9% angine stable), le recours à la post-dilatation est significativement moindre chez les patients en SCA (46.2% SCA; 59.1% angine stable; $p < 0.001$), et moins d'imageries par OCT et IVUS sont effectuées au sein du premier groupe comparativement au deuxième (108).

Les résultats de cette étude montrent une augmentation significative du taux d'événements selon le point d'aboutissement combiné orienté sur le patient (PoCE²) (18.5% SCA; 11.6% angine stable; $p < 0.001$), de MACE (SCA 7.6%; angine stable 4.6%; $p = 0.016$) et de thromboses intra-stent (SCA 2.8%; angine stable 1.4%; $p = 0.047$) dans le groupe des patients avec syndromes coronariens aigus comparativement à l'autre groupe (108). Aussi, une tendance vers une augmentation statistiquement non significative des taux d'événements s'observe dans le groupe SCA en ce qui a trait aux TV-MI, aux revascularisations du vaisseau cible (TVR), aux décès cardiaques, à toutes causes de décès et aux DoCE (108). TLR montre des taux similaires entre les 2 groupes comparés (108).

Notons par ailleurs que la présence d'un SCA (autant une AI, un NSTEMI ou un STEMI) est un prédicteur indépendant de certains événements en lien avec les PoCE, DoCE et thromboses

² PoCE est une combinaison des taux de toute cause de décès, de tout infarctus du myocarde et de toute revascularisation.

intra-stent, avec des ratios de risque ou *Hazard Ratios (HR)* significatifs de 1.71, 2.26, et 2.51 respectivement (108). Chez les patients en SCA, une évaluation surdimensionnée (*oversizing*) d'un diamètre d'au moins 10% supérieur au diamètre de vaisseau de référence est associé aux 3 événements décrits précédemment, alors que l'évaluation sous-dimensionnée (*undersizing*) ou le recours à la postdilatation étaient sans impact (108).

9.3.3d ABSORB EXTEND

EXTEND est un autre registre important visant à évaluer l'efficacité en temps réel du tuteur biorésorbable ABSORB. Au total, près de 812 patients sont recrutés dans cette étude prospective caractérisée par une complexité plus importante des lésions comparativement aux essais cliniques randomisés menés en parallèle. Les participants dans cette étude sont 27% diabétiques, près du tiers avec une angine instable et 45% des lésions traitées sont de type B2/C selon la classification AHA/ACC (109) :

Le succès de l'implantation du dispositif et de la procédure étaient de 98.9% et 97.0% respectivement(109). Les résultats du suivi de ces patients sont rendus disponibles, avec des données à 1, 2 et 3 ans (109-111): (Tableau XI, Page 50)

Tableau XI. Résultats cliniques de l'étude Absorb EXTEND à différentes durées de suivi

Événements cliniques	Résultats à 1 an	Résultats à 2 ans	Résultats à 3 ans
Décès cardiaque	0.7%	1.1%	2.1%
IM	3.3%	4.3%	4.9%
ID-TLR	2.3%	3.1%	5.1%
MACE	5.1%	7.2%	9.2%
TLF	5.1%	7.1%	9.0%
TVF ³	5.5%	8.4%	-
Thrombose intra-stent	-	1.5%	2.2%

³ TVF est un point d'aboutissement combiné de décès cardiaque, d'infarctus du myocarde au vaisseau cible et de revascularisation du vaisseau cible induit par ischémie.

Légende : **IM** Infarctus du myocarde; **ID- TLR** *Ischemia-Driven Target-Lesion Revascularization* (revascularisation de la lésion cible induite par ischémie); **MACE** *Major Adverse Cardiac Events* (événements cardiaques adverses majeurs); **TLF** *Target-Lesion Failure* (échec de la lésion cible) ; **TVF** *Target-Vessel Failure* (échec du vaisseau cible)

Un bas taux d'événements cliniques observés à 1 an est tout aussi bien noté à 2 ainsi que 3 ans de suivi, ce qui supposerait la sécurité du dispositif biorésorbable ABSORB lors de l'évaluation des taux de revascularisation, de MACE et de thrombose intra-stent (109). Par ailleurs, notons que le recours à la post-dilatation à haute pression (>16 atm) s'est avéré très utile dans cette cohorte, avec un abaissement à la fois du taux de thrombose intra-stent (1.3% vs. 2.5%, P= 0.30) ainsi que de TLF (4.0% vs. 8.3%, P= 0.03) au suivi de 3 ans comparativement à l'absence de post-dilatation à haute pression (109).

9.3.3e BVS STEMI Registry

Cette étude de cohorte a comme visée l'évaluation du dispositif ABSORB en monde réel chez des patients en STEMI. Cette étude peut être considérée complémentaire à celle présentée ci-dessus, servant à compléter l'image de l'utilité du dispositif biorésorbables chez des patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu.

À cet égard, 302 patients ont été recrutés et séparés dans 2 groupes de 151 chacun : BVS et EES permanent (112). Une thrombectomie par aspiration a été effectuée à des taux similaires dans les 2 groupes. La pré-dilatation et la post-dilatation dans le groupe BVS ont été adoptées pour 54.1% et 39.7% des lésions respectivement, alors que ces procédures dans le groupe EES ont été effectuées dans 28.4% (pré-dilatation) et 21.8% (post-dilatation) des cas (112). Les succès de la procédure et de l'implantation des dispositifs ont atteint des taux comparables entre les deux groupes, et les résultats au suivi de 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois sont comme suit (112, 113): (Tableau XIII, Page 57)

Tableau XII Résultats cliniques de l'étude BVS STEMI au suivi jusqu'à 2 ans

Critères	6 mois			12 mois			18 mois			24 mois	
	BVS (n=145)	EES (n=151)	P	BVS (n=145)	EES (n=151)	P	BVS (n=145)	EES (n=151)	P	BVS (n=145)	EES
Décès cardiaque	2.1%	1.3%	0.63	2.1%	1.3%	0.63	2.1%	1.3%	0.63	3.8%	-
MACE	7.6%	2.7%	0.06	8.1%	2.7%	0.03	9.8%	3.6%	0.03	11.8%	-
IM	5.5%	1.3%	0.05	5.5%	1.3%	0.05	6.3%	2.3%	0.07	8.0%	-
TLR	3.5%	1.3%	0.23	4.2%	1.3%	0.14	5.7%	1.3%	0.05	5.7%	-
Thrombose intra-stent certaine	2.8%	1.3%	0.38	2.8%	1.3%	0.38	4.3%	1.3%	0.15	4.3%	-

Légende : **IM** Infarctus du myocarde; **MACE** *Major Adverse Cardiac Events* (événements cardiaques adverses majeurs); **TLR** *Target-Lesion Revascularization* (revascularisation de la lésion cible);

Comme on le remarque, le taux de MACE au terme du suivi de 18 mois est significativement supérieur dans le groupe avec un tuteur biorésorbable implanté. Cependant, cette augmentation était essentiellement la résultante d'un taux d'événements plus important dans la phase aigüe, comme le montrent les données dans le tableau présenté ci-haut.

9.3.3f POLAR ACS Study

L'étude prospective POLAR ACS a comme but d'évaluer la faisabilité de l'installation de tuteurs BVS chez des patients avec SCA, avec une évaluation des critères cliniques et angiographiques reliés avec cette procédure (114). À cet égard, l'étude inclut 100 patients qui ont été séparés en 3 cohortes : angine instable avec 46 patients, NSTEMI avec 38 patients et STEMI avec 16 patients(114). Voici un survol des données démographiques des patients, ainsi que des caractéristiques lésionnelles et procédurales (114) :

- Une différence significative au niveau des âges des 3 groupes est observée; le groupe STEMI étant le plus jeune (54 ans dans le groupe STEMI comparativement à 68 ans dans le groupe NSTEMI et 61 ans dans le groupe AI)

- La distribution des lésions dans les artères LAD, RCA et Cx est respectivement de 48%, 27% et 21%
- La thrombectomie par aspiration est effectuée dans 13% des cas, alors que les pré-dilatation et post-dilatation s'élevaient à 93% et 40% respectivement
- 100% des patients ont eu un succès de l'implantation du dispositif
- Un score TIMI de 0 à 2 chez 30% des patients à la base, alors que le score atteint 3 chez 99% des cas post-procédure
- Aucun phénomène de *no-reflow*, 2 phénomènes de flots lents dans le groupe NSTEMI et un cas d'embolisation dans le groupe STEMI après la procédure

Concernant les MACE au terme d'une année de suivi, le taux était de 2% (114). Il y a eu 2 cas d'IM péri-procéduraux (114). Les 98 autres patients ont été suivis, et on rapporte un autre cas d'IM causé par une thrombose intra-stent certaine, et cela après interruption précoce de la DTAP. Finalement, on note un cas de TLR après 11 mois de suivi (114).

Les auteurs concluent que l'utilisation du tuteur ABSORB chez une cohorte de patients avec un SCA est prometteuse.

9.3.3g *Bioresorbable coronary scaffold thrombosis*

Cette étude de cohorte en temps réel incluant 1305 patients (1.4 BVS/patient) vise à évaluer l'incidence, la clinique et les prédictors de thrombose intra-stent (115).

42 cas de thrombose ont été documentés après une durée médiane de suivi de 485 jours, avec 2 thromboses possibles, 4 probables et 36 certaines (115). Selon une analyse effectuée par la méthode de Kaplan-Meier, l'incidence s'élève à 1.8% au terme de 30 jours, 2.3% à 6 mois de suivi et 3% au suivi d'un an (115).

Dans l'optique visant à comprendre les prédictors de thrombose intra-stent, des analyses univariées et multivariées ont été prévues. Les résultats montrent une association significative

entre la présence de lésions ostiales et le développement de thrombose intra-stent selon une analyse par régression de Cox (115). Une autre association significative est notée avec la fraction d'éjection ventriculaire gauche (115).

Par ailleurs, les 42 patients avec thrombose ont été appariés selon un ratio 1:2 avec 84 patients contrôles, dans une démarche visant à analyser leurs données angiographiques par QCA (115). Après la procédure, une différence statistiquement significative a été notée au niveau du diamètre minimal de la lumière (MLD), du diamètre de vaisseau de référence, du pourcentage de *Maximum footprint* (% de la circonférence occupée par les entretoises au niveau du MLD), et de *scaled residual stenosis* (MLD divisé par le diamètre nominal du BVS) (115). Ces mesures évaluées par analyses multivariées ont continué à démontrer une différence statistiquement significative entre les 2 groupes (115). (Tableau XIV, Page 59)

Tableau XIII. Comparaison de quelques données angiographiques entre les patients avec ou sans thrombose

Critère	Observations après la procédure (Patients avec thrombose vs. Patients contrôles)
MLD (mm)	2.39±0.58 vs. 2.85±0.49 ; P= 0.001
RVD (mm)	2.93±0.58 vs. 3.43±0.52 ; P= 0.002
Maximum footprint (%)	43±11 vs.35±6 ; P=0.001
Sténose (%)	19±12 vs. 16±7 ; P=0.071

Légende : **MLD** *Minimal Lumen Diameter* (diamètre minimal de la lumière); **RVD** *Reference Vessel Diameter* (Diamètre du vaisseau de référence)

Finalement, notons que les auteurs ont démontré un intérêt à réduire le taux de thrombose intra-stent en instaurant une technique spéciale d'installation des endoprothèses. Cette technique se résume ainsi (115) :

- Pré-dilatation avec un ballon non-compliant pour atteindre un diamètre similaire au diamètre du vaisseau de référence

- Installation d'un BVS si la pré-dilatation décrite ci-haut occasionne une expansion complète du ballon (nécessité de confirmation de cette condition par imagerie). L'installation nécessite un BVS de même diamètre que le RVD, en amenant une pression d'inflation entre 10 et 12 atmosphériques
- Post-dilatation avec ballon non compliant à une pression de 14 à 16 atm, et cela avec un diamètre ne dépassant pas 0.5 mm celui du RVD

À cet égard, 2 groupes de patients (le premier sans technique précise, alors que le second selon le protocole expliqué ci-dessus) ont été comparés. Il a été démontré ainsi qu'au terme d'une année, l'incidence de thrombose selon une analyse effectuée par Kaplan-Meier a chuté de 3.3% à 1% en appliquant la nouvelle stratégie d'installation des endoprothèses (115).

Pour conclure, cet article met en relief l'importance de l'évaluation du diamètre du vaisseau cible ou « *sizing* » du vaisseau et des techniques d'installation du tuteur, afin de réduire significativement le taux de thrombose intra-stent, notamment pour des vaisseaux avec des diamètres assez petits où une sous-expansion des BVS risque de conduire à des événements thrombotiques accrus (115).

9.3.3h Récapitulatif et ouverture

À la lumière des études présentées ci-dessus, il importe de préciser ce que constituerait un tuteur biorésorbable efficace : il s'agirait d'un dispositif cliniquement non-inférieur aux tuteurs courants en stade précoce, mais offrant l'avantage théorique d'être supérieur à ces derniers à long terme.

