

Utilisation des stents actifs. Consensus d'experts de la Société Française de Cardiologie. Octobre 2007

Nicolas Danchin, Didier Blanchard, Bernard Chevalier, Hélène Eltchaninoff, Jean Ferrières, Philippe-Gabriel Steg, Jacques Machecourt,

Groupe de relecture : Loïc Belle, Yves Cottin, Thomas Lecompte, Jacques Puel, Emmanuel Teiger

Les stents "actifs", recouverts d'une substance médicamenteuse antiproliférative destinée à combattre la resténose, font désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de la cardiologie interventionnelle. Au cours des mois passés, une authentique interrogation s'est fait jour sur leur sécurité d'emploi. Pour tenter de clarifier la situation et de fournir des repères aux cardiologues cliniciens comme aux cardiologues interventionnels, la Société Française de Cardiologie a pensé que le moment était venu de faire un point global des données les plus récentes de la littérature sur ce sujet. Ce document, établi en octobre 2007 par un consensus d'experts, sera évidemment susceptible d'adaptations en fonction des données cliniques qui verront le jour dans les mois et années à venir.

I.- Ce qui est démontré

1° *En termes d'efficacité* : les stents actifs diminuent la resténose clinique (« TLR ») de 75% en moyenne pour les patients inclus dans les études randomisées (1,2), et il n'y a pas de phénomène d'échappement thérapeutique (« Catch Up Phenomenon ») à 4 ans de recul (3). Dans la vie réelle cette efficacité sur la réduction du TLR est située entre 55 et 65% (la différence entre les études randomisées comparative et les études « vie réelle » étant expliquée par l'incidence du contrôle angiographique dans les études randomisées qui augmente de 10 à 20% le taux de TLR (4)). L'analyse de sous groupes de patients dans les études pivots, et la réalisation d'études randomisées spécifiques démontrent que cette différence d'efficacité clinique est majeure dans certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose : chez le patient diabétique (1,2, 5), en cas de lésions longues de plus de 15 mm, en cas d'artères de moins de 3 mm de diamètre (6), dans le traitement de la resténose dans une endoprothèse nue (7), pour le traitement des occlusions coronaires chroniques de plus de 1 mois (avis d'experts). Ces démonstrations d'efficacité des stents actifs par rapport aux stents nus sont à la base des recommandations d'usage édictées à la fois par la Haute Autorité de Santé et la Société Française de Cardiologie.

2° *Sécurité d'usage :*

- La mortalité tant globale que cardiovasculaire, à la fois aiguë et pour un recul de 3 ou 4 ans n'est pas significativement différente après usage des stents actifs ou usage des stents nus, comme le montre la méta-analyse réalisée par Kastrati (8), et plus récemment avec un recul de 4 ans sur plus de 18 000 patients inclus dans 38 études randomisées par la méta-analyse de Stettler (9).

- Le taux global de thrombose de stent n'est pas différent à 1 mois et à 3 ans après implantation d'un stent actif ou implantation d'un stent nu dans ces études randomisées.

- Au delà d'un an, toutefois, il existe un excès limité mais significatif de thromboses « très tardives » après implantation d'un stent actif par rapport à l'implantation d'un stent nu. Cet excès de thrombose est retrouvé pour le stent au Sirolimus et le stent au Paclitaxel au suivi à long terme des patients des études pivots, en utilisant les définitions de thrombose de stent des protocoles (8, 10) ; il persiste une tendance, qui n'est cependant significative que pour la comparaison stents au paclitaxel au-delà de 30 jours, lorsque les critères de l'Academic Research Consortium sont utilisés (10). Ces derniers critères incorporent les thromboses survenant lors des réinterventions, qui ont parfois utilisé des techniques comme la brachythérapie endocoronaire, technique qui peut par elle-même générer un surcroît de thromboses.

II.- Ce qui est en discussion

1° ***En termes de sécurité : les patients à risque et les indications « off-label ».***

Les indications dites « off-label » des stents actifs exposent à un risque de thrombose de stent ou de décès des patients supérieurs à celui des indications "on-label" (11,12). Il faut cependant souligner que la caractérisation des indications "on-" ou "off-label" est difficile car sujette à des variations importantes car fondée sur une approche réglementaire variable selon la période historique considérée et selon les pays. Les résultats des travaux reposant sur une telle classification sont donc très difficiles à prendre en compte. Il semble préférable de s'appuyer soit sur les données des études randomisées et éventuellement de leurs sous-groupes, soit sur les données intégrales de registres consécutifs en analysant des sous-populations spécifiques.

