

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 33

**PROPOSITION DE CRITERES DE CHOIX PERTINENTS
DANS LA SELECTION ET L'UTILISATION DE STENTS ACTIFS
A L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMED V**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Jihane EL ATMANI
Née le 30 Mai 1988 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Stent actif – Critère de choix – Resténose – Angioplastie coronaire.

JURY

Mr. A. BOUKILI

Professeur de Cardiologie

Mr. J. TAOUFIK

Professeur de Chimie Thérapeutique

Mr. A. BENNANA

Professeur Agrégé de Gestion Pharmaceutique
et Informatique

Mr. J. LAMSAOURI

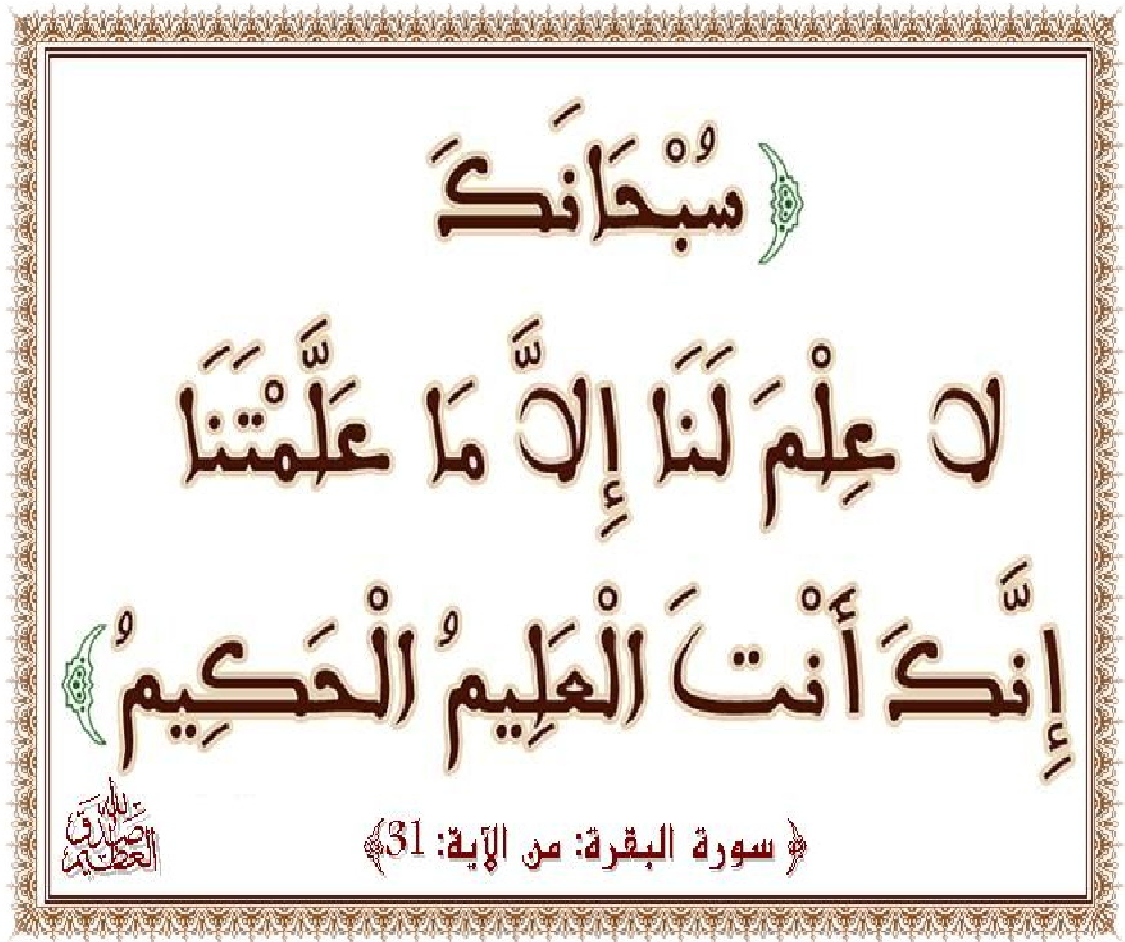
Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بسم الله الرحمن الرحيم



صدق الله العظيم



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam

Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed*

Cardiologie

3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

4. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

6. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

7. Pr. BENSOUHA Mohamed

Anatomie

8. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI

Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

Pneumo-phtisiologie

11. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

Décembre 1984

13. Pr. BOUCETTA Mohamed*
14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
17. Pr. NAJI M'Barek*
18. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

19. Pr. BENJELLOUN Halima
20. Pr. BENSaid Younes
21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
22. Pr. IHRAI Hssain*
23. Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

24. Pr. AJANA Ali
25. Pr. AMMAR Fanid
26. Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép.TAOBANE
27. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
28. Pr. EL HAITEM Naïma
29. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
30. Pr. EL YAACOUBI Moradh
31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
32. Pr. LACHKAR Hassan
33. Pr. YAHYAoui Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
35. Pr. DAFIRI Rachida
36. Pr. FAIK Mohamed
37. Pr. HERMAS Mohamed
38. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

39. Pr. ADN AOUI Mohamed
40. Pr. AOUI Mohamed
41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
42. Pr. CHAD Bouziane
43. Pr. CHKOFF Rachid
44. Pr. HACHIM Mohammed*
45. Pr. KHARBACH Aïcha
46. Pr. MANSOURI Fatima
47. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
48. Pr. SEDRATI Omar*
49. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
51. Pr. AZZOUZI Abderrahim
52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
56. Pr. BENSOU DA Yahia
57. Pr. BERRAHO Amina
58. Pr. BEZZAD Rachid
59. Pr. CHABRAOUI Layachi
60. Pr. CHANA El Houssaine*
61. Pr. CHERRAH Yahia
62. Pr. CHOKAIRI Omar
63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
64. Pr. KHATTAB Mohamed
65. Pr. OUAALINE Mohammed*
66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
67. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed
69. Pr. BENOUDA Amina
70. Pr. BENSOU DA Adil
71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
72. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
73. Pr. CHRAIBI Chafiq
74. Pr. DAOUDI Rajae
75. Pr. DEHAYNI Mohamed*
76. Pr. EL HADDOURY Mohamed
77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
78. Pr. FELLAT Rokaya
79. Pr. GHAFIR Driss*
80. Pr. JIDDANE Mohamed
81. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
82. Pr. TAGHY Ahmed
83. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen
85. Pr. AL BAROUDI Saad
86. Pr. BENCHERIFA Fatiha
87. Pr. BENJAAFAR Noureddine
88. Pr. BENJELLOUN Samir
89. Pr. BEN RAIS Nozha

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique

90. Pr. CAOUI Malika
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
93. Pr. EL AOUDAD Rajae
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
95. Pr. EL HASSANI My Rachid
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader
98. Pr. ESSAKALI Malika
99. Pr. ETTAYEBI Fouad
100. Pr. HADRI Larbi*
101. Pr. HASSAM Badredine
102. Pr. IFRINE Lahssan
103. Pr. JELTHI Ahmed
104. Pr. MAHFOUD Mustapha
105. Pr. MOUDENE Ahmed*
106. Pr. OULBACHA Said
107. Pr. RHRAB Brahim
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
109. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*
111. Pr. ABDELHAK M'barek
112. Pr. BELAIDI Halima
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane
114. Pr. BENTAHILA Abdelali
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
117. Pr. CHAMI Ilham
118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
119. Pr. EL ABBADI Najia
120. Pr. HANINE Ahmed*
121. Pr. JALIL Abdelouahed
122. Pr. LAKHDAR Amina
123. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane
125. Pr. AMRAOUI Mohamed
126. Pr. BAIDADA Abdelaziz
127. Pr. BARGACH Samir
128. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
129. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
130. Pr. CHAARI Jilali*

Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne

131.Pr. DIMOU M'barek*
 132.Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 133.Pr. EL MESNAOUI Abbes
 134.Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 135.Pr. FERHATI Driss
 136.Pr. HASSOUNI Fadil
 137.Pr. HDA Abdelhamid*
 138.Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 139.Pr. IBRAHIMY Wafaa
 140.Pr. MANSOURI Aziz
 141.Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 142.Pr. SEFIANI Abdelaziz
 143.Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

144.Pr. AMIL Touriya*
 145.Pr. BELKACEM Rachid
 146.Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
 147.Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 148.Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 149.Pr. GAOUZI Ahmed
 150.Pr. MAHFOUDI M'barek*
 151.Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 152.Pr. MOHAMMADI Mohamed
 153.Pr. MOULINE Soumaya
 154.Pr. OUADGHIRI Mohamed
 155.Pr. OUZEDDOUN Naima
 156.Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

157.Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 158.Pr. BEN AMAR Abdesselem
 159.Pr. BEN SLIMANE Lounis
 160.Pr. BIROUK Nazha
 161.Pr. CHAOUIR Souad*
 162.Pr. DERRAZ Said
 163.Pr. ERREIMI Naima
 164.Pr. FELLAT Nadia
 165.Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 166.Pr. HAIMEUR Charki*
 167.Pr. KADDOURI Noureddine
 168.Pr. KANOUNI NAWAL
 169.Pr. KOUTANI Abdellatif
 170.Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 171.Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie

172.Pr. NAZI M'barek*
173.Pr. OUAHABI Hamid*
174.Pr. TAOUFIQ Jallal
175.Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176.Pr. AFIFI RAJAA
177.Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
178.Pr. ALOUANE Mohammed*
179.Pr. BENOMAR ALI
180.Pr. BOUGTAB Abdesslam
181.Pr. ER RIHANI Hassan
182.Pr. EZZAITOUNI Fatima
183.Pr. KABBAJ Najat
184.Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185.Pr. BENKIRANE Majid*
186.Pr. KHATOURI ALI*
187.Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188.Pr. ABID Ahmed*
189.Pr. AIT OUMAR Hassan
190.Pr. BENCHERIF My Zahid
191.Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
192.Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
193.Pr. CHAOUI Zineb
194.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
195.Pr. ECHARRAB El Mahjoub
196.Pr. EL FTOUH Mustapha
197.Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
198.Pr. EL OTMANY Azzedine
199.Pr. GHANNAM Rachid
200.Pr. HAMMANI Lahcen
201.Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
202.Pr. ISMAILI Hassane*
203.Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
204.Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
205.Pr. TACHINANTE Rajae
206.Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

207.Pr. AIDI Saadia
208.Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Neurologie
Dermatologie

209.Pr. AJANA Fatima Zohra
 210.Pr. BENAMR Said
 211.Pr. BENCHEKROUN Nabih
 212.Pr. CHERTI Mohammed
 213.Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 214.Pr. EL HASSANI Amine
 215.Pr. EL IDGHIRI Hassan
 216.Pr. EL KHADER Khalid
 217.Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 218.Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 219.Pr. HSSAIDA Rachid*
 220.Pr. LACHKAR Azzouz
 221.Pr. LAHLOU Abdou
 222.Pr. MAFTAH Mohamed*
 223.Pr. MAHASSINI Najat
 224.Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 225.Pr. NASSIH Mohamed*
 226.Pr. ROUIMI Abdelhadi

Décembre 2001

227.Pr. ABABOU Adil
 228.Pr. BALKHI Hicham*
 229.Pr. BELMEKKI Mohammed
 230.Pr. BENABDELJLIL Maria
 231.Pr. BENAMAR Loubna
 232.Pr. BENAMOR Jouda
 233.Pr. BENELBARHDADI Imane
 234.Pr. BENNANI Rajae
 235.Pr. BENOUACHANE Thami
 236.Pr. BENYOUSSEF Khalil
 237.Pr. BERRADA Rachid
 238.Pr. BEZZA Ahmed*
 239.Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 240.Pr. BOUHOUCHE Rachida
 241.Pr. BOUMDIN El Hassane*
 242.Pr. CHAT Latifa
 243.Pr. CHELLAOUI Mounia
 244.Pr. DAALI Mustapha*
 245.Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 246.Pr. EL HIJRI Ahmed
 247.Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 248.Pr. EL MADHI Tarik
 249.Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 250.Pr. EL OUNANI Mohamed
 251.Pr. EL QUESSAR Abdeljlil

Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie

252.Pr. ETTAIR Said
 253.Pr. GAZZAZ Miloudi*
 254.Pr. GOURINDA Hassan
 255.Pr. HRORA Abdelmalek
 256.Pr. KABBAJ Saad
 257.Pr. KABIRI EL Hassane*
 258.Pr. LAMRANI Moulay Omar
 259.Pr. LEKEHAL Brahim
 260.Pr. MAHASSIN Fattouma*
 261.Pr. MEDARHRI Jalil
 262.Pr. MIKDAME Mohammed*
 263.Pr. MOHSINE Raouf
 264.Pr. NOUINI Yassine
 265.Pr. SABBABH Farid
 266.Pr. SEFIANI Yasser
 267.Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

268.Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 269.Pr. AMEUR Ahmed *
 270.Pr. AMRI Rachida
 271.Pr. AOURLARH Aziz*
 272.Pr. BAMOU Youssef *
 273.Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 274.Pr. BENZEKRI Laila
 275.Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 276.Pr. BERNOUSSI Zakiya
 277.Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 278.Pr. CHOHO Abdelkrim *
 279.Pr. CHKIRATE Bouchra
 280.Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 281.Pr. EL BARNOUSSI Leila
 282.Pr. EL HAOURI Mohamed *
 283.Pr. EL MANSARI Omar*
 284.Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 285.Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 286.Pr. HADDOUR Leila
 287.Pr. HAJJI Zakia
 288.Pr. IKEN Ali
 289.Pr. ISMAEL Farid
 290.Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 291.Pr. KRIOUILE Yamina
 292.Pr. LAGHMARI Mina
 293.Pr. MABROUK Hfid*
 294.Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique

295.Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 296.Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 297.Pr. OUJILAL Abdelilah
 298.Pr. RACHID Khalid *
 299.Pr. RAISS Mohamed
 300.Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 301.Pr. RHOU Hakima
 302.Pr. SIAH Samir *
 303.Pr. THIMOU Amal
 304.Pr. ZENTAR Aziz*

Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305.Pr. ABDELLAH El Hassan
 306.Pr. AMRANI Mariam
 307.Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 308.Pr. BENKIRANE Ahmed*
 309.Pr. BENRAMDANE Larbi*
 310.Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 311.Pr. BOULAADAS Malik
 312.Pr. BOURAZZA Ahmed*
 313.Pr. CHAGAR Belkacem*
 314.Pr. CHERRADI Nadia
 315.Pr. EL FENNI Jamal*
 316.Pr. EL HANCHI ZAKI
 317.Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 318.Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 319.Pr. HACHI Hafid
 320.Pr. JABOUIRIK Fatima
 321.Pr. KARMANE Abdelouahed
 322.Pr. KHABOUZE Samira
 323.Pr. KHARMAZ Mohamed
 324.Pr. LEZREK Mohammed*
 325.Pr. MOUGHIL Said
 326.Pr. NAOUMI Asmae*
 327.Pr. SASSENOU ISMAIL*
 328.Pr. TARIB Abdelilah*
 329.Pr. TIJAMI Fouad
 330.Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

331.Pr. ABBASSI Abdellah
 332.Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 333.Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 334.Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie

335.Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
336.Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
337.Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
338.Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
339.Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
340.Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
341.Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
342.Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
343.Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
344.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
345.Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
346.Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
347.Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
348.Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
349.Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
350.Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
351.Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
352.Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
353.Pr. LYAGOURI Mohammed	Parasitologie
354.Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
355.Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
356.Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
357.Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
358.Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
401. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
404. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
405 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441Pr. IDRISS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie

443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ezzohra*
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir*
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 450. Pr. GHARIB Nouredine
 451. Pr. TABERKANET Mustafa *
 452. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 459. Pr. MRANI Saad *
 460. Pr. GANA Rachid
 461. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie

486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 470. Pr. ACHACHI Leila
 471. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 478. Pr. SIFAT Hassan *
 479. Pr. HADADI Khalid *
 480. Pr. ABIDI Khalid
 481. Pr. MADANI Naoufel
 482. Pr. TANANE Mansour *
 483. Pr. AMHAJJI Larbi *

Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484.Pr TAHIRI My El Hassan*
 485. Pr ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes
 487.Pr. AZENDOUR Hicham *
 488. Pr. BEL YAMANI Lahcen*
 489.Pr. BOUHSAIN Sanae *
 490. Pr. OUKERRAJ Latifa
 491. Pr. LAMSAOURI Jamal *
 492 .Pr. MARMADE Lahcen
 493. Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 495. Pr. BOUNAIM Ahmed *
 496. Pr. EL MALKI Hadj Omar
 497. Pr. MSSROURI Rahal
 498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 499. Pr. BOUI Mohammed *
 500 Pr. KABBAJ Nawal
 501. Pr. FATHI Khalid
 502. Pr. MESSAOUDI Nezha *
 503. Pr. CHAKOUR Mohammed *
 504. Pr. DOGHMI Kamal*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique

505. Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542 .Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544 .Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

*** Enseignants Militaires**

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biotechnologie
Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



A mes très chers parents

HOURIA BOURAS ET OMAR EL ATMANI

A qui je dois tout et pour qui aucune dédicace ne saurait
exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance
pour leurs efforts consentis pour permettre à leurs filles
d'avoir une vie meilleure.

A travers cette dédicace je vous remercie de m'avoir toujours
soutenue et encouragée dans toutes mes démarches.

Je souhaite que ce travail vous apporte la joie de voir aboutir
vos espoirs et j'espère ne jamais vous décevoir.

Maman, Papa une chose est sûre c'est que sans vous, aujourd'hui,
je n'en serai pas là.

A mes très chères soeurs

Ilham et Hanaâ El atmani

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments

d'amour et de tendresse envers vous.

En plus de mes chères petites sœurs, vous êtes aussi

mes meilleures amies.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout

le bonheur qu'il faut pour vous combler.

Je vous adore.

A toute ma famille

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude
pour votre soutien, encouragements, et affection.
J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail,
le témoignage de mes sentiments sincères et de mes
vœux de santé et de bonheur.

A mes amies

Fatima Bouifergane et Iman Elharch

En témoignage de l'amitié et de l'entente qui nous unissent
vous constituez plus que des amies, vous étiez toujours là pour me
soutenir à tout instant.

J'espère que notre amitié durera à jamais, je vous souhaite succès, bonheur et
bonne santé.

Veillez acceptez ma dédicace en témoignage de l'amour
fraternel qui nous lie, et des moments partagés.

A mes amies:

Meriem Elhissen, Wiam Chadigan, Fatima Elhadadi, Bouchra Oubrir,
Leila Elarraj, Soumia Chakrani, Majda Elabbassi,

Et à tous mes camarades de promotion

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération
et de reconnaissance envers votre inlassable soutien.

Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble.

Vous avez toujours donné l'exemple des amis attentifs et fidèles.

Je vous souhaite santé, Bonheur et prospérité.

A Monsieur Abderrahim FOULLOUS

Votre soutien, votre dévouement ont été une grande source
de motivation pour moi.

Votre aide m'a toujours été précieux. Je vous souhaite tout
le bonheur que vous méritez.

Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour
vos conseils et encouragements.

A tous ceux qui me sont cher et qui j'ai omis
involontairement de citer.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Remerciements

A notre maître, Président de Jury :

Monsieur le Professeur A. BOUKILI MAKHOUKHI

Professeur de Cardiologie

Chef de pôle Cardiologie et Pneumologie

A l'HMIMV-RABAT.

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous vous remercions énormément.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

A notre maître et rapporteur de thèse :

Monsieur le Professeur JAMAL TAOUFIK

Professeur de Chimie thérapeutique

Aucune dédicace ne saurait exprimer la reconnaissance
que nous vous devons :

Durant nos années d'étude nous avons pu apprécier votre droiture,
votre dynamisme, et vos grandes qualités humaines.

Nous avons eu la chance et le privilège d'être parmi vos étudiants et
de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude
et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître, et juge de thèse:

Monsieur le Professeur A. BENNANA

Professeur agrégé en Gestion pharmaceutique et informatique

Chef de pôle pharmacie A l'HMIMV-RABAT.

Nous sommes très émus par la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger notre travail, et très honoré par votre présence
parmi notre jury de thèse.

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez manifesté
pour notre travail et votre constante implication lors de notre
passage à l'HMIMV de Rabat.

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.
C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

Trouvez ici, le témoignage de notre profonde et sincère gratitude.

A notre maître, et juge de thèse:

Monsieur le Professeur J. LAMSAOURI

Professeur agrégé en Chimie Thérapeutique

Chef de la Division Approvisionnement et Ravitaillement

Sanitaires

Inspection du service de Santé

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie du jury de notre thèse.

Au cours de notre étude, nous avons bénéficié de votre enseignement riche et important. C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et de notre profonde reconnaissance.

A notre maître Monsieur Adnane BENMOUSSA

Professeur assistant en Chimie Thérapeutique

Vous nous avez proposé le sujet de thèse, vous nous avez guidé
tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension.

Votre accueil si simple pour l'une de vos élèves, vos qualités humaines rares,
et vos qualités professionnelles ont été un enseignement complémentaire
pour notre vie professionnelle.

Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous remercions pour
vos efforts inlassables.

Veuillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et de notre
profonde reconnaissance.



LISTE DES ABREVIATIONS

STRESS	: Stent restenosis Study
BENESTENT	: Belgian netherlands study stent
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDL	: Low-density lipoprotein
ARTS	: Arterial Revascularization Therapies Study
ISAR-DESIRE	: Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Etiologies de l'insuffisance cardiaque	8
Figure 2 : Anatomie des artères coronaires	9
Figure 3 : Constitution de la paroi artérielle.....	10
Figure 4 : Artère coronaire avec sténose d'environ 60 %.....	15
Figure : Quantification d'une sténose.....	16
Figure 6 : Segmentation des artères coronaires	17
Figure 7 : Les différentes étapes d'une angioplastie coronaire au ballonnet.....	29
Figure 8 : Angioplastie par ballonnet et la mise en place de stent	30
Figure 9 : Aspect du stent ou endoprothèse coronaire.....	34
Figure 10 : Première implantation d'endoprothèse coronaire humaine, Mars 1986	35
Figure 11 : Réduction des nouvelles interventions de revascularisation sur une durée de quatre ans par les stents actifs libérant le Sirolimus ou le Paclitaxel, en comparaison avec les stents nus.....	40
Figure 12 : Mécanismes de la resténose	54
Figure 13 : Définition des thromboses de stent selon leur apparition temporelle à la suite de l'implantation.....	55
Figure 14 : La thrombose de stent	56
Figure 15 : Taux de nouvelle revascularisation et de thrombose de stent à 2 ans chez une population de tout venant. Bilan des études RESOLUTE All Comers, LEADERS, COMPARE sur les principaux stents actifs du marché mondial : les Sirolimus (Cypher), le Paclitaxel (TAXUS), le Biolimus (BIOMATRIX), le Zotarolimus(ENDEAVOR Resolute) et l'Everolimus (XIENCE V).....	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Quelques médicaments anti-angineux commercialisés au Maroc.....	25
Tableau 2 : Types d'actions thérapeutiques vis-à-vis de la resténose	38
Tableau 3 : Principaux stents actifs commercialisés au Maroc	38
Tableau 4 : Taux de mortalité et d'infarctus du myocarde pendant le suivi à long terme jusqu'à cinq ans après implantation de stents actifs médicamenteux (Sirolimus ou Paclitaxel) ou nus.....	42
Tableau 5 : Facteurs de risque de resténose	53
Tableau 6 : Facteurs prédictifs pour l'apparition de thrombose de stent après l'implantation de stent actif.....	57
Tableau 7 : Liste des produits et sociétés fournisseurs de stents actifs à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V	70
Tableau 8. Fiche technique pour les critères de choix du stent actif	79



Introduction	1
Partie bibliographique	4
1. Généralités sur la maladie coronaire	6
1.1 Les maladies coronaires	6
1.2 Les Artères coronaires	9
1.3 Anatomo-pathologie	10
1.3.1. Anatomo-pathologie de l'athérosclérose	10
1.3.1.1. Développement de la plaque d'athérome	11
1.3.1.2. Plaque adulte	11
1.3.1.3. Accidents coronariens aigus : rupture, érosion et thrombose	12
1.3.2. Coronaropathies non athéromateuses	13
1.4. Sténose coronaire	14
1.5. Complications coronariennes	18
1.5.1. Caractéristiques de la douleur	18
1.5.2. Signes d'accompagnement	20
1.5.3. Les facteurs de risque cardiovasculaires	20
1.5.4. Antécédents	20
2. Diagnostic et place actuelle du cathétérisme cardiaque	22
2.1. Définitions :	22
2.2. Objectif :	22
2.3. Indications de la coronarographie	22
3. Impact des stratégies thérapeutiques de la sténose coronaire	24
4. Angioplastie coronaire	27

4.1. Objectif	27
4.2. Indications.....	27
4.3.. Angioplastie par dilatation au ballon.....	28
4.4. La mise en place d'un stent	30
5. Les Stents	33
5.1. Généralités.....	33
5.2. Définition du stent	34
5.3. Types de stent.....	35
5.4. Comparaison entre stents nus et stents actifs	39
6. Les stents actifs.....	44
6.1. Les caractéristiques des stents actifs.....	44
6.2. Indications et contre- indications des stents actifs	45
6.2.1. Indications	45
6.2.2. Indications discutées	48
6.2.3. Contre-indications.....	48
6.3. Utilisation des stents actifs.....	49
6.3.1. Mécanismes d'action des différents stents actifs.....	49
6.3.2. La resténose intrastent	51
6.3.2.1. Définition et évaluation	51
6.3.2.2. Position du problème.....	52
6.3.2.3. Mécanismes de la resténose.....	54
6.3.3. Thrombose après pose de stent actif.....	55
6.3.4. Traitement antiplaquettaire après implantation de stent actif.....	58

6.3.5. Comparaison entre stents actifs	60
7. Perspectives d'avenir : stents coronaires biodégradables.....	64
Partie pratique	66
1. Introduction :.....	68
2. Matériels et méthodes.....	70
3. Résultats	72
4. Discussion.....	81
Conclusion	86
Résumé	
Références bibliographiques	



Introduction :

La maladie coronaire a longtemps été une affection grave engageant très fréquemment le pronostic vital immédiat et à plus long terme. La compréhension de la physiopathologie de cette maladie, notamment au cours des 40 dernières années, a permis une réduction significative du taux de mortalité. L'angioplastie coronarienne par voie percutanée a constitué une avancée décisive.

Les stents sont aujourd'hui une composante essentielle de toutes les interventions percutanées sur les artères coronaires. Ils ont contribué, de manière très significative, à augmenter la sécurité des interventions, et à diminuer le recours à la chirurgie de pontage aortocoronarien en urgence [1].

Depuis que les stents actifs ont fait leur apparition en pratique clinique courante et, en modulant le processus de cicatrisation endoluminale, ils ont eu un impact très marqué sur le processus de resténose: le risque d'une récurrence symptomatique passant d'environ 20% avec des stents «nus» à environ 5% avec les meilleurs stents actifs. [2,3].