En guise de rappel, voici quelques possibles avantages que présenterait un dispositif biorésorbable comparativement aux autres endoprothèses :

- Élimination du risque de thrombose intra-stent très tardive, et baisse significative de ce risque à un stade tardif
- Non-nécessité de poursuivre une bithérapie antiplaquettaire à long terme, et donc limitation des méfaits de la non-observance thérapeutique et les effets secondaires fatals

ou l'augmentation du risque des complications hémorragiques chez certains sous-groupes de patients à risque élevé

- Récupération de la fonction endothéliale complète après la résorption du tuteur, notamment la vasomotricité
- Élimination du risque de la néoathérosclérose, couramment observée avec les tuteurs permanents
- Capacité d'une bonne conformabilité vasculaire, contrairement aux tuteurs permanents
- Meilleur suivi possible par imagerie non-invasive, comme la tomographie et l'IRM
- Préservation de l'option d'une revascularisation possible dans le cas d'un événement cardiaque adverse majeur
- Amélioration de la qualité de vie du patient et limitation des épisodes d'angine en cas d'une stimulation cardiaque plus élevée que d'habitude
- Traitement d'une panoplie de lésions coronariennes
- Élimination du risque à long terme associé à la fracture des entretoises d'un tuteur métallique permanent
- Limitation de la réaction inflammatoire dans le territoire coronarien, et donc des événements resténotiques et thrombotiques
- Préservation de la capacité du vaisseau à subir un remodelage vasculaire positif

Les registres présentés ci-dessus menés avec le tuteur biorésorbable ABSORB permettent de tirer plusieurs conclusions à l'égard de ce dispositif, et certains de ces résultats entrent en conflit les uns avec les autres dans ces études de cohorte. Ce qui est certain, c'est que malgré les avantages théoriques espérés, plusieurs défis restent à franchir.

De facto, la nature biorésorbable de ce dispositif et la force radiale moindre par rapport à son prédécesseur tuteur métallique à élution médicamenteuse de deuxième génération expose le patient à des risques non négligeables d'événements cardiaques adverses majeurs et à des événements thrombotiques nettement accrus.

Considérant ce risque clinique significatif, plusieurs questions se posent quant à l'applicabilité d'une telle technologie en monde réel, notamment chez des patients à haut risque clinique et avec des caractéristiques lésionnelles complexes.

Par ailleurs, les résultats de suivi à très long terme restent à préciser. Ces données sont intéressantes à évaluer vu que l'avantage espéré de cette technologie est attendu lorsque le tuteur ABSORB serait complètement résorbé, permettant de franchir éventuellement les barrières retrouvées avec le tuteur métallique permanent.

10. HYPOTHÈSE ET OBJECTIFS

Le tuteur ABSORB est un dispositif marquant le début d'une révolution controversée en cardiologie interventionnelle, comme le témoigne les différentes études mentionnées ci-dessus. Bien que ce tuteur de première génération présente plusieurs avantages attrayants en termes de revascularisation coronarienne, ses propriétés biophysiques peuvent limiter son efficacité clinique par rapport aux endoprothèses métalliques à élution médicamenteuse.

Pour contrer ces inconvénients théoriques, il serait attendu que des techniques d'implantation plus optimales puissent réduire l'incidence d'événements cardiaques adverses majeurs et augmenter la sécurité en utilisant un tel dispositif. Ces techniques se baseraient sur le choix minutieux des lésions revascularisables par cette nouvelle technologie, ainsi qu'une pré-dilatation, un *sizing* adéquat et une post-dilatation des lésions. Ceci est motivé, entre autres, par les faits suivants :

- Le dispositif ABSORB a des entretoises plus épaisses, avec un profil de croisement plus élevé, ce qui limite sa livraison à de plus petits vaisseaux. Ajoutons à cela les risques de malposition, de sous-expansion de l'endoprothèse, d'atteinte des branches secondaires et de dissection en per-procédure
- Vulnérabilité d'un dispositif polymérique aux lésions calcifiées, surtout en l'absence de préparation adéquate de ces lésions
- Risques de fracture de l'endoprothèse en cas de recours à une sur-dilatation due à une mauvaise évaluation du diamètre du vaisseau cible

Parallèlement, il est possible que des caractéristiques cliniques, comme l'absence d'un syndrome coronarien aigu et de diabète chez les patients, puissent contribuer à diminuer le taux d'événements cardiaques adverses majeurs.

On s'attendrait finalement à ce que le taux d'événements cardiaques soit plus élevé avec le tuteur BVS par rapport aux DES. Par contre, vu la biorésorbabilité d'un tel dispositif, un plafonnement du taux d'événements cliniques reliés au tuteur est attendu à long terme, soit après 2 ans de suivi.

Ainsi, voici les grands objectifs visés par ce travail :

- Concevoir une étude clinique prospective pour évaluer le taux d'événements cardiaques adverses majeurs avec le tuteur ABSORB dans une cohorte de patients en temps réel
- Évaluer l'effet des techniques d'implantation sur le taux d'événements cardiaques
- Évaluer l'effet des facteurs cliniques sur le taux d'événements cardiaques
- Faire un suivi à long terme (jusqu'à 4 ans) pour évaluer les répercussions de la technique d'implantation PSP sur la sécurité et l'efficacité du dispositif
- Optimiser le traitement pharmacologique des patients avec un tuteur biorésorbable installé

**11. ARTICLE PUBLIÉ DANS LE JOURNAL CANADIEN DE
CARDIOLOGIE**

**Longer inflation duration and predilation-sizing-postdilation (PSP) improve
bioresorbable scaffold outcomes in a long-term all-comers Canadian registry (116)**

Kevin Haddad,^{a,b} Jean-François Tanguay, MD,^{a,c} Brian J. Potter, MD,^{a,b} Alexis Matteau, MD,^{a,b}
François Gobeil, MD,^{a,b} Samer Mansour, MD^{a,b}

^a*Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada*

^b*Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) Research Center, Montréal, Québec,
Canada*

^c*Institut de Cardiologie de Montréal (ICM), Montréal, Québec, Canada*

11.1 BRIEF SUMMARY

Bioresorbable Vascular Scaffolds (BVS) may well yet usher in a new era of coronary intervention. However, despite offering many appealing theoretical advantages over traditional non-resorbable stents, little is known of the long-term effectiveness of this technology, especially in high-risk patients. Herein, we present data on the safety and efficacy of BVS up to 4 years in all-comers cohort revealing that implantation technique is predictive of long-term outcomes in patients treated with this novel technology.

Background: Real-world long-term safety and efficacy of the ABSORB™ bioresorbable vascular scaffold (BVS) has not been well characterized in the literature, particularly in the setting of acute coronary syndromes (ACS). Herein, we report outcomes up to 4 years in such a high-risk cohort, with identification of parameters associated with better outcomes.

Methods: ReABSORB is a Canadian dual-center, prospective, non-randomized, all-comers registry consisting of 125 consecutively enrolled non-trial patients between October 2012 and December 2016. Angiographic and clinical follow-up is now available up to 4 years.

Results: Average age was 59±11 years and 69% were males. A majority (70.4%) presented with ACS and the median available follow-up was 1330 days [interquartile range 1035 to 1483]. Treated lesions (n=163) were type A in 23%, type B (1 or 2) in 64% and type C in 13%. Procedural success and device success were 98.2% and 98.8%, respectively. Using Kaplan-Meier methods, MACE-free survival up to 4 years of clinical follow-up was 90.7% overall. However, use of a Predilation-Sizing-Postdilation (PSP) technique was associated with an event-free survival rate of 95.8% vs. 74.0% without PSP (p=0.001). No significant differences in MACE-free survival rates were found between patients with or without ACS (92.7% vs. 86.0%, respectively, p=0.239). Both use of PSP and inflation time ≥ 60 seconds were independent predictors of event-free survival at 2 years.

Conclusions: In this prospective, real-world registry with a majority of ACS patients, use of the recommended PSP implantation technique and longer inflations times were associated with significantly higher event-free survival.

The everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (BVS, ABSORB™; Abbott Vascular, Santa Clara, CA) was introduced in clinical practice to much fanfare as a cutting-edge advance in interventional cardiology. While presenting several appealing theoretical advantages, such as regaining vasomotion of the scaffolded segment after full scaffold resorption,(99) concerns have since arisen regarding the effectiveness of this technology compared to durable second-generation drug-eluting stents (DES), including higher target vessel myocardial infarction (TV-MI) and scaffold thrombosis (ST) rates during the first 3 years of follow-up (117) and a somewhat disappointing lack of superiority in restoring the coronary vasomotor reactivity in the stented segment at 3 years.(118) Recent reports, on the other hand, suggest that optimized patient selection and BVS deployment, including the recommended Predilation-Sizing-Postdilation (PSP) technique, could improve clinical outcomes.(115) Nevertheless, the real-world long-term safety and effectiveness of BVS, particularly in higher-risk populations frequently encountered in clinical practice, is ill-defined. We therefore sought to examine the long-term performance of BVS (up to 4 years) in an all-comers cohort with a high prevalence of acute coronary syndrome (ACS) presentation to determine which factors relate to both patient selection and implantation technique predicted event-free survival.

Patients

ReABSORB is a dual-center, prospective, non-randomized, observational registry of patients treated with an ABSORB™ BVS at either the *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal* (CHUM) in Montreal or the *Cité-de-la-Santé* Hospital in Laval, Québec. No patients in this registry were part of a randomized BVS trial and BVS were implanted at the operator's discretion only with no mandated selection criteria. All participants provided informed consent and the protocol was approved by the institutional ethics committees of both centers. Patient demographics, medical history, Canadian Cardiovascular Society (CCS) angina classification, ECG findings, concomitant medications, laboratory values, and procedural data were all prospectively collected.

Device

The ABSORB™ BVS is a 150- μ m-thick bioresorbable poly-L-lactide scaffold with a 7- μ m-thick bioresorbable poly-D, L-lactide coating that elutes everolimus (Novartis, Basel, Switzerland). The device has been available in Canada through a special access program since 2012, and was approved for clinical use starting July 14th, 2016.

Procedures

Implantation technique was not mandated and was left to the operator's discretion. However, the following steps were recommended: (1) Vessel sizing using quantitative coronary angiography (QCA), optical coherence tomography (OCT) or intravascular ultrasound (IVUS) to select the appropriate BVS size, and proper vessel preparation; (2) predilation with a balloon at least 5 mm shorter than the selected scaffold length was suggested, with balloon diameter matching the reference vessel diameter (RVD) with a 1:1 ratio; (3) deployment of a BVS matching the RVD by slowly pressurizing the delivery system in 2 atmosphere (ATM)

increments every 5 seconds until complete scaffold expansion at 12 to 18 ATM maximum pressure. With proper vessel preparation and vessel sizing, postdilation was initially at the operators' discretion. However, in keeping with growing evidence of scaffold thrombosis due to likely non-apposition, we subsequently recommended adding (4) postdilation with a noncompliant balloon upsized by ≥ 0.25 to 0.5 mm compared to the BVS diameter.

Additional ABSORB™ BVS could be used if necessary with no limitation to the number of BVS to treat a significant stenosis according to the perceived clinical indication. In the case of ABSORB™ BVS failure, treatment with any metallic stent was permitted.

Angiographic Analysis

Core Lab QCA was conducted off-line to evaluate the appropriateness of vessel sizing using the “Heartlab-Agfa-Gevaert” (USA) software package(119-122). Two blinded interventional cardiologists completed the core lab QCA. The following angiographic characteristics were obtained: RVD, minimum lumen diameter (MLD), vessel angulation, lesion length, calcification level, American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) lesion classification, and percentage of initial and residual diameter stenosis. Angiographic follow-up was only performed when clinically indicated at the treating physician's discretion.

For the purposes of this analysis, a deployed BVS with scaffold diameter that matches the RVD in combination with adequate pre- and postdilation was considered consistent with a PSP technique.

Follow-up

Clinical follow-up was conducted at 1, 6, 12 months, and yearly thereafter up to 4 years by either telephone or during regular patient visits for assessment of clinical endpoints.

Endpoints

The primary endpoint was major adverse cardiac events (MACE; a composite of cardiac death, non-fatal myocardial infarction (MI; according to the Third Universal Definition of Myocardial Infarction(13)), and clinically driven target-vessel revascularisation (CD-TVR)) up to 4 years of follow-up.

Secondary endpoints included a device-oriented composite endpoint (DoCE; a composite of cardiac death, non-fatal TV-MI and clinically-driven target-lesion revascularisation (CD-TLR)(123) and a patient-oriented composite endpoint (PoCE; a composite of all deaths, myocardial infarctions and revascularisations).(123) We also evaluated device and procedural success as defined previously for BVS.(124) Finally, the ST rate (defined according to the Academic Research Consortium (ARC) criteria(123)) at 1 month, 6 months, and yearly up to 4 years' follow-up was assessed.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS, IBM, Version 24). Normally distributed data are presented as means \pm standard deviation (SD). Categorical data are presented as counts and percentages of the total. Comparisons of continuous variables was accomplished with a t-test and categorical data with the χ^2 test. A two-tailed alpha of 0.05 was used for all analyses.

Kaplan-Meier curves of event-free survival were generated and analyzed using the log-rank test for both primary and secondary endpoints. In addition to whole-cohort analyses, the following subgroups were prespecified: use of a PSP strategy vs. non-use, BVS diameter \geq vs. <3.0 mm, BVS length \geq vs. <20 mm, total inflation time \geq vs. <60 sec, use of intravascular imaging vs. non-use, and presence or absence of diabetes, ACS, and hypertension.