On peut rapporter comme probable un excès léger mais significatif de thromboses tardives (au-delà d'un an) des stents actifs par rapport aux stents nus dans les études randomisées (cf Supra). Dans le monde réel, cette démonstration est impossible en

l'absence de groupe témoin, d'autant qu'à l'ère des stents nus aucune étude de thrombose de stents n'excédait un délai de 1 mois (13). Les facteurs prédictifs de thromboses aiguës ou subaiguës (< 1 mois) de stents sont connus : ils sont reliés soit à des difficultés de procédure, soit à des erreurs de conduite du traitement antiagrégant plaquettaire, sans différence de fréquence entre stent actif et stent nu. Les facteurs de thromboses tardives ou très tardives des stents actifs sont aussi assez bien connus (11,14) : les facteurs présents au moment de l'implantation sont l'existence de lésions coronaires très calcifiées, d'un diabète notamment insulinodépendant, d'une insuffisance rénale, la longueur des stents implantés et le nombre de segments dilatés. Le patient cumulant ces facteurs de risque (par exemple le patient diabétique et multitronculaire) présente un taux de thrombose de stent significativement plus élevé (11).

Ce qui reste en discussion : chez de tels patients le risque est-il alors supérieur à celui encouru par la chirurgie ? Il n'existe pas d'études comparatives randomisées sur ce sujet (deux sont en cours) ; seule l'étude ARTS II (15) qui a rattaché un groupe de patients traités par stents actifs aux patients « historiques » de l'étude randomisée ARTS I comparant pontage et angioplastie avec stents nus évoque un effet comparable en termes de mortalité et d'efficacité du stent actif par rapport au pontage aorto coronaire chez le patient pluritronculaire.

2° En termes de sécurité : la gestion et la durée du traitement antiagrégant après implantation d'une endoprothèse active :

L'arrêt « prématuré » du traitement AAP est un facteur très puissant de thrombose de stents actifs (13,16). Dans le registre PREMIER, la mortalité est significativement augmentée en cas d'interruption prématurée du traitement par clopidogrel. Le retard d'endothélialisation des stents actifs par rapport aux stents nus (17) expliquerait ce risque accru. Cela a conduit les Sociétés Savantes américaines et la Food and Drug Administration à recommander la poursuite pour 12 mois, en l'absence de risque élevé de saignement, de l'association double d'antiagrégant plaquettaire (18, 19). Cette proposition rejoint la recommandation d'usage de cette double antiagrégation plaquettaire chez les patients au décours d'un syndrome coronarien aigu, quelles que soient les modalités de leur prise en charge, sachant que ces patients représentent par ailleurs près de la moitié des patients traités par angioplastie (20). Cette durée de recommandation d'une double antiagrégation de un an après la pose de stents actifs est empirique et pragmatique. Il n'y a pas d'étude spécifique traitant le problème de l'arrêt au-delà de 1 an et il persiste donc une véritable incertitude sur la durée optimale du

traitement antiagrégant double. L'étude CHARISMA (21), réalisée chez plus de 15 000 patients à haut risque d'accident athéro-thrombotique (mais qui n'ont pas tous reçu, loin de là, des stents actifs ou des stents nus) n'est pas en faveur de la prolongation au-delà de 1 an de la double anti-agrégation plaquettaire (qui augmente le risque d'hémorragie sans améliorer l'efficacité) ; toutefois, dans cet essai, le sur-risque hémorragique est constaté essentiellement en début de traitement et paraît s'égaliser avec le risque hémorragique des patients recevant uniquement de l'aspirine après les premiers mois de traitement (22). Inversement, il a été rapporté des cas ponctuels de thrombose très tardive de stents (jusqu'à 4 ans après l'implantation du stent actif) à l'occasion de l'interruption du traitement antiagrégant notamment avant chirurgie non cardiaque, avec un taux de thrombose tardive ou très tardive voisin de 0.6%/an (23). Pour autant, d'autres cas de thromboses tardives (> 1 an) ont pu être observés chez des patients recevant une double anti-agrégation (24). La stratégie de l'arrêt tardif des AAP, la place éventuelle du monitoring de la fonction plaquettaire restent donc à définir par des études prospectives. En l'état actuel, il ne paraît possible ni de recommander formellement, ni de déconseiller la poursuite du double traitement antiagrégant au-delà d'un an.