De nos jours, le pronostic des événements coronaires et les connaissances ont singulièrement évolué : de nouveaux outils biologiques d'aide au diagnostic, plus sensibles, se sont répandus, des unités de soins, toujours plus spécialisées, se sont constituées amenant à la définition d'une nouvelle entité clinique, le syndrome coronaire aigu. [4,5,6]

L'objectif de notre travail est d'établir des critères de choix pertinents de stents actifs pour les médecins et les pharmaciens au sein de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V. Et d'élaborer une fiche technique spécifique permettant d'opérer un choix éclairé dans la sélection et l'utilisation de ces dispositifs médicaux.

La première partie sera consacrée aux rappels bibliographiques, avec tout d'abord des généralités sur la maladie coronaire. Un aperçu sur l'angioplastie coronaire sera donné. La suite de cette partie sera orientée vers les stents actifs, leurs caractéristiques, indications, et complications.

Les perspectives d'avenir, à savoir les stents coronaires biodégradables seront évoqués par la suite.

La deuxième partie sera consacrée à l'étude pratique, qui aboutira à la proposition de critères de choix pertinents de stents actifs, et d'une fiche technique spécifique. Ces critères de choix sont élaborés par l'analyse de la littérature et des données d'observation à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V.

Partie bibliographique

*Généralités sur la
maladie coronaire*

1. Généralités sur la maladie coronaire

1.1 Les maladies coronaires

Les maladies cardiovasculaires sont les principales causes de mortalité à l'heure actuelle dans le monde. Parmi elles, la maladie de l'artère coronaire, qui est la manifestation la plus répandue, est associée à une mortalité et une morbidité élevées. Les présentations cliniques des cardiopathies ischémiques comprennent l'ischémie silencieuse, l'angine de poitrine stable, l'angor instable, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et la mort subite.

Selon la fédération Mondiale du Cœur, on estime à 17,3 millions de personnes atteintes de maladie cardio-vasculaires chaque année, avec une projection à 20 millions en 2015. L'incidence continu d'augmenter fortement dans les pays émergents comme le Maroc.

Les maladies cardio-vasculaires regroupent selon l'OMS :

- les cardiopathies coronariennes (infarctus);
- les maladies cérébrovasculaires (accidents vasculaires cérébraux);
- l'hypertension;
- les artériopathies périphériques;
- les cardiopathies rhumatismales;
- les malformations cardiaques congénitales;
- et l'insuffisance cardiaque.

Au cours des cinquante dernières années, la maladie coronaire a subi des évolutions uniques dans l'histoire de la médecine. Venant occuper, après la seconde guerre mondiale, avec l'ensemble des maladies cardiovasculaires, la première place en matière de mortalité humaine, elle continue aujourd'hui d'emporter chaque année, malgré les évolutions récentes quant à sa prise en charge, plus de 7 millions de

personnes dans le monde .Un accident cardiaque survient toutes les 4 secondes et un accident vasculaire cérébral toutes les 5 secondes. [7]

Les maladies coronaires existent sous deux formes, l'une stable, dite coronaropathie stable, et l'autre instable, regroupant les syndromes coronariens aigus, principaux pourvoyeurs d'événements cardiovasculaires défavorables. La classification des syndromes coronariens aigus selon les recommandations internationales de l'American Heart Association, de l'American College of Cardiology et de l'European Society of Cardiology, reprise par la société Française de Cardiologie se base sur l'ensemble de critères cliniques, électro cardiographiques et biologiques. On distingue trois types de syndromes coronariens aigus: syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST, syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST à haut risque, syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST à bas risque. [8]

L'exploration des lésions d'athérosclérose coronaires peut se faire par la mise en évidence de leur retentissement sur la perfusion myocardique grâce à des examens fonctionnels (épreuve d'effort, scintigraphie ou IRM myocardique de perfusion, échographie de stress), ou bien des examens d'imagerie anatomique directe (angiographie coronaire). [9]

Le Maroc a connu ces dernières années une recrudescence des cardiopathies ischémiques en raison du changement du mode de vie et du vieillissement de la population. En dépit des progrès accomplis en terme du traitement (médical, interventionnel, chirurgicale et réanimation) environ 25 % des patients évoluent vers l'insuffisance cardiaque. [10]

Selon l'étude rétrospective d'une série de 294 patients hospitalisés dans le service de cardiologie de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat de janvier 2005 à décembre 2008. 134 patients ont bénéficié d'une coronarographie qui a objectivé une atteinte coronaire significative dans 84 % des cas. 63 % des malades présentaient une atteinte coronaire bi- ou tri tronculaire. Une atteinte du tronc commun de la coronaire gauche est découverte chez 11 patients. La principale

étiologie de l'insuffisance coronaire est la cardiopathie ischémique retrouvée dans 42% des cas, suivie des valvuloplasties et de l'hypertension artérielle rencontrées respectivement dans 24 % et 13 % des cas (fig. 1).

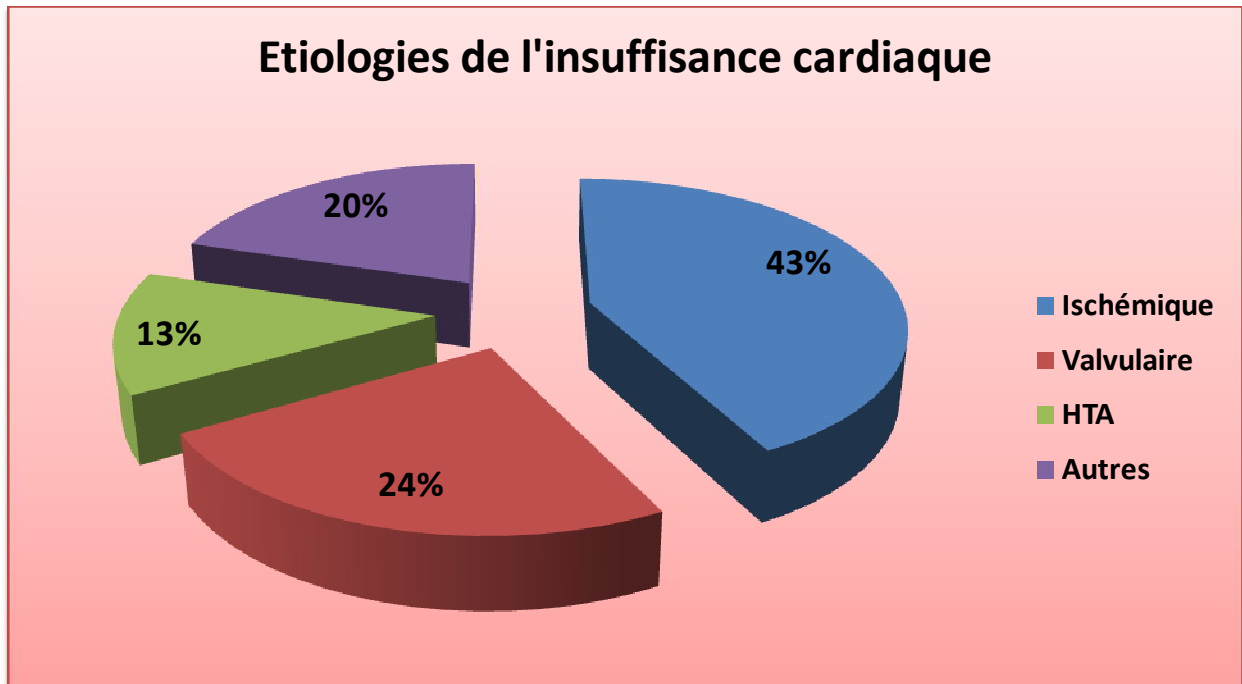


Figure 1. Etiologies de l'insuffisance cardiaque. [11]

Parmi les traitements non médicamenteux, la revascularisation myocardique est réalisée chez un tiers des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, soit 21 % de pontage aorte-coronaire et 12 % d'angioplastie coronaire. La place de la revascularisation myocardique est intéressante car son intérêt pronostique est démontré. Dans cette série, la maladie coronaire est responsable de l'insuffisance coronaire dans 42 % des cas, taux inférieur à celui de la fréquence de la cardiopathie ischémique dans les séries d'insuffisance coronaire des pays occidentaux.

Les caractéristiques principales de cette population sont l'âge relativement jeune, la nette prédominance masculine, et la cardiopathie ischémique au premier rang des étiologies. [11]

1.2 Les Artères coronaires

Le cœur humain est un organe creux qui mesure en moyenne 13 cm de long sur 8 cm de large, et qui pèse environ 300 grammes.

Les artères coronaires assurent l'irrigation du myocarde. L'obstruction de ces petites artères est la cause principale d'accident cardiaque.

Les artères coronaires sont issues de deux principales artères : l'artère coronaire droite qui irrigue la partie droite du cœur, et l'artère coronaire gauche qui irrigue la partie gauche du cœur. La figure n° 2 illustre le réseau coronarien né de la ramification des artères coronaires gauche et droite.

Les artères coronaires naissent à la base de l'aorte et se divisent en deux parties : un réseau coronaire gauche et un réseau coronaire droit.

Les diamètres proximaux moyens des artères coronaires gauche, circonflexe, inter ventriculaire antérieures et droite sont respectivement de 4, 8mm, 3, 5mm, 3, 6mm et 3, 7mm. [12,14]

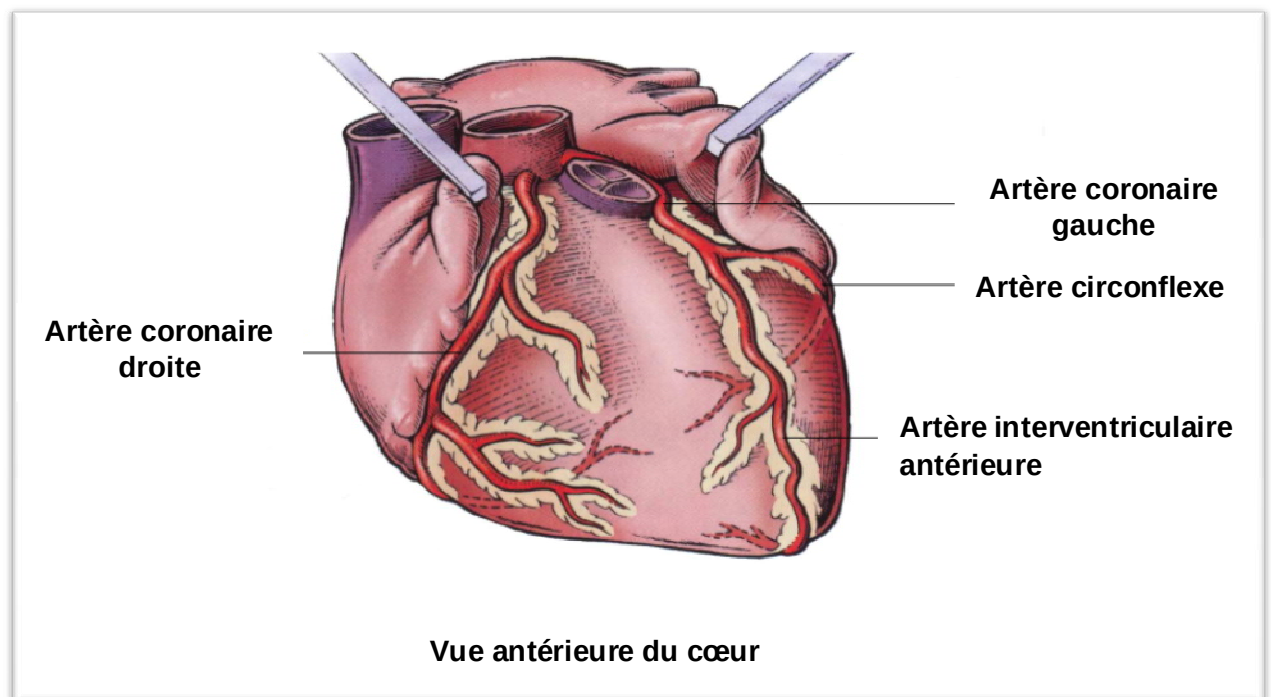


figure 2. Anatomie des artères coronaires [13]

La paroi des artères coronaires, comme toutes les artères dont le diamètre n'en fait pas des capillaires, est constituée de 3 couches (figure 3) :

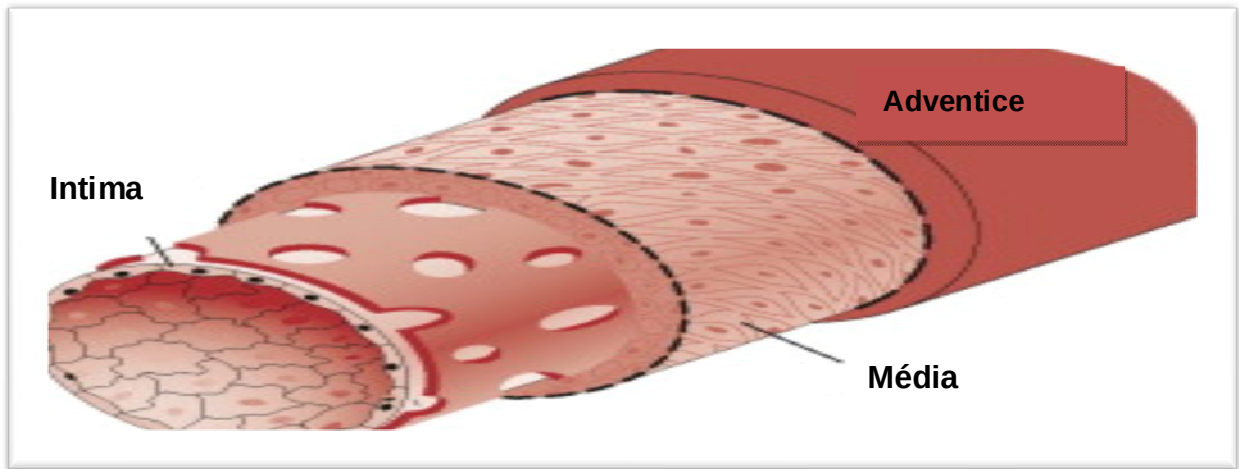


Figure 3. Constitution de la paroi artérielle [15]

- l'intima, surface interne de l'artère au contact du sang. Constituée d'une couche unique de cellules endothéliales, elle joue un rôle particulier dans l'obstruction des artères et l'accident cardiaque. Ces cellules, en contact direct avec le sang, ont la propriété d'être thromborésistantes: elles inhibent la coagulation sanguine.