A univariate analysis of the primary endpoint was conducted using the following binary clinical and angiographic variables: total inflation time ≥ 60 sec, PSP use, OCT/IVUS use, BVS length ≥ 20 mm, BVS diameter ≥ 3.0 mm, ACC/AHA Type C lesion, bifurcation lesion, ACS, diabetes, hypertension, estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≤ 50 mL/min, and adherence to dual antiplatelet therapy (DAPT) ≥ 12 months and adherence ≥ 18 months. Independent predictors of the primary endpoint were determined by multivariate logistic regression (LR) that included all predefined univariate predictors with a $p < 0.10$. Predictors that did not meet this same criterion in the multivariate model were subsequently removed to produce a simplified final regression model. The multivariate model was prespecified to predict the primary outcome at the longest time point with follow-up data available for $\geq 90\%$ of patients, with a secondary analysis at longest time point with $\geq 80\%$ follow-up. No imputation for missing data was planned.

Baseline Patient Characteristics

Between October 2012 and December 2016, a total of 125 consecutive patients (113 CHUM; 12 *Cité-de-la-Santé* Hospital) underwent PCI with BVS implantation (163 lesions). Baseline clinical characteristics are presented in [Table I](#). The average age was 58.9±11.0 years, 68.8% were men and 32% had diabetes. Most patients (70.4%) were presented with ACS. Patients for whom a PSP-consistent strategy was adopted during PCI presented similar baseline characteristics to those without PSP. DAPT status at 12 months and 18 months was also similar between patients with and without PSP, as presented in [Table I](#). Only 14 patients (11%) received a DAPT beyond 1 year of follow-up.

The clinical characteristics of patients with and without ACS were also similar overall, with the exception of the left ventricular ejection fraction (LVEF) that was lower in ACS patients (57.0 % vs. 60.8%; $P = 0.027$), as shown in [Supplemental Table SI](#).

Angiographic Characteristics

Lesion characteristics are listed in [Table II](#). Single vessel disease was present in 70% of patients. Two-vessel disease was more prevalent in patients who underwent a PSP technique (27.8% vs. 14.3%; $P=0.034$). There was a similar trend for three-vessels disease (6.2% vs. 3.6%; $P=0.065$).

Nearly two thirds (62%) of treated lesions were in the left anterior descending artery, whereas the circumflex artery was the least commonly treated artery. Moreover, a minority (23%) of patients had anatomically simple ACC/AHA Type A lesions. No significant differences were found regarding angiographic characteristics between lesions treated with a PSP strategy and those not. Detailed lesion characteristics are presented in [Supplemental Table SII](#).

Procedural and QCA Characteristics

An average of 1.31 ± 0.60 lesions per patient were treated with a BVS. Pre- and postdilation were performed in 96.9% and 87.7% of the lesions, respectively. Intravascular imaging (IVUS or OCT)-guided PCI was performed in 25.2% of cases. Real-time QCA was not used in this cohort. Device and procedural success were 98.2% and 98.8%, respectively.

The mean lesion length and reference vessel diameter were 14.3 ± 5.4 mm and 3.06 ± 0.43 mm, respectively. BVS mean diameter and length were 3.06 ± 0.37 mm and 22.2 ± 5.4 mm respectively. A complete list of QCA and procedural characteristics is presented in [Table II](#). Predilation (100.0% vs. 82.8%; $P < 0.0001$), total inflation time (61.3sec vs 59.3sec; $P < 0.0001$), postdilation (100.0% vs. 31.0%; $P < 0.0001$) and postdilation balloon size (3.32mm vs. 2.98mm; $P = 0.017$) were significantly higher in the PSP group. In contrast, the BVS balloon deployment pressure was lower in the PSP group as compared to the no-PSP group (12.3 ± 2.2 atm vs. 12.8 ± 1.7 atm; $P < 0.0001$).

Clinical Follow-Up

The median follow-up was 1330 days, with an interquartile range of 1035 to 1483 days. Clinical follow-up was available in 98%, 92%, 82% and 43% of patients at 1, 2, 3 and 4 years, respectively. The MACE-free survival rate up to 4 years for the study population was 90.7%, with a significantly higher survival rate for patients undergoing a PSP implantation technique compared to those who did not (95.8% vs. 74.0% respectively; $P = 0.001$). See [Figure 1](#).

The DoCE event-free survival reached 93.2% at up to 4 years of follow-up, with 96.8% survival in the PSP group and 81.4% for those with a non-PSP implantation technique ($P = 0.006$). See [Supplemental Table SIII and Figure 2](#).

Ischemia-driven TVR event-free survival up to 4 years was 97.9% in the PSP group compared to 89.1% in the non-PSP group ($P = 0.04$), and TV-MI event-free survival was 98.9%

and 84.3%, respectively (P=0.001). See Supplemental Table SIII. The overall thrombosis-free survival rate up to 4 years of follow-up was 96.8% (2 patients with and 2 patients without a PSP technique had a stent thrombosis; P=0.175).

Interestingly, patients presenting with ACS had similar MACE-free survival rates compared to those with stable angina. (92.7% vs. 86.0% respectively; P=0.239). See Supplemental Table SIV. MACE-free survival was also similar for patients with or without DAPT for at least 12 months (P= 0.38) and 18 months (P=0.66).

Both use of a PSP strategy and total inflation time of at least 60 seconds were independent predictors of MACE-free survival at both two (P=0.025 and P=0.016, respectively) and three (P=0.002 and P=0.042, respectively) years' follow-up. Stepwise multivariate model derivations are detailed in the Supplement (Tables SV & SVI).

To our knowledge, the present study is the first to examine the safety and efficacy of BVS implantation up to 4 years in an all-comers Canadian cohort with a high prevalence of ACS. The major finding of this analysis is that neither clinical nor anatomical characteristics were independent predictors of MACE in this selected real-world cohort. Instead, technical factors including both use of a PSP strategy and longer inflation times were predictive of event-free survival, underscoring the importance of employing a BVS-specific implantation technique. Importantly, patients with ACS presentation had comparable event-free survival to patients with stable angina despite being at higher baseline risk of events, as has been observed previously in series with less extensive follow-up.(125)-(126)

Device success was high (98.8%). The two device failures were due to the unsuccessful delivery of the scaffold, which has a bigger crossing profile than currently-used DES. (These first-generation BVS have a lower radial strength and wider strut compared to metallic stents(127)) This underscores the importance of adequate lesion preparation prior to attempting BVS implantation. Procedural success was 98.2% due to 1 case of target-vessel dissection, 1 case of periprocedural definite ST, and 1 patient with cardiac death 3 days after BVS implantation due to probable ST.

In the Absorb III trial, a higher risk of TLF with BVS was observed as compared to the Xience V™ stent at 2 years (11.0% vs. 7.9%, P=0.03).(128) Moreover, in the smaller Absorb II trial, BVS failed to prove superior to metallic stents for the primary endpoint of vasomotor reactivity or non-inferiority for late lumen loss at 3 years.(118) However, some of these shortcomings might be explained by a lack of a BVS-specific implantation technique and recent reports have suggested that precise vessel sizing and use of the PSP technique may be crucial for optimal BVS implantation.(115, 129, 130)

In the present real-world analysis, treatment of small-diameter vessel was largely avoided and use of a PSP implantation technique was frequent (77.6%). As compared to those for whom

this strategy wasn't applied, patients with appropriate predilation, vessel sizing, and postdilation showed a significantly higher MACE-free survival ($p=0.001$) and higher DoCE event-free rate ($P=0.025$) up to 4 years of follow-up. The DoCE event-free survival rate was also already significantly higher at 1 year of follow-up (97.9% vs. 89.3%, $P=0.041$), suggesting that there is both early and late benefit to proper BVS implantation technique. Moreover, MACE rates appear to continue to diverge with longer follow-up (4.2% PSP vs. 26.0% non-PSP at 4 years). Therefore, a proper implantation technique and BVS design improvement using thinner struts could address most of the concerns encountered with this current generation, now that the learning curve is well established.

Recently, Puricel et al. also emphasized the importance of PSP in order to reduce the rate of ST.(115) Similarly, use of a PSP implantation technique was associated with a lower rate of ST in the present analysis (2.1% vs. 7.1%), with the higher overall rate of ST possibly related to high lesion complexity in our cohort. These findings are also consistent with those of other recent registries with comparatively shorter follow-up,(129-131) such as the France ABSORB™ Registry (3.9% MACE and 1.6% ST)(129) and the GHOST-EU registry where PSP was an independent predictor of DoCE at one-year follow-up.(130)

The first probable case of ST in the PSP group of our cohort was at 3 days of follow-up, which resulted in cardiac death. It was related to lesion complexity and the unsuitable use of BVS in that condition. A second case of ST in the PSP group was at 367 days of follow-up. It was precipitated by DAPT interruption for an elective knee surgery, which resulted in a STEMI.

The 2 other cases of ST took place in the no-PSP group within hours after BVS implantation and at the very end of the 2nd year of follow-up, respectively. The first case resulted in a non-fatal STEMI, whereas the other possible thrombosis case was associated with cardiac death.

While the ST rate in this cohort may appear high, it is comparable to other real-life registries or randomized trials. For instance, the rate of all ST was 4.1% at 2 years of follow-up in the AIDA trial (132) and 3% in ABSORB II at 3 years of follow-up(118) which is indeed comparable to our overall rate of 3.2% despite high lesion complexity and a high prevalence of

ACS in our cohort. Nonetheless, patient adherence to DAPT is likely also an important aspect in preventing ST events and the low rate of prolonged DAPT at long term follow-up in our cohort could explain some ST events. However, this cohort was underpowered to study the effects of DAPT duration on ST and we are not aware of any adequately powered study that has addressed this question. We therefore suggest that prolonging DAPT for 18 months or more may be prudent, particularly when the perceived risk of bleeding is low. Decisions regarding DAPT duration should be individualized and based on a principle of dynamic risk assessment.(18, 118, 133, 134)

Our analysis is also the first to show that longer inflation time (at least 60 seconds) is a significant independent predictor of MACE-free survival. Given the different mechanical properties of BVS compared to metallic stents, safe complete BVS expansion may require slowly progressive balloon inflations (i.e. long inflation times) to achieve adequate apposition and consequently scaffold resorption with an associated reduction in clinical events both in the short and long term.

11.7 LIMITATIONS

This registry represents a selected population deemed suitable for BVS implantation by the treating interventional cardiologist outside of the confines of a randomized trial without a non-BVS comparator group. As such, generalizability to a larger clinical population might be limited. As with other retrospective analysis, there is a possibility of residual confounding of the relationship between implantation technique and MACE. However, we believe this risk to be low as the explicative model was able to appropriately account for the misleading association between intracoronary imaging use and adverse events in the univariate analysis. Additionally, it may well be that a randomized trial of PSP vs no-PSP would no longer be considered ethical such that this study represents the best available long-term data on this subject currently. Finally, follow-up beyond 3 years was not available for the majority of patients at the present time. It is possible that very late events might be observed in a BVS cohort such as this one and this deserves further study.

11.8 CONCLUSION

When applied in current clinical practice, BVS implantation using a PSP technique and longer inflation times were predictive of better MACE-free survival at both 2- and 3-years' follow-up. Randomized trials comparing BVS to DES must ensure adequate BVS implantation technique to adequately assess the potential clinical benefit of future generations of BVS.

11.9 DISCLOSURES

Samer Mansour and Jean-François Tanguay have received speaker's honoraria and unrestricted research grants from Abbott Vascular. Kevin Haddad, Brian Potter, Alexis Matteau and Jean-François Gobeil have no conflicts to disclose.

Table I Baseline patient characteristics

Variables	Total population (Patient n=125)	Patients with PSP (Patient n=97)	Patients without PSP (Patient n=28)	P value
Age, y	58.9±11.0	58.8±11.5	59.4±9.7	0.81
Male sex	86 (68.8)	32 (33.0)	7 (25.0)	0.42
Hypertension	70 (56.0)	57 (58.8)	13 (46.4)	0.25
Dyslipidemia	69 (55.2)	50 (51.5)	19 (67.9)	0.13
Diabetes	40 (32.0)	30 (30.9)	10 (35.7)	0.63
Smoking history	68 (54.4)	54 (55.7)	14 (50.0)	0.60
Known CAD	38 (30.4)	32 (33.0)	6 (21.4)	0.24
Previous MI	18 (14.4)	13 (13.4)	5 (17.9)	0.55
Previous CABG	3 (2.4)	2 (2.1)	1 (3.6)	0.65
Previous PCI	21 (16.8)	15 (15.5)	6 (21.4)	0.46
Renal failure	5 (4.0)	4 (4.1)	1 (3.6)	0.90
TIA/Stroke	6 (4.8)	5 (5.2)	1 (3.6)	0.73
PVD	5 (4.0)	4 (4.1)	1 (3.6)	0.64
COPD	5 (4.0)	4 (4.1)	1 (3.6)	0.90
ACS	88 (70.4)	68 (70.1)	20 (71.4)	0.89
Clinical presentation				
Stable angina/silent ischemia	37 (29.6)	29 (29.9)	8 (28.6)	0.89
Unstable angina	34 (27.2)	26 (26.8)	8 (28.6)	0.85
STEMI	17 (13.6)	13 (13.4)	4 (14.3)	0.90
NSTEMI	37 (29.6)	28 (28.9)	1 (3.6)	0.74

LVEF, %	58.0±7.8	58.0±7.9	59.0±7.4	0.72
Drugs initiated at discharge				
Aspirin	124 (99.2)	97 (100)	27 (96.3)	0.06
Clopidogrel	54 (43.2)	45 (46.4)	9 (32.0)	0.09
Prasugrel	23 (18.4)	16 (16.5)	7 (25.0)	0.10
Ticagrelor	48 (38.4)	36 (37.1)	12 (42.9)	0.17
DAPT at 12 months	120 (96.0)	92 (94.8)	28 (100.0)	0.22
DAPT at 18 months	2(1.6)	1 (1.0)	1 (3.6)	0.35

Values are given as number (%) or mean ± standard deviation

PSP, Predilation-Sizing-Postdilation; MI, myocardial infarction; CABG, coronary artery bypass graft surgery; PCI, percutaneous coronary intervention; CAD, coronary artery disease; TIA, transient ischemic attack; PVD; peripheral vascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ACS, acute coronary syndrome; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; LVEF, left ventricular ejection fraction; DAPT, dual antiplatelet therapy.