3° *Sous-populations:*

Les diabétiques :

Chez les patients diabétiques, le risque de resténose après implantation d'un stent nu est plus élevé et le bénéfice des stents actifs, en termes de prévention de la resténose, est plus important que chez les non diabétiques. En revanche, le risque de thrombose est aussi plus élevé que chez les non diabétiques (11). Dans la méta-analyse de Stettler (9), la mortalité des patients diabétiques au cours des 4 premières années est légèrement plus importante après implantation de stents actifs, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (OR : 1,16 pour les stents au paclitaxel, $p = 0,55$; OR : 1,24 pour les stents au sirolimus, $p = 0,29$, par rapport aux stents nus).

Infarctus aigu avec sus-décalage du segment ST :

Après angioplastie primaire pour un infarctus aigu, les resténoses sont moins fréquentes qu'après une angioplastie en dehors de cette situation spécifique (25, 26). L'indication de pose d'un stent actif pour prévention de la resténose apparaît donc moins importante dans ces circonstances (27). Jusqu'à un an, les études randomisées et les registres ne font pas apparaître de différence significative de mortalité entre stents actifs et stents nus.

Au-delà d'un an, il existe une réelle incertitude sur un excès de risque chez les patients ayant reçu un stent actif, comme le montrent les données du registre GRACE (Steg PG, présentation lors du congrès de l'European Society of Cardiology 2007).

Par ailleurs, en raison des circonstances d'urgence liées à la réalisation des angioplasties primaires, il est plus difficile d'évaluer lors de l'intervention le risque hémorragique à moyen ou long terme et la capacité des patients à suivre scrupuleusement le traitement antiagrégant prescrit. L'ensemble de ces données incite à la prudence avant d'envisager la pose de stents actifs dans cette indication particulière.

Tronc commun de l'artère coronaire gauche :

La chirurgie coronaire reste le traitement de référence pour les sténoses du tronc commun de la coronaire gauche (28). Les résultats obtenus dans des registres multicentriques montrent des résultats cliniques satisfaisants avec l'utilisation de stents actifs, au cours de la première année (29, 30). Toutefois, en attendant les résultats des études randomisées stents actifs contre chirurgie en cours, les indications d'angioplastie doivent rester l'exception, évaluées au cas par cas en fonction du contexte clinique et anatomique spécifique de chaque patient et notamment chez les patients avec un score de risque chirurgical (EUROSCORE ou autre) très élevé ou rédhibitoire. Dans les cas où l'angioplastie est la solution retenue, l'utilisation de stents actifs paraît donner de meilleurs résultats à moyen terme que celle de stents conventionnels et semble donc préférable, en évaluant, comme dans le cas général, le rapport bénéfice/risque intégrant la nécessité d'un traitement antiagrégant double prolongé.

4° Le rapport coût/efficacité de l'utilisation des stents actifs : l'absence d'amélioration de la mortalité ne permet pas de définir un rapport coût efficacité en terme d'années de vie sauvée. Ce rapport coût/efficacité est donc calculé par rapport au coût marginal d'une revascularisation myocardique évitée, ou de l'amélioration de la qualité de vie qui en découle. Selon la modélisation des coûts dans ces études, les coûts de santés propres à chaque pays et le seuil de coût marginal accepté pour éviter un événement, l'utilisation du stent actif apparaît coût-efficace dans la population générale des patients stentés (étude médico-économique de l'étude SIRIUS, 31), coût-efficace uniquement dans certains sous-groupes de patients (par exemple dans l'étude Basket chez les patients pluritronculaires avec lésions longues et petits vaisseaux, 32) ou coût-inefficace dans la quasi majorité des situations cliniques (NICE 2007,3). Une grande incertitude persiste donc sur ce sujet.