- la média, épaisse couche constituée de cellules musculaires.

- l'adventice, fine couche très résistante constituant la paroi externe du vaisseau.

1.3 Anatomo-pathologie

1.3.1. Anatomo-pathologie de l'athérosclérose [16]

L'étiologie des maladies coronaires est dominée par l'athérosclérose.

L'athérosclérose est une maladie qui progresse très lentement. Après plusieurs décennies d'évolution silencieuse, vont apparaître des signes en rapport avec

l'obstruction progressive des artères (sténose), et des complications thrombotiques aiguës qui font toute la gravité de la maladie.

1.3.1.1. Développement de la plaque d'athérome

La première étape de l'athérosclérose est la pénétration et l'accumulation des lipoprotéines (LDL-cholestérol) dans l'intima vasculaire. Il s'agit d'un phénomène passif qui est donc d'autant plus important que la concentration en LDL-cholestérol dans la circulation est élevée. Les lipoprotéines présentes dans l'intima vont alors y subir des modifications oxydatives. Cette étape d'oxydation est indispensable à la formation de la plaque (la présence de macrophages dans la paroi vasculaires et en effet liée à la présence de LDL-oxydées).

Lors d'une deuxième phase, les monocytes circulants adhèrent à la surface de l'endothélium, le traversent et se transforment en macrophages puis en cellules spumeuses. Le recrutement des monocytes passe par une étape d'activation endothéliale qui conduit à l'expression de molécules d'adhésion à sa surface. Après adhésion et sous l'influence de divers facteurs, les monocytes vont pénétrer dans l'espace sous-endothélial et se différencier en macrophages. Certains de ces macrophages pourront alors se transformer en cellules spumeuses en captant les LDL-oxydées. Dès l'infiltration de la paroi artérielle, les macrophages vont y entretenir une réaction inflammatoire chronique qui jouera un rôle important dans la croissance de la plaque.

1.3.1.2. Plaque adulte

Les lipides de la plaque sont d'abord essentiellement intracellulaires puis rapidement extracellulaires. A ce stade, leur regroupement va former un amas appelé cœur lipidique ou centre athéromateux. La plaque d'athérome adulte se caractérise par la formation d'une chape fibromusculaire qui « isole » le centre athéromateux de la lumière artérielle. La chape fibreuse comporte des cellules musculaires lisses et des protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes). L'intégrité de la chape fibreuse est un élément déterminant de la stabilité des plaques d'athérome.

L'évolution de la plaque d'athérome se déroule sur de nombreuses années. Pour qu'une plaque d'athérome entraîne des manifestations ischémiques chroniques, il faut habituellement qu'elle soit responsable d'une sténose réduisant la lumière de plus de 50%. Les deux composants de la plaque adulte (le centre lipidique et la partie fibreuse) contribuent à la croissance de la plaque du fait de l'infiltration lipidique, de l'accumulation de cellules spumeuses et de la prolifération de cellules musculaires lisses avec synthèse de matrice extracellulaire. Les plaques très évoluées sont aussi souvent la conséquence de l'incorporation de matériel thrombotique lors d'une rupture silencieuse.

Jusqu'à un stade relativement avancé, le développement de la plaque dans la paroi vasculaire peut être compensé par une augmentation de taille du vaisseau. Ce phénomène a été décrit sous le terme de remodelage compensateur. Une lumière artérielle de taille normale est donc compatible avec l'existence de plaques d'athérome très évoluées. Toutefois, lorsque le remodelage compensateur a atteint son maximum, toute augmentation de taille de la plaque retentit sur la lumière artérielle.

1.3.1.3. Accidents coronariens aigus : rupture, érosion et thrombose

Le risque essentiel de l'athérosclérose est la survenue d'un accident aigu, d'origine thrombotique. L'origine de l'accident aigu est pratiquement toujours un phénomène mécanique : rupture ou érosion de la plaque. La rupture se situe au niveau de la chape fibreuse et met le sang en contact avec les éléments thrombogènes du centre lipidique. La conséquence en est un phénomène de thrombose qui implique d'abord les plaquettes puis le système de la coagulation. Assez souvent, il n'existe pas de réelle rupture de plaque, mais simplement une érosion qui met en contact le sang avec l'espace sous-endothélial. Les conséquences en termes de thrombose sont similaires.

Le processus thrombotique peut être spontanément résolutif mais malheureusement il se développe souvent jusqu'à occlure l'artère, conduisant, lorsqu'il n'existe pas de circulation collatérale suffisamment développée, à une ischémie aiguë du territoire d'aval.

L'indicateur le plus simple de la vulnérabilité d'une plaque d'athérome est sa composition relative en lipides et en tissu fibreux. Les plaques les plus vulnérables sont celles qui comportent un centre lipidique important et une chape fibreuse relativement fine. A l'inverse, les plaques les moins vulnérables (les plus stables), sont celles qui ont un centre lipidique de petites tailles, isolé de la lumière par une chape fibreuse épaisse.

La survenue d'une rupture ou d'une érosion de plaque n'implique pas obligatoirement la survenue d'une thrombose significative. La qualité du substrat mis à nu va conditionner le risque thrombotique. Il a ainsi été montré que les plaques instables étaient souvent riches en facteur tissulaire, un puissant activateur de la coagulation.

Enfin, la formation d'un thrombus au site d'une érosion ou d'une rupture de plaque expose fort logiquement à un risque d'embolies dans le territoire d'aval. Le recours systématique à des dosages enzymatiques très sensibles et spécifiques (troponines) a permis de démontrer l'existence de tels accidents emboliques lors des syndromes coronariens aigus.

1.3.2. Coronaropathies non athéromateuses

Leur énumération ne doit pas faire illusion : elles ne regroupent que moins de 5% des cas d'insuffisance coronaire. Voici les principales :

- La thrombose sur artère « saine », rarissime chez le sujet jeune, survient à la faveur d'anomalies plaquettaires et au niveau d'une zone de fibrose intimale sous-endothéliale. Sa cause est inconnue (peut-être favorisée par la prise de pilule contraceptive).

- Le spasme sur coronaire saine a été incriminé, en particulier chez les grands tabagiques. La présence d'un pont myocardique sur l'artère inter ventriculaire antérieur pourrait le faciliter.
- Les embolies coronaires (à point de départ intracardiaque), la fibrose post-radiothérapique des troncs coronaires, les dissections coronaires isolées, les artérites et anévrysmes coronaires non artérioscléreux sont exceptionnels.

1.4. Sténose coronaire

Il s'agit de la complication la plus fréquemment observée. La sténose est un rétrécissement partiel de la lumière artérielle provoqué par l'expansion, et parfois la saillie de la plaque. On peut la trouver sur l'ensemble de l'arbre artériel, mais généralement les contractions sont très localisées et souvent sur de multiples sites. La sténose peut prendre des formes variées, symétrique ou excentrée, longue ou courte, régulière ou totalement déformée. Fréquemment, une partie de l'intima n'est pas touchée, laissant une lumière de passage suffisante pour la vie courante, mais handicapante en cas d'effort physique. En effet, la diminution de la lumière de passage, cumulée à une rigidité accrue, gêne la bonne circulation du sang. En temps normal, cette mauvaise circulation ne pose pas de problèmes majeurs, mais lorsque les besoins en oxygène du muscle cardiaque augmentent, l'alimentation de certaines parties du cœur par les artères coronaires peut s'avérer insuffisante. Une sténose est dite significative, c'est-à-dire susceptible d'entraîner une ischémie, si elle réduit de plus de 50% le diamètre de référence ou si elle réduit de plus de 70% la surface de référence (Fig. 4)

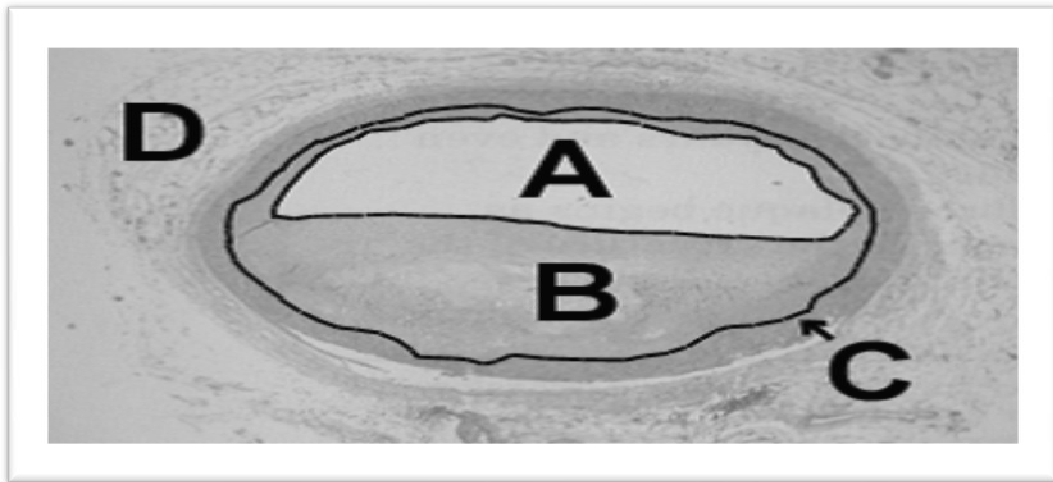


Figure 4. Artère coronaire avec sténose d'environ 60%. [21]

A : Lumière artérielle ;

C : Média ;

B : Tissus fibreux et cellules musculaires lisses ;

D : Adventice.

➤ Analyse descriptive d'une sténose coronaire [19,20]

❖ **Analyse de la forme**

Une sténose coronaire peut être concentrique, excentrée, tubulaire (segment concentrique long) ou complexe (irrégularité importante des bords de la sténose, anfractuosité, ulcération, ou pseudo-anévrisme sacciforme traduisant l'excavation d'une plaque après sa rupture).

Les sténoses sont souvent considérées comme courtes ou longues. Le degré de sévérité d'une sténose est exprimé visuellement par la variation relative de deux diamètres : le diamètre dit de référence situé en amont ou en aval de la sténose (D réf) et le diamètre minimal observé au niveau de la sténose (Dmin). Ce degré de striction relatif est exprimé par la formule : $\text{Sténose\%} = (D_{\text{réf}} - D_{\text{min}}) \times 100 / D_{\text{réf}}$.

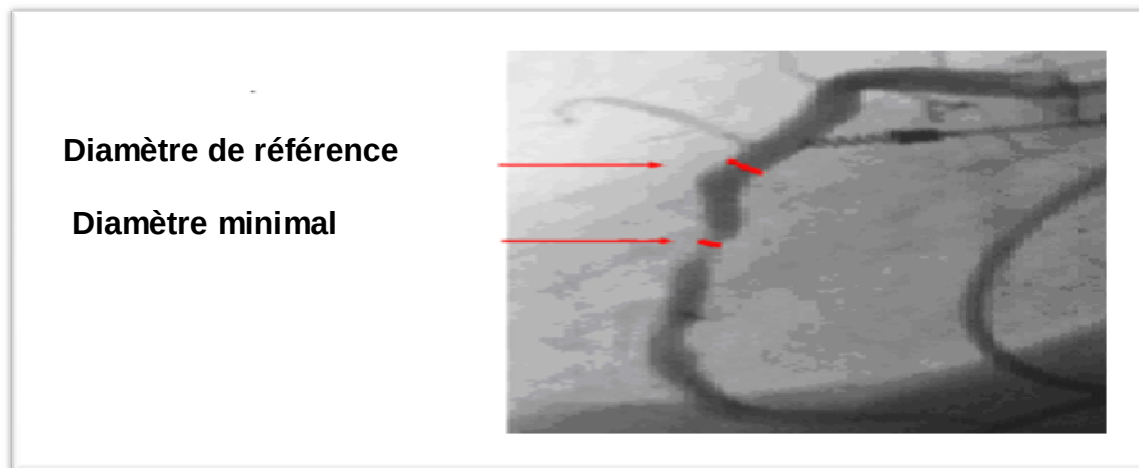
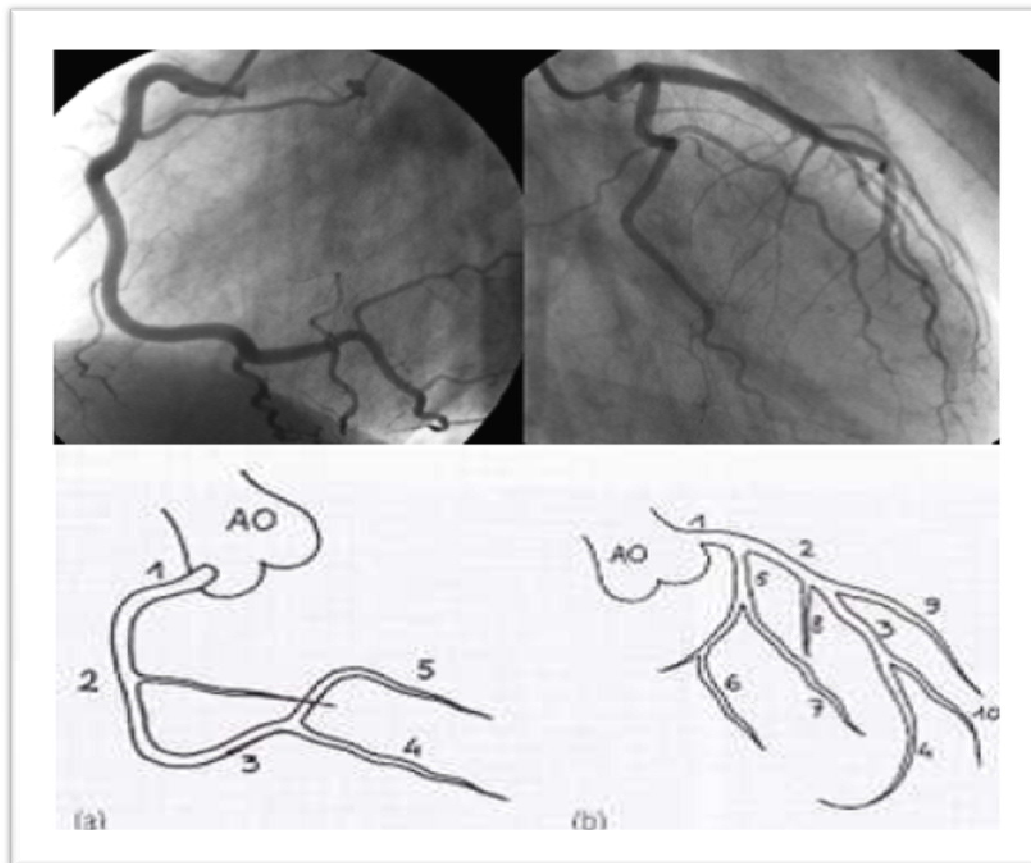