Table II Angiographic, QCA and procedural characteristics in total population and subgroup of patients with or without an adequate PSP technique

Variable	Total population Lesion n=163 Patient n=125	Lesions with PSP Lesion n=134 Patient n=97	Lesions without PSP Lesion n=29 Patient n=28	P value
Diseased vessels				
Single vessel	87 (69.6)	64 (66.0)	23 (82.0)	0.10
Two vessels	31 (24.8)	27 (27.8)	4 (14.3)	0.03
Three vessels	7 (5.6)	6 (6.2)	1 (3.6)	0.07
Total lesions per patient	1.94±1.30	1.96±1.28	1.89±1.37	0.81
Syntax Score	8.67±6.22	8.93±6.23	8.46±6.42	0.74
Lesion length, mm	14.3±5.4	14.5±5.5	13.4±4.4	0.31
RVD, mm	3.06±0.43	3.07±0.43	3.01±0.42	0.51
MLD, mm	0.66±0.40	0.67±0.41	0.61±0.34	0.41
Stenosis by QCA, %	77.2±13.9	77.0±14.1	78.4±13.0	0.62
Stenosis by visual assessment, %	79.2±13.5	78.6±13.5	81.9±13.5	0.23
QCA	163 (100)	134(100)	29(100)	1.00
OCT / IVUS	41 (25.2)	31(23.1)	10(34.5)	0.20
Predilation	158(96.9)	134(100)	24(82.8)	<0.0001
Predilation balloon diameter, mm	2.80±0.40	2.79±0.39	2.85±0.42	0.46
BVS diameter, mm	3.06±0.37	3.07±0.37	3.05±0.39	0.84
BVS length, mm	22.2±5.4	22.2±5.5	22.1±5.0	0.94
Total inflation time, sec	61.0±20.6	61.3±20.9	59.3±19.5	<0.0001
BVS balloon deployment pressure (atm)	12.4±2.1	12.3±2.2	12.8±1.7	<0.0001
MLD after PCI, mm	3.03±0.41	3.05±0.42	2.93±0.38	0.16
Stenosis by QCA after PCI, %	7.38±3.73	7.35±3.86	7.51±3.12	0.44

Stenosis by visual assessment after PCI, %	0.37±2.40	0.30±2.01	0.69±3.71	0.84
Postdilation	143(87.7)	134(100)	9(31.0)	<0.0001
Lesions treated with BVS per patient	1.31±0.60	1.35±0.60	1.19±0.62	0.21
BVS inserted per patient	1.36±0.68	1.37±0.70	1.32±0.63	0.74
Use of a DES during PCI	18(14.4)	12(12.4)	6(21.4)	0.23
Device success	161(98.8)			
Procedure success	160(98.2)	132(98.5)	28(96.6)	0.48

Values are given as number (%) or mean ± standard deviation

PSP, Predilation-Sizing-Postdilation; BVS, Bioresorbable vascular scaffold; QCA, Quantitative coronary angiography; RVD, Reference vessel diameter; MLD, Minimal lumen diameter; OCT, optical coherence tomography; IVUS, Intravascular ultrasound; BVS, Bioresorbable vascular scaffold; DES, Drug-eluting stent; MLD, Minimal lumen diameter; PCI, Percutaneous coronary intervention

Figure 1 MACE-free survival for compared subgroups based on use of a PSP strategy up to 4 years of follow-up.

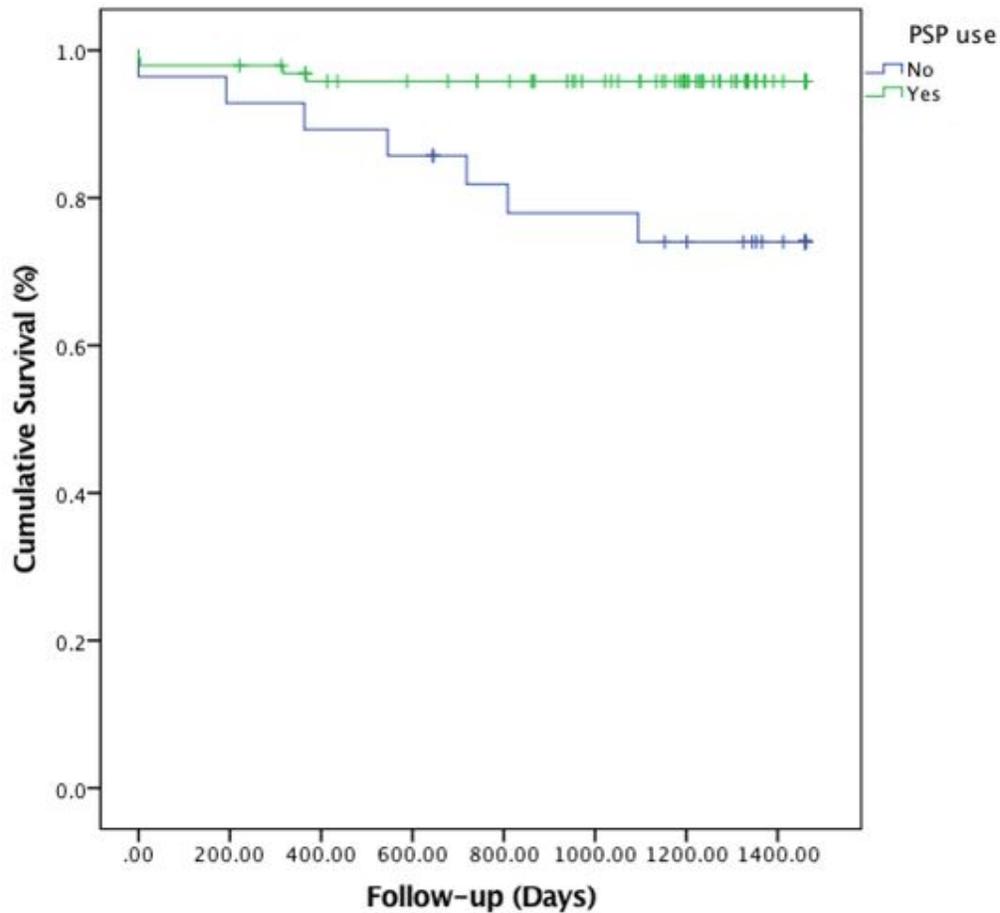
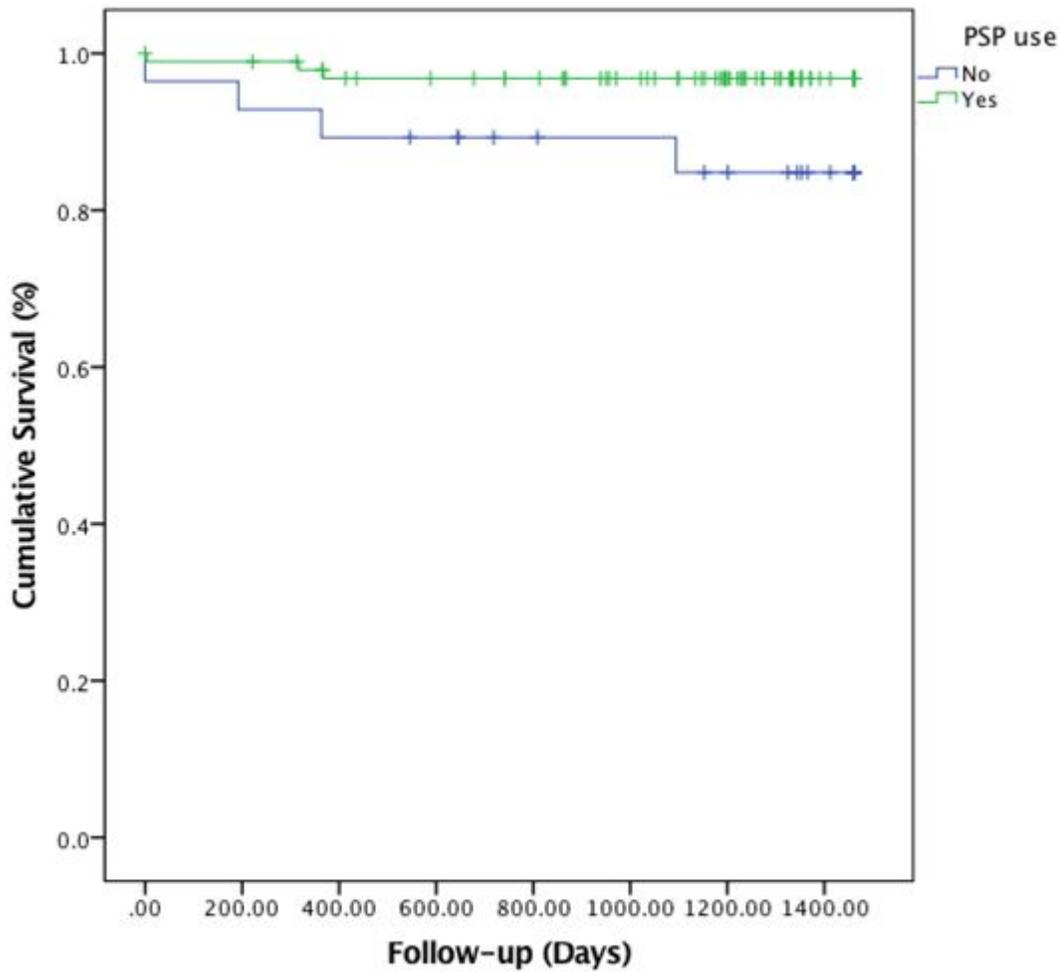


Figure 2 DoCE event-free survival for compared subgroups based on use of a PSP strategy up to 4 years of follow-up.



Supplemental Table S I Comparison of baseline patient characteristics in subgroups of patients with or without an ACS

Variable	Total population (Patient n= 125)	ACS (Patient n=88)	Stable angina (Patient n=37)	P value
Age, y	58.9±11.0	58.4±11.6	60.1±9.7	0.46
Male sex	86 (68.8)	63 (71.6)	23 (62.2)	0.30
Hypertension	70 (56.0)	49 (55.7)	21 (56.8)	0.91
Dyslipidemia	69 (55.2)	47 (53.4)	22 (59.5)	0.54
Diabetes	40 (32.0)	25 (28.4)	15 (40.5)	0.18
Smoking history	68 (54.4)	49 (55.7)	19 (51.4)	0.66
Known CAD	38 (30.4)	28 (31.8)	10 (27.0)	0.60
Previous MI	18 (14.4)	13 (14.8)	5 (13.5)	0.86
Previous CABG	3 (2.4)	2 (2.3)	1 (2.7)	0.89
Previous PCI	21 (16.8)	13 (14.8)	8 (21.6)	0.35
Renal failure	5 (4.0)	3 (3.4)	2 (5.4)	0.60
TIA/Stroke	6 (4.8)	6 (6.8)	0 (0.0)	0.10
PVD	5 (4.0)	3 (3.4)	2 (5.4)	0.71
COPD	5 (4.0)	4 (4.5)	1 (2.7)	0.63
Clinical presentation				
Stable angina/silent ischemia	37 (29.6)			
Unstable angina	34 (27.2)			
STEMI	17 (13.6)			

NSTEMI	37 (29.6)			
LVEF, %	58.0±7.8	57.0±6.9	60.8±8.7	0.03
Drugs initiated at discharge				
Aspirin	124 (99.2)	87 (98.9)	37 (100.0)	0.52
Clopidogrel	54 (43.2)	34 (38.6)	20 (54.1)	0.25
Prasugrel	23 (18.4)	16 (18.2)	7 (18.9)	0.81
Ticagrelor	48 (38.4)	38 (43.2)	10 (27.0)	0.21

Values are given as number (%) or mean ± standard deviation

ACS, acute coronary syndrome; MI, myocardial infarction; CABG, coronary artery bypass graft surgery; PCI, percutaneous coronary intervention; CAD, coronary artery disease; TIA, transient ischemic attack; PVD; peripheral vascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; LVEF, left ventricular ejection fraction

Supplemental Table S II Lesion characteristics in total population and subgroup of lesions with or without adequate PSP technique