5° Tous les stents actifs ne sont pas identiques

En termes d'efficacité, si on se limite aux stents actifs admis pour remboursement car ayant démontré une ASR par rapport aux stents nus il existe de probables différences : le critère intermédiaire angiographique de « late loss » qui traduit le degré de prolifération secondaire dans le stent ou à sa marge, et qui apparaît fortement corrélé au « TLR » (33) est plus élevé pour le stent au paclitaxel que celui au Sirolimus, significativement plus élevé pour le stent au Zotarolimus (Endeavor) que le stent au Sirolimus (étude ENDEAVOR III (34)), significativement plus bas pour le stent à l'Everolimus (Xience, promus) que le stent au paclitaxel (études Spirit II et III (35)). Bien que cela soit contesté par certains, notamment en raison des résultats non significativement différents en termes de resténose binaire de la comparaison directe entre stents au sirolimus et au paclitaxel dans l'étude REALITY (36) on note des différences d'efficacité sur le « TLR » : plus favorable pour le stent au Sirolimus que celui au Paclitaxel (8), tendance plus favorable avec le stent au Sirolimus que celui au zotarolimus (34), et TLR significativement plus favorable pour le stent Everolimus que le stent au paclitaxel. Enfin, les résultats présentés au congrès TCT 2007 sur la comparaison directe entre les stents au zotarolimus et ceux au paclitaxel montrent que le stent au zotarolimus n'est pas inférieur à celui au paclitaxel en termes de "target vessel failure" et "TLR".

En termes de sécurité la puissance des études réalisées, le recul insuffisant ne permet pas de dire –ou contredire- qu'un stent actif serait plus « sûr » qu'un autre en termes de risque de thrombose de stent.

6° Recommandations générales

Si les stents actifs représentent un moyen incontestablement efficace de réduire le risque de resténose, il persiste de réelles incertitudes sur le risque de thrombose tardive et sur la durée optimale du traitement antiagrégant plaquettaire. Ces incertitudes imposent de particulièrement bien peser le rapport bénéfice/risque pour chaque patient, en fonction du risque de resténose estimé, du risque hémorragique à distance de l'intervention et de la capacité du patient à poursuivre scrupuleusement son traitement antiagrégant. A ce titre, il est capital de vérifier systématiquement si une intervention chirurgicale (cardiovasculaire ou générale) n'est pas programmée ou susceptible de l'être dans l'année suivant le geste coronaire ; il est également souhaitable d'évaluer le risque de chirurgie générale non programmée, en fonction du patient considéré (ainsi, l'incidence annuelle d'intervention chirurgicale est élevée dans les populations âgées, tandis que le risque de chirurgie traumatologique peut être à prendre en considération dans certaines populations exposées). Les recommandations d'usage édictées par les Sociétés

Savantes (37) et les autorités de santé, et régulièrement mises à jour au fur et à mesure que la médecine apporte la preuve de l'efficacité et la sécurité d'une nouvelle indication, doivent être le référentiel pour la pratique professionnelle de tous les jours. En outre, il est indispensable de mentionner précisément dans les comptes-rendus hospitaliers la dénomination des stents utilisés et leur type (actif ou non) ainsi que la nécessité d'un traitement anti-agrégant combiné pendant au moins un an, conformément aux consensus actuels. En l'absence de preuve formelle sur la durée optimale du traitement antiagrégant double, il peut toutefois être licite de proposer une durée de traitement plus courte (6 mois), après une évaluation soigneuse et justifiée du rapport bénéfice/risque estimée au cas par cas. La question très délicate de la poursuite ou non de la double anti agrégation plaquettaire au delà d'un an doit être réglée individuellement pour chaque patient implanté, en l'attente de données factuelles plus précises ; cette prolongation pourrait être proposée chez les patients ayant des facteurs de risque de thrombose particuliers, ou pour lesquels la survenue d'une thrombose aiguë engendrerait un risque clinique particulier (sténoses de l'artère interventriculaire antérieure proximale, par exemple) en l'absence de sur- risque hémorragique. La remise au patient d'une carte portant ces données est souhaitable. Enfin, il faut expliquer aux patients chez lesquels un stent actif a été utilisé que le traitement antiagrégant ne doit en aucun cas être interrompu sans un avis cardiologique préalable. Tout ceci implique un véritable dialogue structuré de qualité entre patient et cardiologue interventionnel : dans tous les cas, le cardiologue interventionnel doit se souvenir qu'il traite un patient, et pas seulement ses artères.