Figure 5. Quantification d'une sténose [19]

❖ Analyse du segment

La topographie de la sténose est caractérisée par rapport aux découpages des réseaux coronaires en segments. (Figure 6)



(a)

(b)

Figure 6. Segmentation des artères coronaires [22]

- a.** Segmentation de l'artère coronaire droite
 - 1 : premier segment,
 - 2 : deuxième segment,
 - 3 : troisième segment,
 - 4 : artère inter ventriculaire postérieure,
 - 5 : artère rétro ventriculaire.
- b.** Segmentation de l'artère coronaire gauche
 - 1 : tronc coronaire gauche,
 - 2 : artère inter ventriculaire antérieure proximale,
 - 3 : artère inter ventriculaire antérieure moyenne,
 - 4 : artère inter ventriculaire antérieure distale,
 - 5 : artère circonflexe,
 - 6 et 7 : artères marginales,
 - 8 : première artère septale,
 - 9 et 10 : artères diagonales.

❖ Analyse du réseau d'aval

Il importe toujours d'associer à la description d'une sténose l'état du réseau d'aval lors de l'injection antérograde ou de l'injection rétrograde en cas d'occlusion ou de subocclusion artérielle.

1.5. Complications coronariennes [17]

Parce que l'angine de poitrine est un symptôme, son diagnostic repose uniquement sur l'interrogatoire. Les autres examens doivent affirmer l'ischémie et en démontrer les causes.

1.5.1. Caractéristiques de la douleur

❖ Douleurs angineuses typiques :

La douleur angineuse, telle qu'Heberden la décrit voilà plus de deux siècles, est à ce point caractéristique que, dans les cas où elle est typique, l'interrogatoire suffit d'emblée à l'identifier. Elle est typiquement rétro sternale, constrictive en barre, avec irradiation ascendante vers la mandibule et le membre supérieur gauche. Elle peut être atypique dans sa localisation et ses irradiations. La douleur peut être reproductible et transitoire. Elle est provoquée par un effort ou un stress créant une augmentation des besoins en oxygène du myocarde dépassant les possibilités du débit coronaire (émotions, digestion, primo-décubitus, froid intense, crise de tachycardie, anémie, altitude, tous facteurs qui devront être recherchés).

❖ Douleurs angineuses atypiques :

Les atypies portent surtout sur le siège de la douleur, qui peut être latéral, mammaire gauche ou postérieur cervical ou dorsal ou extra thoracique, localisé aux membres supérieurs (avec impression de lourdeur douloureuse des bras ou de striction des poignets) ou à l'épigastre. Elles peuvent porter aussi sur sa durée, qui peut se prolonger, dans certains paroxysmes ischémiques, sans qu'il y ait pour autant nécrose myocardique (réciproquement, une douleur brève, volontiers répétée, est parfois le seul signe révélateur de la constitution d'un infarctus du myocarde. La nitrosensibilité n'est ni constante, nombre de paroxysmes ischémiques sont nitrorésistants, notamment chez les coronariens 'vieillis', ni parfaitement spécifique,

certaines spasmes de muscles lisses, en particulier de l'œsophage, étant nitrosensibles.

❖ Angines de poitrine stables et angines de poitrine instables :

La vie de l'angineux connaît des périodes stables, durant des mois, des années, voire pendant plus d'une décennie. Tout au long de l'évolution, où le malade conserve des crises dont les caractères demeurent invariables ou, sous traitement voire sans traitement (40% des angineux bénéficient de rémissions spontanées complètes de leur angor durant deux ans ou plus), il devient asymptomatique (ce qui ne veut pas dire qu'il n'a plus d'ischémie myocardique, car celle-ci peut être silencieuse). Les périodes stables sont précédées ou entrecoupées de phases instables, au cours desquelles la sémiologie angineuse réapparaît ou s'aggrave.

Sous la rubrique des angines instables, on regroupe :

- Des angines de poitrine récemment aggravées déstabilisées, avec apparition de crises de repos chez un sujet qui ne souffrait jusqu'alors que de crises d'effort, ou d'une augmentation de la durée des crises, ou d'une diminution de leur nitosensibilité.
- Des angines de poitrine apparaissant dans les suites immédiates de la constitution d'un infarctus du myocarde.

Par nombre de ses aspects, anatomopathologiques (rôle de la fissuration ou de la rupture de la plaque d'athérome coronaire) et physiopathologiques (importance, à l'origine de l'angine instable, des phénomènes d'agrégation plaquettaire et de thrombose), l'angine instable se rapproche de l'infarctus du myocarde, dont elle peut être le prélude. Les conditions de sa prise en charge thérapeutique sont également proches de celles de l'infarctus du myocarde.

❖ Angine de poitrine de Prinzmetal :

La crise d'angine de poitrine due au spasme coronaire réalise un véritable modèle d'ischémie myocardique sévère et brève. Les troubles rythmiques et conductifs y sont souvent observés. Extrasystoles ventriculaires fréquentes, lambeaux de tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, sont fréquemment enregistrées chez les malades surveillés par télémétrie pour angine de Prinzmetal.

Un bloc atrioventriculaire paroxystique est parfois enregistré, conséquence le plus souvent d'un spasme de la coronaire droite. Arythmies et troubles de conduction s'enregistrent non seulement à l'occasion des crises angineuses, mais aussi lors de paroxysmes d'ischémie myocardique indolore. Comme l'ischémie qui les engendre, les troubles du rythme et de la conduction de l'angine de poitrine vasospastique sont de durée brève et cèdent souvent spontanément.

1.5.2. Signes d'accompagnement

Il est important d'élargir l'interrogatoire à la recherche de signes d'accompagnement. En effet, la douleur peut être isolée ou s'intégrer dans le tableau clinique avec d'autres signes fonctionnels ou généraux qui peuvent aider à l'orientation diagnostique. Il peut s'agir :

- ❖ D'un syndrome grippal, d'une fièvre avec altération de l'état général ;
- ❖ De sueurs, de pâleur ;
- ❖ D'une dyspnée ;
- ❖ De palpitations ;
- ❖ D'épisodes d'hémoptysie, de toux ;
- ❖ De nausées, de vomissements.

1.5.3. Les facteurs de risque cardiovasculaires

Il est utile, dans un contexte de douleur thoracique, de faire préciser les facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme actif, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, sédentarité, surpoids, histoire familiale de maladie coronaire). En pratique, un risque cardiovasculaire élevé rend d'autant plus probable une origine ischémique de la douleur (angine de poitrine, infarctus).

1.5.4. Antécédents

Les antécédents pathologiques (cardiovasculaires et autres) peuvent aussi permettre une orientation diagnostique. Par exemple, une douleur thoracique survenant chez un patient qui est déjà connu comme coronarien a une forte probabilité d'être associée à une réévolution. On doit s'informer aussi systématiquement des thérapeutiques en cours.

*Diagnostic et place
actuelle du cathétérisme
cardiaque*

2. Diagnostic et place actuelle du cathétérisme cardiaque

2.1. Définitions :

Le terme de cathétérisme cardiaque désigne l'ensemble des techniques au cours desquelles un cathéter est introduit par voie artérielle ou veineuse et mené jusqu'aux cavités cardiaques (pour y mesurer les pressions qui y règnent et/ou y prélever des échantillons sanguins sur lesquels seront mesurées les concentrations en oxygène).

La coronarographie est l'examen au cours duquel on filme l'injection sélective de produit de contraste dans les artères coronaires. [18]

2.2. Objectif :

La coronarographie est l'examen de référence de réalisation courante, qui permet de confirmer l'existence de lésions sténosantes des artères coronaires chez le sujet vivant. Simple « luminographie » artérielle, elle a ses limites que tentent de combler les nouvelles méthodes percutanées d'exploration endocoronaire : échographie, Doppler coronaire. [18]

2.3. Indications de la coronarographie [19,20]

La coronarographie n'a pas pour objet d'affirmer une ischémie myocardique dont le diagnostic repose sur l'examen clinique, l'électrocardiogramme et les tests fonctionnels. Cet examen a pour but premier d'objectiver des sténoses coronaires susceptibles de bénéficier d'un geste de revascularisation. Elle est indiquée dans les situations cliniques où l'efficacité d'une revascularisation myocardique est prouvée. Ces indications sont à rapprocher des indications cliniques de la revascularisation.

- Angor d'effort chronique stable,
- Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST,
- Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST,
- Infarctus du myocarde non revascularisé,
- Patients asymptomatiques à haut risque cardiovasculaire.

*Impact des stratégies
thérapeutiques de la
sténose coronaire*

3. Impact des stratégies thérapeutiques de la sténose coronaire

[23]

La stratégie thérapeutique est basée sur les résultats de la coronarographie. Selon que les dépôts intracoronaires compromettent ou non le flux sanguin, le traitement comporte des modifications du style de vie pour réduire les facteurs de risques et des médicaments, ou bien peut nécessiter des méthodes de revascularisation pour rétablir le flux sanguin dans les artères : l'angioplastie coronaire et l'implantation de stents, ou la chirurgie de pontage coronaire.

Le traitement de l'angor stable associe, selon l'acronyme « BASIC », les bêtabloquants, les antiagrégants plaquettaires, les statines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et le contrôle des facteurs de risque.

Il comporte actuellement des traitements réduisant les événements cardiovasculaires graves et la mortalité :

- bêtabloquants dans le post-infarctus,
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- antiagrégants plaquettaires :
 - acide acétylsalicylique,
 - ou association acide acétylsalicylique – clopidogrel,
 - ou association acide acétylsalicylique – prasugrel ;
- statines.

Il comporte également des traitements réduisant les symptômes de l'angor :

- trinitrine,
- inhibiteurs calciques ou dérivés nitrés à libération prolongée, notamment en cas de contre-indication aux bêtabloquants ou en cas d'inefficacité de ces derniers,
- autres anti-angineux dont les indications ont été validées par une autorisation de mise sur le marché.

Le tableau suivant présente des exemples des médicaments anti-angineux commercialisés au Maroc (Tableau 1).

Tableau 1 : quelques médicaments anti-angineux commercialisés au Maroc.

[61]

Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Dosage	Forme	Prix
-Statines : Simvastatine	ZOCOR®	20 mg	Comprimé	260.00 Dh
Pravastatine	ELISOR ®	20 mg	Comprimé	414.90 Dh
-Antiagrégants plaquettaires : Acide acétylsalicylique	CARDIOASPIRINE ®	100 mg	Comprimé	35.00 Dh
Clopidogrel	PLAVIX®	75 mg	Comprimé	395.00 Dh
-Bêta bloquants : Propranolol	AVLOCARDYL LP®	160 mg	Gélule LP	93,20 Dh
Acébutolol	SECTRAL®	200 mg	Comprimé	37,80 Dh
-Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : Captopril	LOPRIL®	50 mg	Comprimé	213.00 Dh
Enalapril	RENITEC ®	20 mg	Comprimé	160.00 Dh
-Dérivé nitré : Trinitrine	NITRODERM TTS®	10 mg	Patch transdermique	99,80 Dh
- Inhibiteurs calciques : Diltiazem	DILRENE LP®	300 mg	Gélule	139,20 Dh
- Autres : Molsidomine	CORVASAL®	2 mg	Comprimé	53.30 Dh



4. Angioplastie coronaire

4.1. Objectif [17]

L'angioplastie coronaire percutanée transluminale est une technique de revascularisation comme la chirurgie de pontage aorto-coronaire permettant de rétablir un flux normal dans les artères coronaires rétrécies par des lésions athéroscléreuses. L'angioplastie coronarienne est percutanée puisqu'il s'agit d'une ponction percutanée d'une voie artérielle (la plus souvent fémorale). Elle est dite aussi transluminale car elle exige une navigation intra-artérielle de différents cathéters et micro-outils. Développée à la suite de la première tentative réalisée par Gruntzig en 1977, son essor a été remarquable, à l'origine d'une amélioration fonctionnelle significative des patients coronariens.