Characteristics	Total population	Lesions with PSP	Lesions without PSP	P value
	Lesion n=163	Lesion n=134	Lesion n=29	
Target Vessel				0.50
LAD	101 (62.0)	83(61.9)	18(62.1)	
CX	19 (11.7)	14(10.4)	5(17.2)	
RCA	43 (26.4)	37(27.6)	6(20.7)	
Type of lesion (AHA/ACC)				0.22
A	37 (22.7)	27(20.1)	10(34.5)	
B1/2	105 (64.4)	90(67.2)	15(51.7)	
C	21 (12.9)	17(12.7)	4(13.8)	
Calcification	16 (9.82)	13(9.7)	3(10.3)	0.92
Bifurcation	23 (14.1)	19(14.2)	4(13.8)	0.90

Values are given as number (%) or mean \pm standard deviation

PSP, Predilation-Sizing-Postdilation; LAD, Left anterior descending artery; CX, circumflex artery; RCA, Right coronary artery; AHA, American Heart Association; ACC, American College of Cardiology

Supplemental Table S III MACE and event-free survival for the whole study population and subgroups of patients with or without a PSP-implantation technique

	All patients	PSP group	No-PSP group	P-value
	Patient n=125	Patient n=97	Patient n=28	
MACE (event-free survival)				
1 month	3(97.6)	2(97.9)	1(96.4)	0.64
6 months	3(97.6)	2(97.9)	1(96.4)	0.64
12 months	6(95.2)	3(96.9)	3(89.3)	0.10
2 years	9(92.6)	4(95.8)	5(81.8)	0.02
3 years	11(90.7)	4(95.8)	7(74.0)	0.001
4 years	11(90.7)	4(95.8)	7(74.0)	0.001
DoCE (event-free survival)				
1 month	2(98.4)	1(99.0)	1(96.4)	0.34
6 months	2(98.4)	1(99.0)	1(96.4)	0.34
12 months	5(95.9)	2(97.9)	3(89.3)	0.04
2 years	7(94.3)	3(96.8)	4(85.7)	0.03
3 years	8(93.2)	3(96.8)	5(81.4)	0.006
4 years	8(93.2)	3(96.8)	5(81.4)	0.006
PoCE (event-free survival)				
1 month	3(97.6)	2(97.9)	1(96.4)	0.64
6 months	4(96.8)	3(96.9)	1(96.4)	0.89
12 months	7(94.4)	4(95.9)	3(89.3)	0.19
2 years	11(91.0)	6(93.7)	5(81.8)	0.06
3 years	13(89.1)	6(93.7)	7(74.0)	0.006
4 years	15(86.0)	8(89.2)	7(74.0)	0.03
All deaths				
1 month	1(99.2)	1(99.0)	0(100.0)	0.60

6 months	1(99.2)	1(99.0)	0(100.0)	0.60
12 months	1(99.2)	1(99.0)	0(100.0)	0.60
2 years	1(99.2)	1(99.0)	0(100.0)	0.60
3 years	2(98.1)	1(99.0)	1(95.0)	0.34
4 years	4(94.7)	3(94.4)	1(95.0)	0.94
Cardiac death (event-free survival)				
1 month	1(99.2)	1(99.0)	0(100.0)	0.60
6 months	1(99.2)	1(99.0)	0(100.0)	0.60
12 months	1(99.2)	1(99.0)	0(100.0)	0.60
2 years	1(99.2)	1(99.0)	0(100.0)	0.60
3 years	2(98.1)	1(99.0)	1(95.0)	0.34
4 years	2(98.1)	1(99.0)	1(95.0)	0.34
Myocardial infarction (event-free survival)				
1 month	1(99.2)	0(100.0)	1(96.4)	0.06
6 months	1(99.2)	0(100.0)	1(96.4)	0.06
12 months	2(98.4)	0(100.0)	2(92.7)	0.008
2 years	4(96.6)	1(98.9)	3(88.5)	0.01
3 years	5(95.7)	1(98.9)	4(84.3)	0.001
4 years	5(95.7)	1(98.9)	4(84.3)	0.001
TV myocardial infarction				
1 month	1(99.2)	0(100.0)	1(96.4)	0.06
6 months	1(99.2)	0(100.0)	1(96.4)	0.06
12 months	2(98.4)	0(100.0)	2(92.7)	0.008
2 years	4(96.6)	1(98.9)	3(88.5)	0.01
3 years	5(95.7)	1(98.9)	4(84.3)	0.001
4 years	5(95.7)	1(98.9)	4(84.3)	0.001
All revascularizations (event-free survival)				

1 month	2(98.4)	1(99.0)	1(96.4)	0.35
6 months	3(97.6)	2(97.9)	1(96.4)	0.65
12 months	5(96.0)	3(96.9)	2(92.9)	0.34
2 years	9(92.5)	5(94.7)	4(85.1)	0.11
3 years	10(91.6)	5(94.7)	5(81.0)	0.03
4 years	10(91.6)	5(94.7)	5(81.0)	0.03
ischemia-driven TVR (event-free survival)				
1 month	1(99.2)	1(99.0)	0(100.0)	0.59
6 months	1(99.2)	1(99.0)	0(100.0)	0.59
12 months	4(96.8)	2(97.9)	2(92.9)	0.18
2 years	5(95.9)	2(97.9)	3(89.1)	0.04
3 years	5(95.9)	2(97.9)	3(89.1)	0.04
4 years	5(95.9)	2(97.9)	3(89.1)	0.04
Ischemia-driven TLR (event-free survival)				
1 month	0(100.0)	0(100.0)	0(100.0)	-
6 months	0(100.0)	0(100.0)	0(100.0)	-
12 months	3(97.5)	1(98.9)	2(92.9)	0.07
2 years	3(97.5)	1(98.9)	2(92.9)	0.07
3 years	3(97.5)	1(98.9)	2(92.9)	0.07
4 years	3(97.5)	1(98.9)	2(92.9)	0.07
Scaffold thrombosis (event-free survival)				
1 month	2(98.4)	1(99.0)	1(96.4)	0.34
6 months	2(98.4)	1(99.0)	1(96.4)	0.34
12 months	2(98.4)	1(99.0)	1(96.4)	0.34
2 years	3(97.5)	2(97.9)	1(96.4)	0.64
3 years	4(96.8)	2(97.9)	2(91.9)	0.18

4 years	4(96.8)	2(97.9)	2(91.9)	0.18
----------------	---------	---------	---------	------

Data are presented as: cumulative events (Event-free survival rate)

PSP, Predilation-Sizing-Postdilation; MACE, Major adverse cardiac events; DoCE, Device-oriented clinical endpoint; PoCE, Patient-oriented clinical endpoint; TV, Target-vessel; TVR, Target-vessel revascularization

Supplemental Table S IV MACE-free survival at 4 years of follow-up in prespecified subgroups based on angiographic/procedural characteristics or clinical variables

	MACE-free survival for patients filling the criterion below n/N (%)	MACE-free survival for patients not filling the criterion below n/N (%)	P-value
Angiographic/procedural variables			
PSP compatible strategy	93/97 (95.8%)	21/28 (74.0%)	0.001
RVD < 2.5 mm	15/16(93.8%)	99/109 (90.8%)	0.76
BVS diameter ≥ 3.0 mm	84/92 (91.0%)	28/31 (89.7%)	0.91
BVS length ≥ 20 mm	39/42 (92.4%)	73/81 (89.7%)	0.80
Total inflation time ≥60 sec	71/74 (95.4%)	40/48 (82.6%)	0.04
Intravascular imaging during procedure (OCT or IVUS)	24/29 (82.3%)	88/94 (93.3%)	0.15
Clinical variables			
Diabetes	34/40 (94.1%)	80/85 (85.0%)	0.08
ACS at first presentation	82/88 (92.7%)	32/37 (86.0%)	0.24
Hypertension	63/70 (89.4%)	51/55 (92.5%)	0.59
DAPT ≥ 12 months	110/120 (91.2%)	4/5(80.0%)	0.38
DAPT ≥ 18 months	2/2(100.0%)	112/123(90.6%)	0.66

MACE, Major adverse cardiac events; PSP, Predilation-Sizing-Postdilation; BVS, Bioresorbable vascular scaffold; OCT, Optical coherence tomography; IVUS, Intravascular ultrasound; ACS, Acute coronary syndromes; DAPT, Dual antiplatelet therapy.

Supplemental Table S V Independent predictors of MACE at 2 years of follow-up

Possible predictors	Univariate OR [95%CI]	P-value	Multivariate OR [95%CI]	P-value	Simplified Multivariate OR [95%CI]	P-value
Total inflation time ≥ 60 sec	0.07 [0.01, 0.57]	0.013	0.08 [0.01, 0.71]	0.023	0.07 [0.01, 0.61]	0.016
PSP use	0.20 [0.05, 0.80]	0.024	0.24 [0.05, 1.12]	0.069	0.18 [0.04, 0.81]	0.025
OCT/IVUS use	4.69 [1.17, 18.82]	0.029	3.48 [0.74, 16.44]	0.115		
BVS Length ≥20mm	0.53 [0.11, 2.67]	0.440				
BVS Diameter ≥3.0mm	1.19 [0.24, 6.08]	0.831				
ACC/AHA Type C Lesion	1.77 [0.34, 9.28]	0.501				
Bifurcation Lesion	2.33 [0.54, 10.09]	0.260				
ACS	0.32 [0.13, 1.97]	0.319				
Diabetes	1.78 [0.45, 7.01]	0.411				
HTN	1.63 [0.39, 6.81]	0.507				
eGFR ≤50mL/min*	-	-				
DAPT ≥ 12 months	3.50 [0.35, 35.11]	0.287				
DAPT ≥ 18 months**	-	-				

PSP, Predilation-Sizing-Postdilation; OCT/IVUS, Optical coherence tomography/Intravascular ultrasound; ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; ACS, Acute coronary syndromes; HTN, Hypertension; eGFR, Estimated glomerular filtration rate; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval

*No patients with MACE had an eGFR<50mL/min.

**No patients with MACE had DAPT ≥ 18 months.

Supplemental Table S VI Independent predictors of MACE at 3 years of follow-up

Possible predictors	Univariate OR [95%CI]	P-value	Multivariate OR [95%CI]	P-value	Simplified Multivariate OR [95%CI]	P-value
Total inflation time ≥ 60 sec	0.21 [0.05, 0.84]	0.028	0.25 [0.06, 1.10]	0.067	0.22 [0.05, 0.95]	0.042
PSP use	0.13 [0.04, 0.48]	0.002	0.13 [0.03, 0.52]	0.004	0.12 [0.03, 0.45]	0.002
OCT/IVUS use	3.06 [0.86, 10.88]	0.085	2.17 [0.51, 9.15]	0.293		
BVS Length ≥20mm	0.70 [0.18, 2.80]	0.616				
BVS Diameter ≥3.0mm	0.89 [0.22, 3.58]	0.868				
ACC/AHA Type C Lesion	2.45 [0.58, 10.28]	0.221				
Bifurcation Lesion	1.71[0.42, 7.01]	0.458				
ACS	0.47 [0.13, 1.64]	0.236				
Diabetes	2.82 [0.81, 9.88]	0.104				
HTN	1.42 [0.39, 5.11]	0.595				
eGFR ≤50mL/min*	1.80 [0.20, 16.47]	0.603				

PSP, Predilation-Sizing-Postdilation; OCT/IVUS, Optical coherence tomography/Intravascular ultrasound; ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; ACS, Acute coronary syndromes; HTN, Hypertension; eGFR, Estimated glomerular filtration rate; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval

12. DISCUSSION

L'efficacité et la sécurité du tuteur biorésorbable ABSORB a fait l'objet de plusieurs études de cohorte ainsi que d'études cliniques randomisées. Bien que les résultats semblent partagés à plusieurs égards, quelques constatations ont été quasi reproductibles à travers ces études.

Pour commencer, les résultats de l'article seront discutés, incluant une comparaison avec les études cliniques randomisées conçues. Ensuite, il y aura une élaboration sur l'implication des techniques d'implantation, ainsi que les autres traitements adjuvants visant à optimiser la sécurité et l'efficacité du tuteur ABSORB.

Finalement, les autres plateformes biorésorbables seront présentées, notamment celles à base d'alliage métallique, avec une perspective sur le futur de la cardiologie interventionnelle à la lumière de l'ensemble des évidences cliniques.

12.1 RETOUR SUR L'ARTICLE

L'analyse effectuée dans le cadre de la cohorte REABSORB est la première à évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif ABSORB au suivi à long terme (jusqu'à 4 ans) dans une cohorte de patients canadiens en temps réel.

La particularité d'une telle cohorte est la forte prévalence de SCA (70.4%) et la présence de plusieurs comorbidités comme l'HTA, la DLP et le DB. Le tout fait en sorte que notre cohorte de patients se rapproche de ce que l'on retrouve en pratique courante en cardiologie interventionnelle.

Deux groupes ont été comparés dans cette étude, soient les patients ayant eu une stratégie d'implantation PSP (prédilatation, *sizing* adéquat et postdilatation) avec ceux ne l'ayant pas eu.

L'étude a permis de mettre en évidence l'impact des techniques d'implantation sur la survenue d'événements cardiaques, sans aucune implication significative de facteurs cliniques reliés aux patients ou anatomiques de leurs lésions (116). Notamment, la présence d'un SCA ou de diabète n'ont pas été des facteurs prédictifs de MACE à 4 ans de suivi. Au contraire, la technique PSP telle que présentée dans l'article (116) ainsi qu'un temps d'inflation durant la procédure d'au moins 60 secondes ont tous les deux été des facteurs indépendants à 2 et 3 ans de suivi prédisant la survenue de MACE (116).