.

Références

1. Moses JW, Leon MB, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. SIRIUS Investigators. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1315-23.
2. Stone GW, Ellis SG et al; TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004; 109: 1942-1947.
3. Stone GW, Moses JW, Ellis SG et al. Safety and efficacy of Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2007 ; 356 :998-08
4. Guidance document of the National Institute of Clinical Excellence (NICE), 7 Aug 2007, www.nice.org.uk
5. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, et al. for the DIABETES Investigators. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. : *Eur Heart J.* 2007; 16:1946-52
6. Grube E, Dawkins KD, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Marco J, Wijns W, Popma JJ, Buellesfeld L, Koglin J, Russell ME. TAXUS VI 2-year follow-up: randomized comparison of polymer-based paclitaxel-eluting with bare metal stents for treatment of long, complex lesions. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2578-82
7. Mehilli J , Kastrati A et al for the ISAR-DESIRE Study. Sirolimus-Eluting Stent or Paclitaxel-Eluting Stent vs Balloon Angioplasty for Prevention of Recurrences in Patients With Coronary In-Stent Restenosis. A Randomized Controlled Trial.*JAMA.* 2005;293:165-171
8. Kastrati A et al. Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030-9.
9. Stettler C et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis *Lancet* 2007; 370: 937–48
10. Mauri L et al. Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
11. Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM. Risk Factors for Stent Thrombosis After Implantation of Sirolimus-Eluting Stents in Diabetic and Nondiabetic Patients. The EVASTENT Matched-Cohort Registry *J Am Coll Cardiol* 2007;50 501
12. Win HK for the EVENT Registry Investigators. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA.* 2007; 297: 2001-
13. Cutlip DE et al. Clinical restenosis after coronary stenting : perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2082-90.
14. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
15. Valgimigli M, Serruys PW et al. Impact of stable versus unstable coronary artery disease on 1-year outcome in elective patients undergoing multivessel revascularization with sirolimus-eluting stents: a subanalysis of the ARTS II trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 431-41
16. Spertus JA et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation.* 2006; 113: 2803-9
17. Joner M, Finn AV, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006 ; 48 : 193-02.

18. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2007 Aug 14;116(7):e148-304
19. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/cdrh/news/010407.html>
20. Bassand JP, Hamm C, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007
- 21 Bhatt DL, Topol EJ; Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Executive Committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*. 2004;148:263-8
22. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. for the CHARISMA investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982-8
23. Daemen J et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007; 369: 667-78
24. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 109: 1930-2
25. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1093–104
26. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1105-13
27. Daemen J, Tanimoto S, Garcia-Garcia HM, et al. Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from RESEARCH and T-SEARCH registries). *Am J Cardiol* 2007; 99: 1027-32
28. Fox K, Alonso Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81
29. Chieffo A, Stankovic, Bonizzoni E, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005; 111: 791-5
30. Park SJ, Kim YH, Lee SW, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351-6
31. Cohen DJ et al. Cost-Effectiveness of Sirolimus-Eluting Stents for Treatment of Complex Coronary Stenoses. Results From the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) Trial ; *Circulation*. 2004; 110: 508-514.
32. Kaiser C et al, for the BASKET Investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005; 366: 921–29

33. Mauri L et al . Robustness of Late Lumen Loss in Discriminating Drug-Eluting Stents Across Variable Observational and Randomized Trials *Circulation*. 2005;112:2833-2839

34. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, O'Shaughnessy C, Ball MW, Turco M, Applegate RJ, Gurbel PA, Midei MG, Badre SS, Mauri L, Thompson KP, LeNarz LA, Kuntz RE; ENDEAVOR III Investigators. 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: 2440-7

35. Serruys PW and al., A randomized comparison if an everolimus-eluting coronary stentwith a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II Trial, *Eurointervention* 2006; 2:286-94

36. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, Sousa E, Stoll HP; REALITY Trial Investigators. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295: 895-904

37. Chevalier B, Blanchard D, ,Berland J, Carrié D, Gilard M, Hanssen M, Louvard Y, Eltchaninoff H, pour le Groupe Athérome coronaire et cardiologie interventionnelle de la Société française de cardiologie. Endoprothèses actives : indications, limites et développements. *Arch Mal Coeur*, 2005 ; 98 : 1013-21