Les résultats des études qui comparent l'angioplastie au traitement pharmacologique convergent quant à l'amélioration de l'angor et à la réduction de l'ischémie myocardique, obtenues le plus souvent et de façon plus marquée par l'angioplastie. De plus avec l'introduction des stents actifs qui, en réduisant le taux de réinterventions à moins de 10%, améliorent encore le résultat à long terme sur les symptômes. Le recours à l'angioplastie dans la maladie coronaire stable est donc justifié dès qu'une aggravation clinique apparaît.

4.2. Indications [19,24,25]

L'indication d'angioplastie est indiscutable pour des patients en angor stable invalidant, réfractaire au traitement médical, ou en angor instable, avec ou sans sus-décalage du segment ST sur l'électrocardiogramme. L'angioplastie est plus discutable pour des patients paucisymptomatiques ou qui présentent une ischémie silencieuse.

L'importance du territoire ischémique joue alors un rôle décisionnel important.

L'indication d'angioplastie est aussi discutée dans le cas de patients « tritronculaires ». Il y a peu de problèmes techniques et l'utilisation des stents actifs a considérablement amélioré les résultats cliniques.

Dans le cadre de l'urgence, l'angioplastie coronaire est une technique de choix pour les infarctus du myocarde en phase aiguë, compliqués ou non d'un choc cardiogénique. Elle est aussi indiquée lors des échecs de thrombolyse coronaire avec récurrence ischémique secondaire. Les contre-indications aux thrombolytiques à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde sont aussi des indications classiques.

L'angioplastie primaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde est techniquement réalisable, et le taux de succès primaire est d'environ 85%.

L'angioplastie s'effectue sous anesthésie locale après un abord artériel percutané fémoral ou radial. Après franchissement de la sténose par un guide souple, elle consiste soit à prédilater la lésion par un ballonnet qui coulisse sur le guide, geste complété par l'implantation d'un stent, soit à implanter le stent directement.

4.3. Angioplastie par dilatation au ballon [26]

Un ballon de diamètre adapté à la taille du coronaire est monté via des sondes sur un guide métallique sous contrôle radiologique jusqu'à la lésion. Une inflation du ballon va permettre d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi d'ouvrir la lumière du vaisseau.

Cette intervention doit améliorer et faire disparaître les symptômes. (figure7)

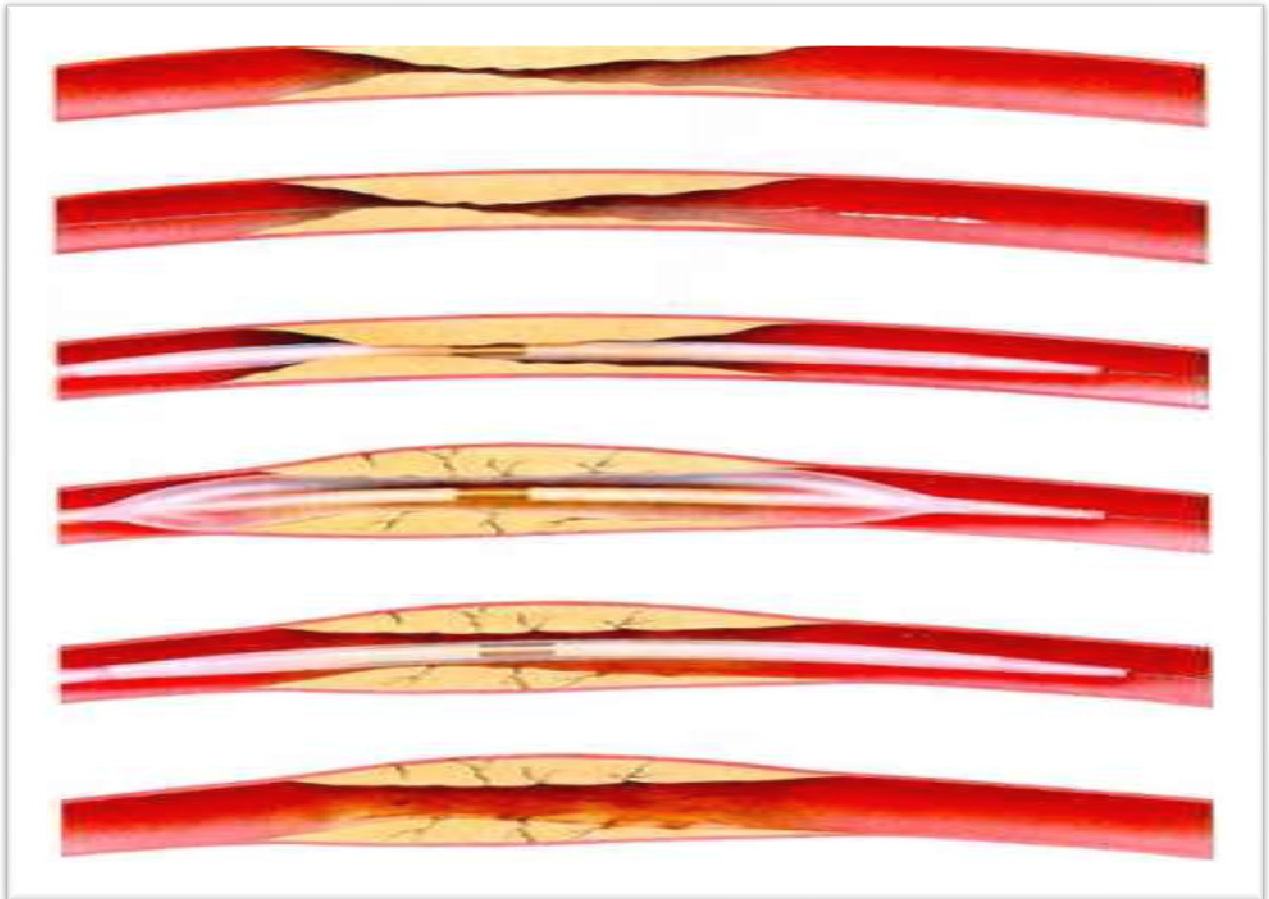


Figure 7. Les différentes étapes d'une angioplastie coronaire au ballonnet [27]

L'effet exercé sur la plaque par le ballonnet est triple :

- écrasement de la plaque d'athérome par la pression exercée par le ballonnet,
- refoulement de la plaque,
- étirement de la paroi artérielle (une artère est dite compliant, élastique et peut être élargie entre 10 et 15 % par rapport à sa taille initiale).

L'inflation d'un ballonnet crée une rupture de l'intima, une dissection de la média et enfin une distension de l'adventice.

Avec l'angioplastie coronaire au ballon seul, il y a dans un pourcentage non négligeable de cas, une resténose dite précoce liée aux forces de rappel élastique de la paroi artérielle. [28]

4.4. La mise en place d'un stent [26,28,29]

L'implantation d'un stent peut se faire de deux manières :

- soit après angioplastie au ballonnet, le stent est donc sertis sur un ballonnet dont le gonflement permet le déploiement de l'endoprothèse. (figure 8)

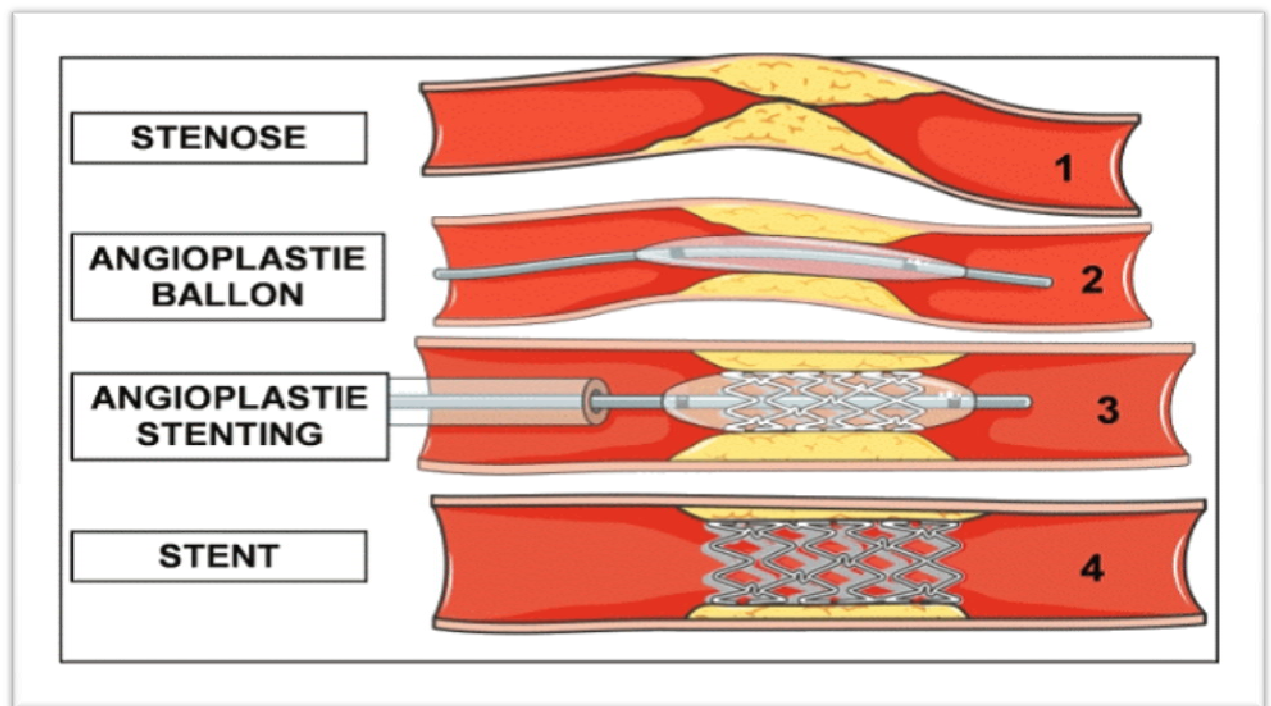


Figure 8. Angioplastie par ballonnet et la mise en place de stent [30]

Il reste collé à la paroi interne de l'artère coronaire réduisant ainsi le risque d'une resténose. Une réaction inflammatoire ou une hyperplasie au niveau de l'artère peuvent être engendrées par la présence du stent, considéré comme un corps étranger par l'organisme. Afin d'éviter ces troubles, des stents à élution permettant l'administration d'agents actifs (stents actifs) peuvent être utilisés.

- soit par stenting direct :

Dans ce cas, il n'y a pas d'angioplastie au ballon au préalable, le cardiologue implante directement le stent en regard de la zone rétrécie. Ces stents sont auto-expansifs et le déploiement se fait automatiquement lors du retrait d'une gaine protectrice.



5. Les Stents (endoprothèses coronaires)

5.1. Généralités [31]

Depuis la première intervention coronarienne percutanée qui a été réalisée à San Francisco en 1977, la cardiologie interventionnelle a effectué des progrès remarquables.

Initialement, l'angioplastie coronarienne transluminale percutanée impliquait l'introduction d'une sonde à ballonnet dans une artère coronaire sténosée, le gonflement du ballonnet pour écraser la plaque d'athérome, puis le dégonflement du ballonnet et le retrait de la sonde. Un pontage aorto-coronarien imminent était nécessaire dans 14 % des cas, alors que le succès de l'angioplastie coronarienne transluminale percutanée n'était que légèrement supérieur à 60 % à ses débuts. La dilatation du ballonnet peut être considérée comme un traumatisme chirurgical, étant donné qu'elle entraîne l'altération de la plaque d'athérome, l'exposition de l'endothélium, une accumulation de plaquettes et de fibrine, un recul élastique et une constriction artérielle après la lésion du vaisseau (remodelage négatif). Ces mécanismes expliquent les deux principales limites de l'angioplastie coronarienne transluminale percutanée : l'occlusion aiguë du vaisseau et la resténose. Dans 6 à 8 % des cas, l'occlusion aiguë du vaisseau survient dans un délai de 24 heures après l'intervention, ce qui expose le patient à un infarctus du myocarde aigu, à un pontage aorto-coronarien imminent et à la mort. En revanche, la resténose survient habituellement au cours des 6 premiers mois après l'intervention. La réponse inflammatoire produite par la lésion initiale contrôlée entraîne l'activation des fibroblastes et la formation de tissu cicatriciel. La contraction potentielle de ce tissu cicatriciel peut créer un remodelage négatif et une resténose. La resténose est définie comme une réduction post-intervention du diamètre de la lumière vasculaire supérieure à 50 %. La réponse à ce problème a été trouvée avec l'utilisation de stents.

5.2. Définition du stent [26,28]

Un stent est un minuscule tube expansible en acier inoxydable ou en alliage de cobalt. Il est utilisé pour rétablir la circulation sanguine en cas d'insuffisance coronarienne.