12.1.1 RATIONNEL DU CHOIX DES GROUPES COMPARÉS

Il importe de mentionner que la technique PSP a été décrite en premier lieu dans l'étude de Puricel et al (115) ayant été conçue pour prédire les éléments reliés à l'augmentation du taux de thrombose intra-stent chez les patients avec un BVS installé (115). À cet égard, 2 groupes de patients (le premier sans technique précise, alors que le second selon le protocole expliqué ci-dessous) ont été comparés.

Il a été démontré ainsi qu'au terme d'une année, le taux d'incidence de thrombose selon une analyse effectuée par Kaplan-Meier a chuté de 3.3% à 1% en appliquant la nouvelle stratégie d'installation des endoprothèses : (1) Pré-dilatation avec un ballon non-compliant pour atteindre un diamètre similaire à celui du vaisseau de référence (2) Installation d'un BVS si la pré-dilatation décrite permet une expansion complète du ballon (nécessité de confirmation de cette condition par imagerie). L'installation nécessite un BVS de même diamètre que le RVD, en amenant une pression d'inflation entre 10 et 12 atmosphériques (3) Post-dilatation avec ballon non compliant à une pression de 14 à 16 atm, et cela avec un diamètre ne dépassant pas 0.5 mm celui du RVD (115).

Cette étude a ainsi permis de mettre en évidence l'importance du *sizing* du vaisseau et des techniques d'installation des endoprothèses afin de réduire significativement le taux de thrombose notamment pour des vaisseaux avec des diamètres assez petits où une sous-expansion des BVS risque de conduire à des événements thrombotiques accrus (115).

Ainsi, afin de tenir compte de cette retrouvaille majeure, l'étude REABSORB a été conçue dans l'optique d'évaluer le tuteur biorésorbable ABSORB avec des sous-groupes comparés relativement à l'application ou pas de la stratégie PSP rétrospectivement. Notons que le groupe PSP avait des caractéristiques cliniques et angiographiques similaires à celui sans cette technique d'installation.

12.1.2 CARACTÉRISTIQUES PROCÉDURALES

Comparativement aux autres registres susmentionnés, REABSORB est parmi ceux qui se conforment le mieux aux techniques procédurales évaluées comme étant efficaces. En effet, notre étude présente une forte tendance de recours à la pré-dilatation et de post-dilatation, soient d'environ 96.9% et 87.7% respectivement (116). Par ailleurs, une évaluation rétrospective des lésions par QCA a permis de souligner celles ayant bénéficié d'un *sizing* optimal pour éviter, entre autres, la malposition et la sous-expansion des dispositifs. Au total, près de 82% des lésions ont été prises en charge avec une technique PSP-compatible.

12.1.3 RÉSULTATS ET TROUVAILLES DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS

Les résultats de l'étude sont encourageantes avec un taux de survie sans MACE de 90.7% au suivi de 4 ans (116). Particulièrement, le taux était significativement plus bas dans le groupe PSP (95.8%) comparativement à l'autre groupe (74.0%). Nous remarquons par ailleurs un plafonnement du taux d'événements cardiaques après 3 ans de suivi, très possiblement dû à la complétion de la biorésorption du tuteur ABSORB.

En plus de l'étude de Puricel et al.(115), les bénéfices de cette technique PSP ont été retrouvés dans d'autres d'études, quoique le suivi n'a pas été aussi extensif (130, 135-137).

Cependant, plusieurs essais cliniques randomisés ont été menés avec un niveau d'évidence assez élevé suggérant une prudence avec l'utilisation du dispositif ABSORB. Notamment, ABSORB II est une étude effectuée sur 501 patients qui ont été randomisés à recevoir le tuteur biorésorbable Absorb 1.1 ou le tuteur métallique actif Xience. Les critères d'évaluation principaux sont la vasomotricité artérielle en réaction au nitrate à 3 ans, ainsi que la différence de diamètre minimal de la lumière coronarienne après la procédure et au suivi de 3 ans (92). Les données de cette étude randomisée publiées en octobre 2016 démontrent des résultats très décevants au suivi de 3 ans des patients avec le dispositif biorésorbable. Tout d'abord, la différence de vasomotricité n'a pas été statistiquement significative entre le tuteur ABSORB (0.047 ± 0.109 mm) et le tuteur permanent (0.056 ± 0.117 mm), avec un degré de signification de supériorité de 0.49 (138). Pour sa part, la perte luminale tardive a été plus importante dans le groupe ABSORB (0.37 ± 0.45 mm) en comparaison avec le groupe Xience (0.25 ± 0.25 mm), avec un degré de signification de non-infériorité de 0.78 (138). Par ailleurs, une autre étude clinique randomisée, ABSORB III, a aussi montré des taux de TV-MI et de thrombose intra-stent plus élevés avec ABSORB comparativement aux DES au terme de 3 ans de suivi (117). Il a été retrouvé par ailleurs qu'un diamètre du vaisseau de référence de moins de 2.25 mm est un prédicteur indépendant de thrombose et d'échec de la lésion cible; cette différence entre les 2 dispositifs ne se retrouvait pas lorsque l'intervention a eu lieu dans un territoire vasculaire ayant un plus grand diamètre de référence (117).

Cependant, malgré la nature randomisée de ces études, plusieurs limitations existent. Pour commencer, leur méthodologie ne tient pas compte de la courbe d'apprentissage acquise avec le temps pour le dispositif ABSORB. Notamment, dans la plus récente étude clinique randomisée ABSORB IV présentée au congrès cardiovasculaire TCT2017, les auteurs rapportent que le recours à la technique PSP n'avait eu lieu que chez seulement 8% des patients (137). Les résultats de cette étude à 30 jours montrent une non-infériorité du BVS par rapport au DES quant à l'échec de la lésion cible, quoiqu'il y ait eu une tendance vers un taux plus élevé de thrombose assez tôt dans l'étude (0.6% vs 0.2% respectivement, P=0.06) (139).

Par ailleurs, des résultats intéressants provenant d'une méta-analyse des essais cliniques randomisés majeurs d'ABSORB montrent que le *sizing* adéquat des lésions, la pré-dilatation et la post-dilatation sont des facteurs indépendants d'absence d'échec de lésion cible ou de thrombose intra-stent à 1 ou 3 ans, et cela après avoir isolé l'effet des caractéristiques des patients et des lésions (140).

Les résultats de l'étude REABSORB menée en temps réel avec un suivi jusqu'à 4 ans n'ont en contrepartie pas mis en évidence un effet des caractéristiques cliniques du patient (comme la présence d'un SCA ou de DB) sur la survie sans événements cardiaques majeurs. Il est par contre raisonnable de penser que le profil clinique pourrait bien influencer le taux d'incidence d'un événement cardiaque si la prise en charge n'est pas optimale. Par exemple, un patient avec SCA a un environnement plus favorable à des événements pro-thrombotiques(141). Ainsi, le non-recours à des médicaments antithrombotiques pourrait précipiter des infarctus et des décès cardiaques. Par ailleurs, la présence d'un diabète est une autre caractéristique clinique pouvant conduire à un événement coronarien, possiblement via la favorisation d'une dysfonction vasculaire endothéliale (142). La littérature médicale (autant ECR ou registres) montre généralement des résultats mitigés concernant le lien entre les caractéristiques cliniques et l'incidence d'événements coronariens avec le tuteur ABSORB, comme démontré ci-dessus. Il est donc souhaitable d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients avec caractéristiques cliniques ou lésionnelles complexes, afin de freiner l'incidence d'événements coronariens à court et à long terme.

12.1.4 DOUBLE THÉRAPIE ANTIPLAQUETTAIRE (DTAP)

L'ensemble des molécules pharmacologiques utilisées après une revascularisation coronarienne a été présenté plus tôt dans l'introduction de ce mémoire. Quoiqu'il en soit, il importe d'apporter des nuances dans le contexte du tuteur ABSORB.

En effet, il existe une polémique quant à la durée optimale de la double thérapie antiplaquettaire, surtout face à un risque thrombotique qui s'est avéré augmenté avec le dispositif biorésorbable. Dans l'étude REABSORB, le recours à une DTAP antiplaquettaire pour une durée prolongée à 12 ou 18 mois n'a fait aucune différence quant à l'occurrence de MACE (116). Par contre, l'étude n'avait pas un nombre de patients suffisant pour se prononcer sur cette question. Aussi, des études de cas effectuées dans le cadre de ce registre ont prouvé une corrélation entre l'arrêt précoce de la DTAP et la survenue de thrombose intra-stent dans les jours qui suivent.

Dans ce contexte, les lignes directrices ont apporté des spécifications sur ce sujet. Dernièrement, un consensus canadien a recommandé la prolongation de la DTAP jusqu'à 3 ans en cas d'utilisation du dispositif BVS vu le risque plus élevé de thrombose tardive intra-stent, si le risque hémorragique est faible (18).

Parmi les autres facteurs de risque cliniques et angiographiques qui nécessiteraient une prolongation de la DTAP en absence de risque de saignement, on retrouve : âge > 65 ans, IRC, DB, IM antérieur, installation de plusieurs tuteurs, maladie pluritronculaire, lésion de taille > 60 mm, lésion aux bifurcations vasculaires et CTO (18).

Considérant le temps de résorption du dispositif ABSORB s'étalant sur plusieurs années, nous recommandons de prolonger la DTAP à un temps suffisant d'au moins 18 mois si le risque de saignement est moins important que le risque thrombotique. Plusieurs mécanismes biophysiques liés à la résorption de l'endoprothèse peuvent se manifester à long terme et ainsi précipiter un événement thrombotique, comme la discontinuité des entretoises du dispositif, la sous-expansion et la malposition (143). La DTAP prolongée peut ainsi assurer une couverture

thérapeutique à long terme et contrer les effets indésirables reliés à la résorption du tuteur et la diminution de sa force radiale. Finalement mais non moindrement, un échec tardif au niveau du vaisseau cible est relié à la néoathérosclérose, ce qui contribue à la resténose intra-stent et à la précipitation d'un événement coronarien. Bien que la DTAP ait déjà prouvé son efficacité pour contrer les mécanismes mentionnés ci-dessus, elle n'offre pas d'avantage directe pour freiner la néoathérosclérose qui demeure un problème significatif même avec l'utilisation du tuteur ABSORB (143).

12.2 LE FUTUR DE LA CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

Il paraît de toute évidence que le tuteur ABSORB 1.1 présente des défis importants. Plusieurs caractéristiques cliniques, angiographiques et procédurales peuvent augmenter le risque d'événements coronariens avec ce tuteur comparativement au tuteur métallique standard Xience, comme discuté ci-dessus.

L'étude REABSORB a montré des avantages intéressants à la technique PSP, qui a ramené le taux de MACE de l'ensemble de la cohorte à moins de 10%, à 4 ans de suivi. Malgré ces résultats prometteurs, une étude clinique randomisée comparant le tuteur ABSORB 1.1 avec des techniques procédurales PSP-compatibles serait de mise pour évaluer son efficacité et sa sécurité à long terme par rapport au Xience.

Entre temps, des efforts sont déployés afin d'améliorer cette première génération de tuteurs biorésorbables. Comme ce fut le cas avec la longue série de succession des tuteurs métalliques permanents, de nouveaux dispositifs biorésorbables sont en cours de conception ou d'évaluation.

12.2.1 DISPOSITIF BIORÉSORBABLE AVEC ALLIAGE DE MAGNÉSIUM

Parmi les différents dispositifs biorésorbables présentés plus tôt (Tableau VI, Page 39), le tuteur de magnésium biorésorbable est un dispositif fabriqué à la base d'un alliage métallique, tout en ayant à la fois la capacité de résorption. Une des caractéristiques les plus remarquables d'un tel tuteur est la force radiale importante, ayant pour effet de diminuer significativement le recul élastique de l'endoprothèse (144).

Ce dispositif a aussi traversé une série d'étapes visant à améliorer sa performance. Notons pour commencer que le magnésium n'est pas radioopaque (144), ce qui constitue une limitation importante pour le suivi de la procédure par fluoroscopie, notamment pour une post-dilatation éventuelle. Une autre limitation de ce dispositif est le taux de dégradation rapide du magnésium

in vivo en-dedans de 4 mois, ce qui peut remettre en question son efficacité à combattre le remodelage constrictif et la resténose consécutive après l'intervention (144-146). Parmi les avantages attribués au métal en soi, une concentration élevée dans le sang semblerait avoir un effet vasodilatateur bénéfique, et peut même inhiber la thrombose intra-stent (97). D'autres caractéristiques théoriques incluent la diminution du recul élastique de l'endoprothèse, la résistance à la pression mécanique élevée et le peu de réponse inflammatoire générée par une dégradation progressive du tuteur en sels inorganiques (97).

Plusieurs générations de tuteurs de magnésium biorésorbables ont été utilisés, avec des améliorations qui leur ont été apportées au fil du temps. Nous discuterons des caractéristiques les plus importantes de chacun de ces tuteurs.