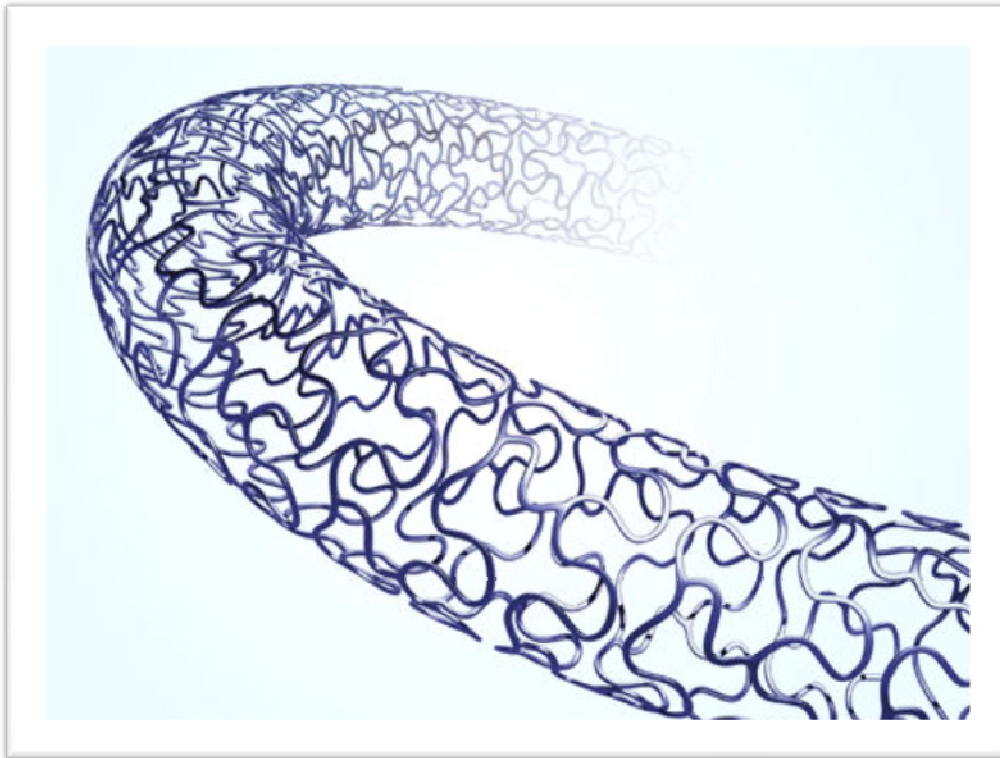


Figure 9. Aspect du stent ou endoprothèse coronaire [62]

Initialement réservés au traitement des dissections artérielles occlusives, les stents sont devenus l'outil incontournable de l'angioplasticien, en agissant comme tuteur de la paroi artérielle. Ils réduisent de façon significative le recul élastique de la paroi artérielle rencontré dans 30% des cas à six mois de l'angioplastie coronaire. Le taux de stenting avoisinant souvent 70% voire plus, dans la plupart des centres Français. Ce succès est surtout lié à leur aptitude à réduire le taux de resténose et à l'usage combiné d'antiagrégants plaquettaires qui a permis de limiter les taux de thrombose aiguë de stent.

5.3. Types de stent [35]

On distingue deux types de stents : les stents nus et les stents actifs.

Stents nus :

Les premiers stents intra-coronariens humains implantés après une l'angioplastie coronarienne transluminale percutanée ont été utilisés en 1986, à Toulouse et à Lausanne, comme soutien mécanique pour compenser le recul élastique survenant lors d'une angioplastie coronarienne transluminale percutanée, comme le montre la figure 10.

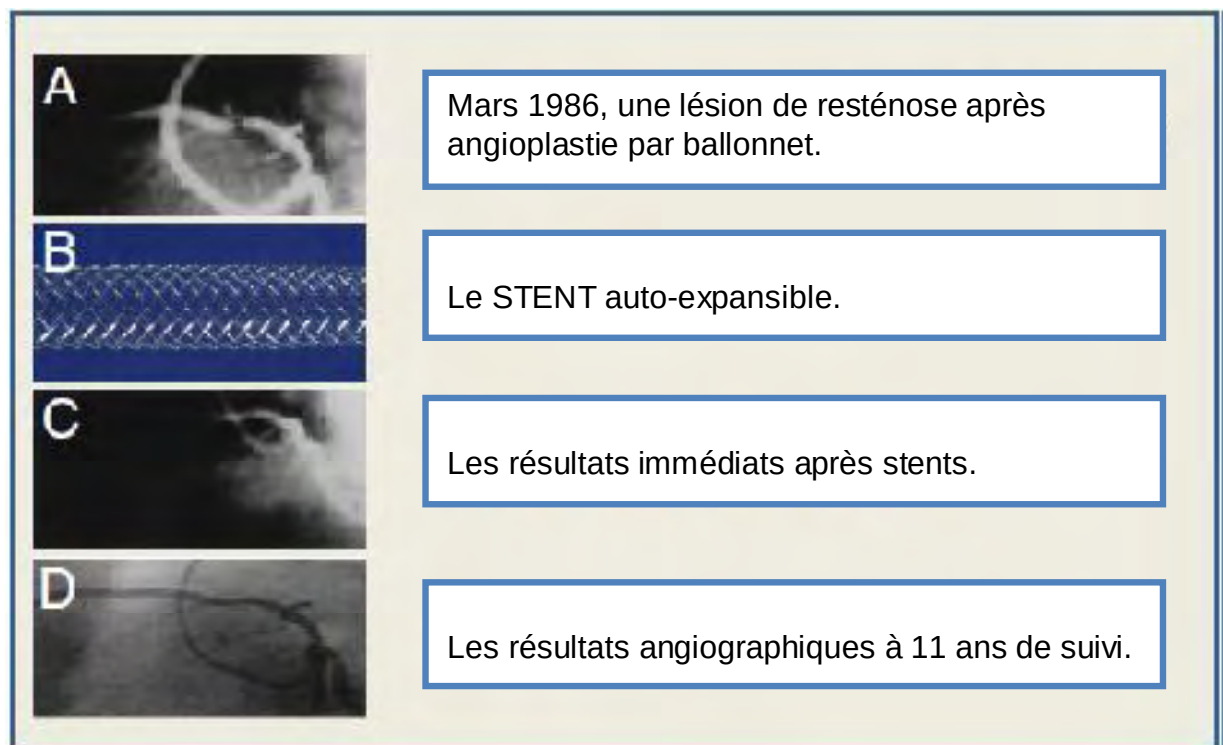


Figure 10. Première implantation d'endoprothèse coronaire humaine, Mars 1986.[36]

En 1993, les stents intra-coronariens ont été introduits aux Etats-Unis pour traiter l'occlusion aiguë et imminente d'un vaisseau à la suite d'une angioplastie coronarienne transluminale percutanée. La confirmation de l'amélioration significative des résultats cliniques dans des études randomisées et contrôlées a eu pour

conséquence l'acceptation de ces stents comme la méthode de soins de référence et ceux-ci ont été également approuvés pour un usage électif aux Etats-Unis.

Dans la même année les études STRESS (STent REstenosis Study) et BENESTENT (Belgian Netherlands study STENT) montrent l'efficacité du stent dans la resténose lorsque cette technique est comparée à l'angioplastie au ballonnet.

- Dans STRESS, le taux de resténose passe de 42 à 32%
- Dans BENESTENT, le taux de resténose passe de 32 à 22%

Plusieurs années après, 84,2 % de toutes les interventions consistaient en l'implantation de stents, mais les taux de thrombose aiguë (< 24 heures) et subaiguë (24 heures à 30 jours) intra-stent de 16 à 24 % ont nécessité un traitement anticoagulant intensif. Chez 90 % des patients, la thrombose intra-stent se manifeste par un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et 20 % d'entre eux décèdent. Deux pratiques ont contribué à réduire l'incidence élevée de la thrombose des stents nus:

- L'utilisation d'une échographie intravasculaire pour localiser précisément la lésion et d'un ballonnet haute pression pour améliorer le déploiement du stent contre la paroi vasculaire.
- L'instauration d'une bithérapie antiplaquettaire au clopidogrel et à l'acide acétylsalicylique comme nouvelle norme de traitement. Les thiénopyridines (clopidogrel, ticlopidine) et l'acide acétylsalicylique inhibent l'activation et l'agrégation plaquettaires par différents mécanismes.

Une bithérapie anticoagulante par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique d'une durée supérieure à 30 jours après une intervention coronarienne percutanée s'est avérée réduire le risque combiné de décès, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral de 26,9 % à 1 an par opposition à l'acide acétylsalicylique seul. Le traitement anticoagulant actuel utilisé dans l'implantation de stent nu consiste en une dose initiale de 300 à 600 mg de clopidogrel et de 325 mg d'acide acétylsalicylique plusieurs heures avant l'intervention.

Puis, de l'acide acétylsalicylique à une dose de 75 à 325 mg et du Clopidogrel à une dose de 75 mg sont administrés quotidiennement pendant 4 à 6 semaines pour permettre l'endothélialisation des stents. Les patients reçoivent une prophylaxie à vie par l'acide acétylsalicylique.

Malgré les améliorations majeures liées aux stents nus, ils sont encore associés à un taux de sténose de 20 à 25 % survenant dans un délai de 6 semaines après l'implantation.

Les lésions complexes et certaines comorbidités augmentent ce taux à environ 80 %.

Le taux de resténose atteint un pic à 3 mois, puis il atteint un plateau entre 3 à 6 mois, mais la resténose peut persister au-delà d'un an après l'implantation du stent. Chez les patients présentant une resténose intra-stent, 35 % souffriront d'un syndrome coronarien aigu nécessitant une intervention dans 12 à 20 % des cas.

Stents actifs :

En mars 2000 il y a eu l'implantation à Sao Paulo par le Dr Eduardo Souza du premier stent enrobé d'une substance anti-proliférative dit "stent actif".

Les stents actifs ont été créés afin de prévenir l'hyperplasie néointimale (hyper prolifération médiale) et la resténose. Les stents actifs sont des stents enduit d'une substance antiproliférative, le plus souvent : le sirolimus ou le paclitaxel qui prévient la migration et la prolifération des cellules musculaire lisses vasculaires.

L'utilisation de stents imprégnés de médicament permet d'envisager la résolution du problème de resténose (tableau 2).

Tableau 2. Types d'actions thérapeutiques vis-à-vis de la resténose [37]

Anti-inflammatoire Immuno- modulateur	Anti-migration	Antiprolifératif	Facilité cicatrisation et réendothélialisation
-Sirolimus -Tacrolimus -Zotarolimus (ABT578) -Everolimus -Dexamethasone -Methyl- prednisolone -Cyclosporine -Interferon -Tranilast	-Halofuginon -Batimastat -Marimastat	-Sirolimus -Tacrolimus -Zotarolimus(ABT578) -Everolimus -Paclitaxel -Actinomycine -Methothrexate -Vincristine -Mitomycine -Angiopeptine -Taxol,QP2 -Statines	-Oestradiol - Statine

Actuellement il existe plus de trente-cinq marques de stents actifs, donc de très nombreux modèles avec des caractéristiques particulières. Le tableau suivant présente quelques exemples de stents actifs commercialisés au Maroc. (Tableau 3)

Tableau 3. Principaux stents actifs commercialisés au Maroc [37]

	TAXUS	CYPHER	ENDEAVOR	XIENCE
Laboratoire	BOSTON SCIENTIFIC	CORDIS	MEDTRONIC	ABBOT BOSTON
Matériau	Acier 316L	Acier 316L	Alliage de cobalt	Alliage de chrome-cobalt
Principe actif	Paclitaxel	Sirolimus	Zotarolimus	Everolimus
Polymère contrôlant la libération	Polymère synthétique	Polymère synthétique	Polymère physiologique	Polymère synthétique

5.4. Comparaison entre stents nus et stents actifs

En comparaison avec les stents nus, les stents actifs réduisent efficacement l'hyperplasie néointimale après implantation d'un stent par la libération de substances antiprolifératives. De nombreuses études randomisées et des méta-analyses ont prouvé que, en comparaison aux stents nus, les stents actifs conduisent à une réduction de la resténose et du besoin de revascularisation (diminution du risque relatif de 50–70%). En conséquence, seule une dizaine de patients doivent être traités pour éviter une procédure de revascularisation. La première revue systématique de 11 études incluant un total de 5103 patients et une période de suivi jusqu'à une année a montré une réduction de la resténose de 29,3% à 8,9% en faveur du stent actif libérant le Sirolimus et de 16,7% à 8,7% en faveur du stent actif libérant le Paclitaxel en comparaison au stent nu identique respectif. La réduction de la resténose était accompagnée d'une diminution significative de réintervention de revascularisation (stent actif au Sirolimus vs stent nu: 3,5% vs 18,5%; stent actif au Paclitaxel vs stent nu: 3,3% vs 12,2%). Ce bénéfice a été confirmé dans les études plus récentes jusqu'à cinq ans de suivi clinique. De ce fait, le taux de nouvelles revascularisations a diminué à 7,8% pour le stent actif libérant le Sirolimus par rapport à 23,6% pour le stent nu, et à 10,1% pour le stent actif au Paclitaxel par rapport à 20,0% pour les stents nus. Des résultats semblables démontrant un abaissement considérable et durable du besoin de nouvelles procédures de revascularisation ont été observés dans la plus grosse méta-analyse actuellement disponible, incluant 18023 patients issus des 38 études randomisées publiées jusqu'ici. Ainsi, et en comparaison avec le stent nu respectivement identique, la nécessité de nouvelles procédures de revascularisation peut être réduite de 70% pour le stent actif libérant le Sirolimus et de 58% pour le stent actif libérant le Paclitaxel (figure11).