L'endoprothèse AMS-1 s'est retrouvée avec des limitations importantes avec un taux de resténose très élevé ainsi qu'un taux de TLR de 45% après 1 an (144). Cette incidence élevée serait due à l'incapacité du dispositif à résister au remodelage négatif dû à un support radial sous-optimal, avec un recul élastique du vaisseau en aigu, ainsi que l'absence d'un médicament capable d'inhiber la néoprolifération intimale intra-stent, ou extra-stent. D'autre part, les études ont prouvé la préservation de la capacité vasodilatatrice du segment revascularisé avec cet alliage métallique (147), ce qui soutient l'utilité de la technologie des tuteurs biorésorbables.

Compte tenu des limitations du tuteur de magnésium biorésorbable de première génération, plusieurs progrès et modifications ont été amenés au modèle afin de soulever les défis auxquels il faisait face. Avec cette deuxième génération, la durée de dégradation du tuteur a été prolongée, augmentant le support mécanique et empêchant par le fait même le recul en phase aiguë. Ajoutons aussi que la pression d'effondrement a sensiblement augmentée (97). Ces deux nouvelles caractéristiques sont le résultat d'une modification de l'alliage métallique de l'endoprothèse. Aussi, l'épaisseur des entretoises a été réduite progressivement pour atteindre 120 µm, et le tuteur libère du paclitaxel (97). L'efficacité de ce nouveau tuteur modifié DREAMS-1 a été évaluée dans l'étude clinique BIOSOLVE-I (NCT01168830), portant sur 2 cohortes de 46 patients. Le critère d'évaluation principal de l'étude était l'échec de la lésion

cible à 6 et 12 mois, avec évaluation par angiographie et par échographie endovasculaire. Les résultats étaient prometteurs quant au succès de la procédure, qui s'élève à 100%. 4% des patients ont subi une revascularisation de la lésion cible induite cliniquement (148). Au terme de 12 mois, l'échec de la lésion cible s'élevait à 7% (148). Aucun décès cardiaque ni thrombose intra-stent n'ont été notés (148). Par ailleurs, la perte luminale tardive dans la zone intra-stent était élevée à 6 mois de suivi, soit d'environ 0.65 mm (148).

Dans l'optique de limiter les événements resténotiques, le tuteur DREAMS-2 (Magmaris; Biotronik) a acquis la caractéristique de libérer du sirolimus plutôt que du paclitaxel à partir d'un polymère de PLLA (97). La durée de résorption de ce tuteur a été prolongée pour atteindre 9 à 12 mois (148). De même, l'endoprothèse est marquée par du matériel radioopaque à ses extrémités, puisque le magnésium n'est pas visible sous fluoroscopie (148). Dans l'étude clinique BIOSOLVE-II menée sur 123 patients, les résultats semblent très prometteurs avec un taux d'échec de la lésion cible de 5.9% seulement à 24 mois de suivi avec 2 décès cardiaques (1.7%), 1 TV-MI (0.9%) et 4 TLR (3.4%) (149). Aussi, aucune thrombose intra-stent certaine ou probable n'a été notée (149).

Il est à noter le faible taux d'échec de la lésion cible observé avec ce tuteur. Dans les études ABSORB II et III, ce taux s'élevait à 7.9% et 10.9% respectivement pour les dispositifs ABSORB. Le CoCr-DES permanent présentait des taux de TLF dans ces 2 mêmes études de 4.3% et 7.7% respectivement (150). Ainsi, il est raisonnable de penser que le tuteur DREAMS-2 possède des propriétés lui permettant d'avoir un avantage par rapport aux endoprothèses métalliques d'usage courant (150).

Plusieurs faits intéressants méritent d'être mentionnés. Pour commencer, l'absence d'événements thrombotiques est vraisemblablement dû à l'évitement des cas de malposition de tuteur, comme démontré par tomographie par cohérence optique (149). Il y a aussi une bonne intégration des entretoises dans le mur artériel, ainsi qu'un temps de résorption empêchant le développement d'événements thrombotiques à long terme (149). Quant au traitement pharmacologique, la DTAP a été recommandée pour seulement 6 mois dans cette étude. Bien

que la technique PSP n'ait pas été automatiquement appliquée dans ce registre pour toutes les lésions, les études de cas semblent montrer une corrélation entre l'absence de pré-dilatation, de *sizing* ou de post-dilatation avec le développement de resténose, ce qui supporte encore une fois l'utilité de cette technique d'implantation. De facto, un panel d'expert recommande fortement d'utiliser une technique similaire à PSP lors de l'installation du tuteur DREAMS-2, et de considérer une couverture par double thérapie antiplaquettaire pour au moins 6 mois, malgré l'absence d'événements thrombotiques (151).

Il est évident que l'étude BIOSOLVE-II présente plusieurs limitations, notamment au niveau des critères d'inclusion très restreints dans la sélection des patients et des lésions traitées, ainsi que le faible effectif de patients dans l'étude. Notamment, des lésions simples impliquant des vaisseaux de diamètre entre 3 et 3.5 mm sont uniquement incluses, avec une longueur de moins de 12 mm. Compte tenu du succès de ce dispositif, il serait intéressant d'envisager l'évaluation de sa sécurité et de son efficacité comparativement au CoCr-DES standard dans une étude clinique randomisée.

13. CONCLUSION

Nos résultats ont permis de supporter l'importance d'utiliser la technique PSP pour l'installation du tuteur biorésorbable ABSORB, avec un avantage démontré au niveau de la survie sans événements cardiaques au suivi de 4 ans dans une cohorte de patients en temps réel. L'autre résultat intéressant est l'importance de la durée d'inflation de l'endoprothèse (≥ 60 s) qui s'est avéré un autre prédicteur de survie sans événements adverses, contrairement aux caractéristiques cliniques ou lésionnelles qui n'ont pas été associées à la survenue de MACE.

Bien que le tuteur ABSORB ait connu plusieurs déceptions à la lumière des études cliniques randomisées et des grands registres, notre étude de cohorte amène des conclusions intéressantes qui pourraient être généralisables aux prochains tuteurs biorésorbables en voie d'entrée sur le marché et qui semblent avoir le potentiel de compétitionner avec les tuteurs métalliques permanents d'usage courant. Particulièrement, en plus de l'optimisation des techniques d'implantation des tuteurs, il serait judicieux de prolonger la DTAP lorsque le risque thrombotique excède le risque hémorragique, en tenant compte des caractéristiques du patient et de la lésion cible.

Ainsi, la technologie des dispositifs biorésorbables semble très prometteuse. Avec l'avancement des connaissances, les techniques d'intervention coronarienne percutanée se raffinent et s'adaptent aux nouveaux acquis. La quatrième révolution en cardiologie interventionnelle est toujours en cours, cheminant dans le tumulte des différentes études cliniques. Une chose est certaine, le combat est loin d'être fini et les esprits passionnés n'ont toujours pas dit leur dernier mot!

14. RÉFÉRENCES

1. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In: Zipes D, Libby P, Bonow R, Mann D, Tomaselli G, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 2018. p. 859-75.
2. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* 2014;5(8):927-46.
3. Packard RR, Lichtman AH, Libby P. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Semin Immunopathol.* 2009;31(1):5-22.
4. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):692-702.
5. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001;38(2):297-306.
6. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine.* 1987;316(22):1371-5.
7. Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo JL, Swirski FK, Shtatland T, Kohler RH, et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo. *Circulation.* 2007;116(24):2841-50.
8. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92(3):657-71.
9. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular

Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2564-603.

10. Sabatine MS. Approach to the Patient with Chest Pain. In: Sabatine MS, Cannon CP, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 112018. p. 1058.

11. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426.

12. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18(4):371-9.

13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.

14. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.

15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.

16. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013;34(38):2949-3003.

17. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions,

Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2212-41.

18. Mehta SR, Bainey KR, Cantor WJ, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, Robinson SD, et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society (CCS)/Canadian Association of Interventional Cardiology (CAIC) Focused Update of the Guidelines for the use of Antiplatelet Therapy. *Can J Cardiol*. 2017.

19. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama*. 2000;284(7):835-42.

20. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.

21. Wong GC, Welsford M, Ainsworth C, Abuzeid W, Fordyce CB, Greene J, et al. 2019 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Guidelines on the Acute Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Focused Update on Regionalization and Reperfusion. *Can J Cardiol*. 2019;35(2):107-32.

22. Mintz GS. Clinical utility of intravascular imaging and physiology in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):207-22.

23. Schuurman AS, Vroegindewey MM, Kardys I, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, van Geuns RJ, et al. Prognostic Value of Intravascular Ultrasound in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2003-11.

24. Grover FL, Shroyer AL, Hammermeister K, Edwards FH, Ferguson TB, Jr., Dziuban SW, Jr., et al. A decade's experience with quality improvement in cardiac surgery using the Veterans Affairs and Society of Thoracic Surgeons national databases. *Ann Surg*. 2001;234(4):464-72; discussion 72-4.

25. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009;360(10):961-72.

26. Chakravarty T, Buch MH, Naik H, White AJ, Doctor N, Schapira J, et al. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *The American journal of cardiology*. 2011;107(3):360-6.
27. Richard A. Schatz CA. Development of Coronary Stents: A Historical Perspective. In: Price MJ, editor. *Coronary Stenting*. 1 ed: Elsevier; 2014.
28. Meier B. The History of Balloon Angioplasty. In: Eric J. Topol PST, editor. *Textbook of Interventional Cardiology*. 7 ed: Elsevier; 2016.
29. Rhee J-W, Sabatine MS, Lilly LS. Ischemic Heart Disease. In: Lilly LS, editor. *Pathophysiology of Heart Disease: a collaborative project of medical students and faculty* 2011. p. 461.
30. Rupprecht HJ, Brennecke R, Bernhard G, Erbel R, Pop T, Meyer J. Analysis of risk factors for restenosis after PTCA. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1990;19(3):151-9.
31. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS, King SB, 3rd, Ivanhoe R, et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. Lovastatin Restenosis Trial Study Group. *The New England journal of medicine*. 1994;331(20):1331-7.
32. Holmes DR, Jr., Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *The American journal of cardiology*. 1984;53(12):77c-81c.
33. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(3):616-23.
34. Serruys PW, Foley DP, Kirkeeide RL, King SB, 3rd. Restenosis revisited: insights provided by quantitative coronary angiography. *American heart journal*. 1993;126(5):1243-67.
35. de Feyter PJ, de Jaegere PP, Serruys PW. Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *American heart journal*. 1994;127(3):643-51.
36. Chandrasekar B, Tanguay JF. Platelets and restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):555-62.

37. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br Med Bull*. 2013;106:193-211.
38. Bauters C, Meurice T, Hamon M, McFadden E, Lablanche JM, Bertrand ME. Mechanisms and prevention of restenosis: from experimental models to clinical practice. *Cardiovasc Res*. 1996;31(6):835-46.
39. Grech ED. ABC of interventional cardiology: percutaneous coronary intervention. I: history and development. *BMJ*. 2003;326(7398):1080-2.
40. Tullio Palmerini AJK, Gregg W. Stone. Bare-Metal and Drug-Eluting Coronary Stents. In: Eric J. Topol PST, editor. *Textbook of Interventional Cardiology*. 7 ed: Elsevier; 2016.
41. Matthew J. Price WJMI. Fundamentals of Drug-Eluting Stent Design. In: Price MJ, editor. *Coronary Stenting*. 1 ed: Elsevier; 2014.
42. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart*. 2003;89(2):218-24.
43. Garg P, Normand SL, Silbaugh TS, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, et al. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation*. 2008;118(22):2277-85, 7p following 85.
44. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation*. 1998;98(18):1875-80.
45. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *The New England journal of medicine*. 2003;349(14):1315-23.
46. Yoon HJ, Hur SH. Optimization of stent deployment by intravascular ultrasound. *Korean J Intern Med*. 2012;27(1):30-8.
47. Sims EC, Rothman MT, Warner TD, Powell ME. Coronary artery brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2002;14(4):313-26.
48. Ajani AE, Waksman R, Cha DH, Gruberg L, Satler LF, Pichard AD, et al. The impact of lesion length and reference vessel diameter on angiographic restenosis and target vessel revascularization in treating in-stent restenosis with radiation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(8):1290-6.

49. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *The New England journal of medicine*. 2001;344(4):250-6.
50. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Torguson R, et al. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. *Circulation*. 2003;107(13):1744-9.
51. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9306):551-7.
52. Waksman R. Late thrombosis after radiation. Sitting on a time bomb. *Circulation*. 1999;100(8):780-2.
53. Kim HS, Waksman R, Cottin Y, Kollum M, Bhargava B, Mehran R, et al. Edge stenosis and geographical miss following intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):1026-30.
54. Scheinert D, Strnad V, Muller R, Burckhard R, Ropers S, Sauer R, et al. High-dose intravascular beta-radiation after de novo stent implantation induces coronary artery spasm. *Circulation*. 2002;105(12):1420-3.
55. Ajani AE, Waksman R, Cheneau E, Cha DH, McGlynn S, Castagna M, et al. The outcome of percutaneous coronary intervention in patients with in-stent restenosis who failed intracoronary radiation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):551-6.
56. Townsend JC, Rideout P, Steinberg DH. Everolimus-eluting stents in interventional cardiology. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:393-404.
57. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *The New England journal of medicine*. 2003;348(16):1537-45.
58. Belotti D, Vergani V, Drudis T, Borsotti P, Pitelli MR, Viale G, et al. The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res*. 1996;2(11):1843-9.
59. Wessely R, Schomig A, Kastrati A. Sirolimus and Paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents: similar but different. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):708-14.

60. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007;115(18):2435-41.
61. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):193-202.
62. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(7):1500-10.
63. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *The New England journal of medicine*. 2007;356(10):998-1008.
64. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(3):221-31.
65. Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2005;112(2):270-8.
66. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *The New England journal of medicine*. 2005;353(7):653-62.
67. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Goy JJ, et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *Jama*. 2005;294(7):819-25.
68. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006;295(8):895-904.
69. Galloe AM, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Rasmussen K, Hansen PR, et al. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *Jama*. 2008;299(4):409-16.

70. Birkmeier KA, Kastrati A, Byrne RA, Holle H, Schulz S, Tiroch K, et al. Five-year clinical outcomes of sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(4):494-501.
71. Stone GW, Teirstein PS, Meredith IT, Farah B, Dubois CL, Feldman RL, et al. A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: the PLATINUM (a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(16):1700-8.
72. Kereiakes DJ, Cannon LA, Feldman RL, Popma JJ, Magorien R, Whitbourn R, et al. Clinical and angiographic outcomes after treatment of de novo coronary stenoses with a novel platinum chromium thin-strut stent: primary results of the PERSEUS (Prospective Evaluation in a Randomized Trial of the Safety and Efficacy of the Use of the TAXUS Element Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):264-71.
73. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2005;1(1):58-65.
74. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *Jama*. 2008;299(16):1903-13.
75. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2010;362(18):1663-74.
76. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9824):1393-402.
77. Leon MB, Mauri L, Popma JJ, Cutlip DE, Nikolsky E, O'Shaughnessy C, et al. A randomized comparison of the Endeavor zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS

paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(6):543-54.

78. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation*. 2006;114(8):798-806.

79. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, O'Shaughnessy C, Ball MW, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2440-7.

80. Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, Turco MA, Gurbel PA, Fitzgerald PJ, et al. Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. 5-year follow-up of the ENDEAVOR III (A Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovascular interventions*. 2011;4(5):543-50.

81. Waseda K, Ako J, Yamasaki M, Koizumi T, Sakurai R, Hongo Y, et al. Impact of polymer formulations on neointimal proliferation after zotarolimus-eluting stent with different polymers: insights from the RESOLUTE trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):248-55.

82. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *The New England journal of medicine*. 2010;363(2):136-46.

83. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *The New England journal of medicine*. 2016.

84. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M, et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovascular interventions*. 2013;6(12):1267-74.

85. Cassese S, Byrne RA, Tada T, King LA, Kastrati A. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *European heart journal*. 2012;33(24):3078-87.
86. Caramori PR, Lima VC, Seidelin PH, Newton GE, Parker JD, Adelman AG. Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(6):1675-9.
87. Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, Mori H, Ladich E, Fowler DR, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *European heart journal*. 2015;36(32):2147-59.
88. Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, Foerst J, Newell JB, Sakakura K, et al. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. *Circulation*. 2014;129(2):211-23.
89. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1314-22.
90. Mahnken AH. CT Imaging of Coronary Stents: Past, Present, and Future. *ISRN cardiology*. 2012;2012:139823.
91. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *European heart journal*. 2008;29(4):531-56.
92. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrie D, Iniguez A, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9962):43-54.
93. IQBAL J, SERRUYS PW. Bioresorbable Coronary Scaffolds. In: Topol EJ, Teirstein PS, editors. *Textbook of Interventional Cardiology*. 72016.
94. Dave B. *Bioresorbable Scaffolds: Current Evidences in the Treatment of Coronary Artery Disease*. 2016.

95. Nishio S, Kosuga K, Igaki K, Okada M, Kyo E, Tsuji T, 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(19):2343-53.
96. Bourantas CV, Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffolds: current evidence and ongoing clinical trials. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(5):626-34.
97. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*. 2011;123(7):779-97.
98. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, 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(9616):899-907.
99. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373(9667):897-910.
100. Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y, van Geuns RJ, de Bruyne B, Dudek D, et al. First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):620-32.
101. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, de Bruyne B, Regar E, Dudek D, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation*. 2010;122(22):2301-12.
102. Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Mehilli J, Lesiak M, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;10(10):1144-53.

103. Tamburino C. Outcome Registries V: New Insights From GHOST. In: Foundation CR, editor. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)*; 31 october 2016; Washington DC: CRF; 2016. p. 25.
104. Capranzano P, Longo G, Tamburino CI, Gargiulo G, Ohno Y, Francaviglia B, et al. One-year outcomes after Absorb bioresorbable vascular scaffold implantation in routine clinical practice. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016;12(2):e152-9.
105. Capodanno D. Comparative Outcomes of Absorb BVS in the Real-world: Insights From GHOST-EU and XIENCE V USA. In: Foundation CR, editor. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)*; 14 oct 2015; San Francisco (CA). New York (NY): CRF; 2015. p. 19.
106. Krucoff MW, Rutledge DR, Gruberg L, Jonnavithula L, Katopodis JN, Lombardi W, et al. A new era of prospective real-world safety evaluation: primary report of XIENCE v USA (XIENCE v Everolimus Eluting Coronary Stent System Condition-of-Approval Post-Market Study). *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(12):1298-309.
107. Geraci S, Kawamoto H, Caramanno G, Ruparella N, Capodanno D, Gori T, et al. Bioresorbable Everolimus-Eluting Vascular Scaffold for Long Coronary Lesions: A Subanalysis of the International, Multicenter GHOST-EU Registry. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017.
108. Schnorbus B, Wiebe J, Capodanno D, Brugaletta S, Geraci S, Mehilli J, et al. 12 months outcomes after Bioresorbable Vascular Scaffold implantation in Patients with Acute Coronary Syndromes. Data from the European Multicentre GHOST-EU Extended Registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017.
109. Bartorelli AL. Registry Update: ABSORB Extend At 3 Years. In: Foundation CR, editor. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)*; 31 october 2017; Denver, Colorado: CRF; 2017. p. 14.
110. Costa J, Abizaid A. Outcome Registries I: Extended Results From ABSORB EXTEND. In: Foundation CR, editor. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)*; 31 october 2016; Washington DC: CRF; 2016. p. 18.

111. Abizaid A, Ribamar Costa J, Jr., Bartorelli AL, Whitbourn R, van Geuns RJ, Chevalier B, et al. The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;10(12):1396-401.
112. Fam JM, Felix C, van Geuns RJ, Onuma Y, Van Mieghem NM, Karanasos A, et al. Initial experience with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds for treatment of patients presenting with acute myocardial infarction: a propensity-matched comparison to metallic drug eluting stents 18-month follow-up of the BVS STEMI first study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016;12(1):30-7.
113. van Geuns RJ. Long-term Outcomes From BVS-EXPAND and BVS-STEMI. In: Foundation CR, editor. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)*; 31 october 2016; Washington DC: CRF; 2016. p. 15.
114. Dudek D, Rzeszutko L, Zasada W, Depukat R, Siudak Z, Ochala A, et al. Bioresorbable vascular scaffolds in patients with acute coronary syndromes: the POLAR ACS study. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(12):669-77.
115. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, Schmermund A, Jamshidi P, Nyffenegger T, et al. Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):921-31.
116. Haddad K, Tanguay JF, Potter BJ, Matteau A, Gobeil F, Mansour S. Longer Inflation Duration and Predilation-Sizing-Postdilation Improve Bioresorbable Scaffold Outcomes in a Long-term All-Comers Canadian Registry. *Can J Cardiol*. 2018;34(6):752-8.
117. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(23):2852-62.
118. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388(10059):2479-91.

119. Jones DG, Taylor AM, Enkiri SA, Lobo P, Brayman KL, Keeley EC, et al. Extent and severity of coronary disease and mortality in patients with end-stage renal failure evaluated for renal transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1846-52.
120. Enkiri SA, Taylor AM, Keeley EC, Lipson LC, Gimple LW, Ragosta M. Coronary angiography is a better predictor of mortality than noninvasive testing in patients evaluated for renal transplantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(6):795-801.
121. Shalev A, Nakazato R, Arsanjani R, Nakanishi R, Park HB, Otaki Y, et al. SYNTAX Score Derived From Coronary CT Angiography for Prediction of Complex Percutaneous Coronary Interventions. *Acad Radiol*. 2016;23(11):1384-92.
122. Grube E, editor *The Xtent DES System: The Single Solution for Multi-Lesion, Multi-Vessel, and Long Lesion Treatment*. TCT Asia; 2006: Cardiovascular Summit MD.
123. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
124. Kereiakes DJ, Ellis SG, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Samady H, Jones-McMeans J, et al. Evaluation of a fully bioresorbable vascular scaffold in patients with coronary artery disease: design of and rationale for the ABSORB III randomized trial. *American heart journal*. 2015;170(4):641-51.e3.
125. Felix CM, Onuma Y, Fam JM, Diletti R, Ishibashi Y, Karanasos A, et al. Are BVS suitable for ACS patients? Support from a large single center real live registry. *Int J Cardiol*. 2016;218:89-97.
126. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;387(10018):537-44.
127. Tanaka A, Jabbour RJ, Mitomo S, Latib A, Colombo A. Hybrid Percutaneous Coronary Intervention With Bioresorbable Vascular Scaffolds in Combination With Drug-Eluting Stents or Drug-Coated Balloons for Complex Coronary Lesions. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10(6):539-47.
128. ELLIS SG, Kereiakes DJ. A Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold Versus a Metallic Everolimus-Eluting Stent III - ABSORB III Washington (DC): American College of

Cardiology; 2017 [Available from: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2015/10/10/21/09/absorb-iii>].

129. Koning R, editor France Absorb Registry: In-Hospital and 1 Year F/U Results. EuroPCR; 2017 16 may 2017; Paris (FR): PCRonline.

130. Ortega-Paz L, Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Caramanno G, et al. Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017;12(17):2110-7.

131. Markovic S, Kugler C, Rottbauer W, Wohrle J. Long-term clinical results of bioresorbable absorb scaffolds using the PSP-technique in patients with and without diabetes. *J Interv Cardiol*. 2017.

132. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, et al. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2319-28.

133. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antiplatelet Therapy After Implantation of Bioresorbable Vascular Scaffolds: A Review of the Published Data, Practical Recommendations, and Future Directions. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10(5):425-37.

134. Felix CM, Vlachojannis GJ, Ajj IJ, Fam JM, Smits PC, Lansink WJ, et al. Potentially increased incidence of scaffold thrombosis in patients treated with Absorb BVS who terminated DAPT before 18 months. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017;13(2):e177-e84.

135. Markovic S, Kugler C, Rottbauer W, Wohrle J. Long-term clinical results of bioresorbable absorb scaffolds using the PSP-technique in patients with and without diabetes. *J Interv Cardiol*. 2017;30(4):325-30.

136. Briede I, Narbute I, Kumsars I, Sondore D, Trushinskis K, Jegere S, et al. Two-year clinical outcomes after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold (Absorb)

in stable angina and acute coronary syndrome patients. Single-centre real-life registry data. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2018;14(2):144-8.

137. Ortega-Paz L, Brugaletta S, Sabate M. Impact of PSP Technique on Clinical Outcomes Following Bioresorbable Scaffolds Implantation. *J Clin Med*. 2018;7(2).

138. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016.

139. Stone GW, editor *Outcomes of Absorb Bioresorbable Scaffolds with Improved Technique in an Expanded Patient Population: The ABSORB IV Randomized Trial*. TCT; 2017; Denver: TCT.

140. Stone GW, Abizaid A, Onuma Y, Seth A, Gao R, Ormiston J, et al. Effect of Technique on Outcomes Following Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: Analysis From the ABSORB Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(23):2863-74.

141. Kinlay S, Ganz P. Relation between endothelial dysfunction and the acute coronary syndrome: implications for therapy. *The American journal of cardiology*. 2000;86(8b):10J-3J; discussion 3J-4J.

142. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1):61-74.

143. Yamaji K, Ueki Y, Souteyrand G, Daemen J, Wiebe J, Nef H, et al. Mechanisms of Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis: The INVEST Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2330-44.

144. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, Bonnier J, de Bruyne B, Eberli FR, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*. 2007;369(9576):1869-75.

145. Moravej M, Mantovani D. Biodegradable metals for cardiovascular stent application: interests and new opportunities. *Int J Mol Sci*. 2011;12(7):4250-70.

146. Gu X-N, Zheng Y-F. A review on magnesium alloys as biodegradable materials. *Frontiers of Materials Science in China*. 2010;4(2):111-5.

147. Ghimire G, Spiro J, Kharbanda R, Roughton M, Barlis P, Mason M, et al. Initial evidence for the return of coronary vasoreactivity following the absorption of bioabsorbable magnesium alloy coronary stents. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2009;4(4):481-4.
148. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Bose D, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet*. 2013;381(9869):836-44.
149. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Vermeersch P, et al. Safety and performance of the DRug-Eluting Absorbable Metal Scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 3-year results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016;12(2):e160-6.
150. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, Gao R, Ellis SG, Kereiakes DJ, et al. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet*. 2017;390(10096):760-72.
151. Fajadet J, Haude M, Joner M, Koolen J, Lee M, Tolg R, et al. Magmaris preliminary recommendation upon commercial launch: a consensus from the expert panel on 14 April 2016. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016;12(7):828-33.