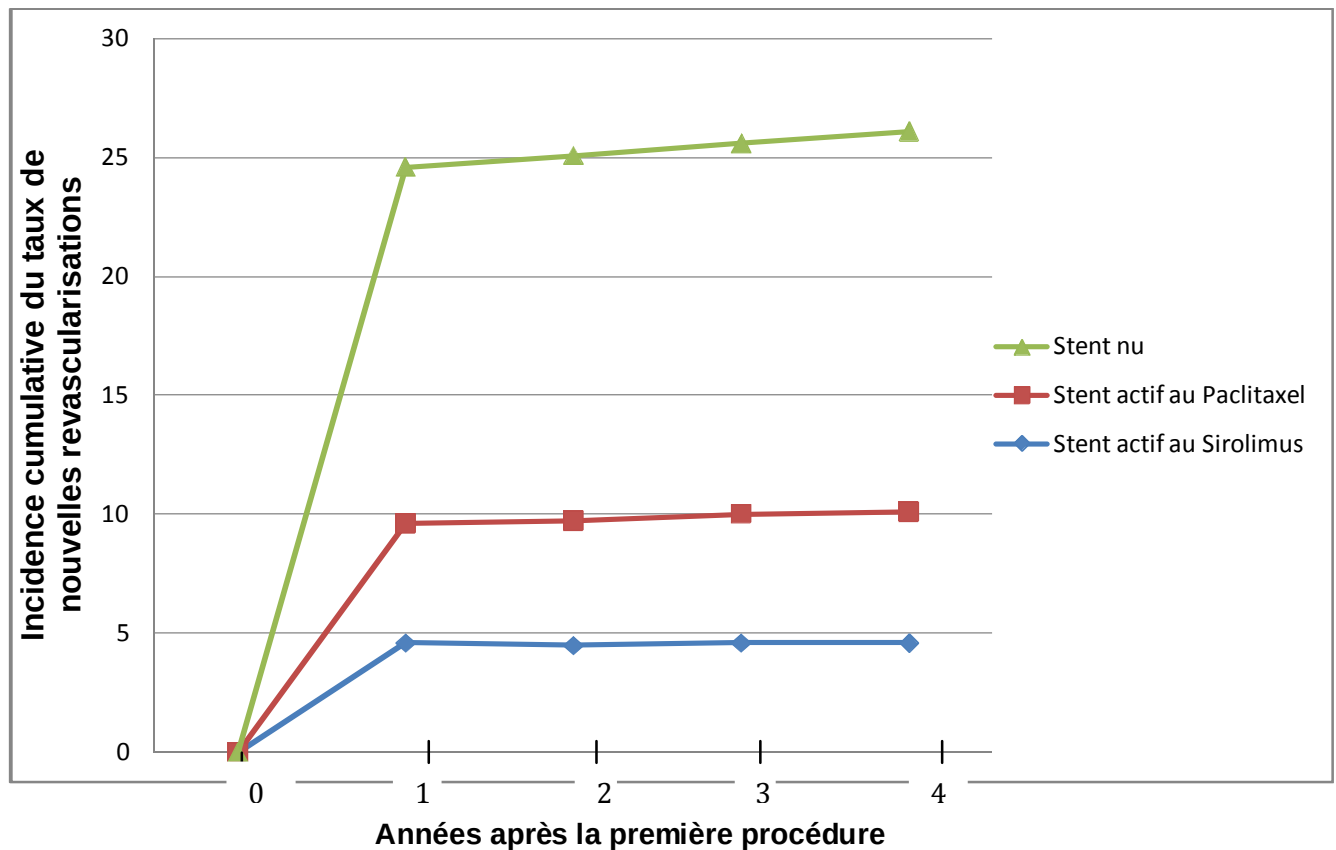


Figure 11. Réduction des nouvelles interventions de revascularisation sur une durée de quatre ans par les stents actifs libérant le Sirolimus ou le Paclitaxel, en comparaison avec les stents nus. [38]

Toutes les analyses à long terme indiquent en outre que, bien que la réduction de la resténose et des nouvelles revascularisations soit maximale pendant la première année, l'efficacité perdure jusqu'à cinq ans sans perte de l'effet bénéfique. Le bénéfice prouvé de la prévention de nouvelles interventions de revascularisation est de grande importance, puisqu'une intervention coronarienne percutanée est effectuée chaque année chez plus de 4 millions de patients dans le monde. Alors qu'une nouvelle intervention de revascularisation est nécessaire chez environ 15% des patients avec les stents nus, cela peut être réduit à environ 5% avec les stents actifs de première génération. De ce fait, 400000 nouvelles interventions peuvent être évitées chaque année dans le monde entier. Cela conduit clairement à une

diminution importante des hospitalisations liées à de nouvelles revascularisations et de ce fait à une économie des coûts engendrés, et une diminution des complications associées.

Dans une étude randomisée comparant le stent actif libérant le Paclitaxel au stent nu et incluant 3445 patients, il a été démontré que 290 (16,8%) patients avec le stent nu et 135 (7,9%) patients avec le stent actif libérant le Paclitaxel ont subi une nouvelle revascularisation pour resténose, ce qui était associé à 11 complications péri-procédurales ischémiques (0,6%) (décès ou infarctus) chez les patients avec le stent nu mais à seulement 4 (0,2%) complications péri-procédurales ischémiques chez les patients avec le stent actif libérant le Paclitaxel. En résumé, l'utilisation de stents actifs est incontestablement avantageuse et a été confirmée par la FDA (Food and Drug Administration).

Les résultats de mortalité et de taux d'infarctus du myocarde issus d'études randomisées et des méta-analyses comparant les stents actifs aux stents nus sont importants. Dans une méta-analyse des données individuelles, regroupant 14 études et 4958 patients, et dans lesquelles le stent actif libérant le Sirolimus était comparé à un stent identique nu, il n'y avait pas de différence quant à la mortalité (Sirolimus: 6,0% vs stent nu: 5,9) et le taux combiné de décès ou d'infarctus du myocarde (Sirolimus: 9,7% vs stent nu: 10,2%), et cela jusqu'à cinq ans (tableau 4). Une analyse stratifiée en fonction de la présence de diabète a été aussi effectuée. Cela ne montrait pas non plus de différence de mortalité significative.

Tableau 4. Taux de mortalité et d'infarctus du myocarde pendant le suivi à long terme jusqu'à cinq ans après implantation de stents actifs médicamenteux (sirolimus ou paclitaxel) ou nus. [38]

Critère d'évaluation	Sirolimus n=2486	Stent nu n=2472	p	Paclitaxel n=1755	Stent nu n=1758	p
Décès	6,0%	5,9%	0,80	6,1%	6,6%	0,68
Décès ou infarctus du myocarde	9,7%	10,2%	0,97	12,4%	11,8%	0,79

En résumé, le profil de sécurité des stents actifs de première génération est similaire aux stents nus.

En comparant les stents actifs de première génération aux stents nus, Il n'y a pas de différence de risque de thromboses de stent précoce et tardive. L'incidence de thrombose de stent très tardive (> 1 année) semble être légèrement plus élevée avec les stents actifs de première génération qu'avec les stents nus. Ce risque légèrement accru de thrombose de stent très tardive des stents actifs est compensé par leur effet prépondérant de réduction de nouvelles interventions de revascularisation et, de ce fait, de prévention des risques qui y sont associés. [38]



6. Les stents actifs

6.1. Les caractéristiques des stents actifs [31,32,51,52]

Les stents sont des dispositifs médicaux de classe III imposant au fabricant de fournir des résultats d'essais cliniques afin d'obtenir le marquage CE (conformité européenne) permettant la commercialisation.

Chaque modèle de stent possède des caractéristiques mécaniques propres. Schématiquement, 2 grandes familles de stents peuvent être considérées : les stents à cellules fermées et ceux à cellules ouvertes (stents à structure de lien hélicoïdale).

Le déploiement optimal d'un stent à un diamètre donné est dépendant de 3 éléments interdépendants : le ballon, le stent et la paroi artérielle athérosclérotique. L'implantation optimale d'un stent doit s'exprimer par le rapport entre le diamètre de la lumière artérielle (jugé comme référence) et le diamètre du stent implanté. Ce rapport stent/artère est donc l'objectif principal variant de 1 : 1,0 à 1 : 1,1.

❖ Le design et la nature du stent jouent un rôle fondamental:

- pour la facilité de son implantation,
- pour sa radio-opacité,
- pour son efficacité mécanique d'étayage artériel,
- pour la réduction de la prolifération néointimale.

❖ Un stent actif doit jouer un rôle fondamental:

- pour la réduction de la prolifération néointimale,
- sans créer des réactions adverses pariétales,
- sans rompre la thromborésistance artérielle.

- Caractéristiques physiques des stents

• Diamètre et longueur :

La diversité et la complexité des lésions imposent aux cliniciens de disposer d'une large gamme d'endoprothèses coronaires en termes de longueur et de diamètre. Les dimensions du stent à implanter étant déterminées en temps réel lors de la coronarographie, le service de cardiologie interventionnelle doit disposer d'un stock important d'endoprothèses, généralement en dépôt. Le diamètre d'un stent coronaire déplié se situe entre 2 et 5 mm. Il variera in situ en fonction de la compliance propre à chaque dispositif. Il dépendra directement du calibre originel de l'artère coronaire lésée. Les vaisseaux coronaires dits « de petit calibre » sont généralement considérés comme ayant un diamètre compris entre 2 et 2,75 mm. On compte 2,75 à 3,5 mm pour les coronaires de calibre « moyen » et 3,5 à 5 mm pour les coronaires de « gros » calibre. La longueur du stent utilisé variera, elle, en fonction de l'étendue de la lésion à dilater.

• Dessin du maillage, flexibilité et force radiale :

Le dessin des cellules est très variable selon le fournisseur et va conditionner la capacité d'expansion de la prothèse. La capacité de la prothèse à bien étayer la paroi vasculaire est une qualité primordiale mais elle doit conserver une bonne flexibilité afin de limiter le traumatisme imposé au vaisseau. Le maillage des stents actuels est obtenu par découpe au laser, ce qui permet d'obtenir un dessin fin, moins thrombogène et limitant le risque de réaction inflammatoire. Par ailleurs, le dessin de la prothèse doit permettre une force radiale suffisante pour limiter au maximum le recul élastique du stent.

6.2. Indications et contre- indications des stents actifs

6.2.1. Indications :

Les indications des stents actifs selon le consensus d'expert de la Société française de cardiologie sont :

- les patients diabétiques ;

- les lésions longues de plus de 15 mm ;
- les lésions siégeant sur un petit vaisseau de moins de 3 mm de diamètre ;
- le traitement de la resténose d'une endoprothèse nue ;
- le traitement des occlusions coronaires chroniques et des sténoses du tronc commun gauche non protégé.

Pour les stents au Sirolimus et Paclitaxel s'ajoute l'indication de resténose survenant sur un stent nu à l'exclusion de la resténose intra-stent actif. S'ajoute également pour les stents au Paclitaxel l'indication d'occlusion coronaire totale chronique dont l'ancienneté présumée est supérieure à un an. [34,39]

❖ **Lésions de l'artère interventriculaire antérieure proximale :**

Du fait de l'importance du territoire considéré, l'artère interventriculaire antérieure proximale a été (avec les lésions longues, les petites artères et le diabète), parmi les premières indications validées en France. L'analyse du sous-groupe artère interventriculaire antérieure proximale dans les études avec les stents Cypher® et Taxus® montre une réduction significative du taux de réintervention et d'événement majeur de l'ordre de 70 %.

❖ **Lésions longues :**

La longueur de la lésion, la longueur du stent et le nombre de stents utilisés pour traiter une lésion complexe sont d'autant de facteurs prédictifs de resténose. Ce type de lésion est donc rapidement devenu une indication validée. De nombreuses études et registres ont confirmé le bénéfice indiscutable du stent actif dans cette indication avec une réduction du risque de resténose et de ré intervention de l'ordre de 70 %. Ainsi, le registre multicentrique LONG-DES a comparé 637 patients avec des lésions de plus de 40 mm répartis en 3 groupes : stents Cypher®, Taxus® et nu. A 6 mois, le taux de revascularisation du vaisseau cible était de 2,7 %, 5,4 % et 18,6% respectivement. Dans les études avec les stents TAXUS, le taux de réintervention était diminué de 83 %.

❖ Petites artères :

La revascularisation des petites artères reste un problème et pour la chirurgie (difficultés techniques) comme pour l'angioplastie (haut risque de resténose). La nécessité de revasculariser une petite artère est souvent discutée chez les femmes, les diabétiques, les patients âgés et les polyartériels. Toutes les études confirment la réduction du taux de réintervention de l'ordre de 65 à 70 % avec le stent Taxus® et le stent Cypher®. Nous avons encore assez peu de données avec le stent Endeavor®. Pour l'instant, la validation du stent actif sur les petites artères s'est arrêtée au stent de 2,5 mm bien que le stent de 2,25 mm soit disponible.

❖ Lésions pluritronculaires :

Bien qu'il n'y ait pas d'étude randomisée avec le stent nu, le stent actif a été approuvé dans l'atteinte tritronculaire sur les données de ARTS II avec le stent Cypher® qui montrait une large supériorité du stent actif par rapport au stent nu utilisé dans ARTS I. La comparaison des données de ARTS II avec le groupe chirurgical de ARTS I donnait des résultats comparables sur les événements cardiaques majeurs alors que les patients de ARTS II étaient beaucoup plus sévères (plus de diabétiques, plus de lésions, lésions plus longues, un patient sur deux présentait une lésion de bifurcation).

❖ Diabétiques :

Cette indication a été rapidement validée en France, le taux de réintervention dans ce sous groupe étant réduit de l'ordre de 70 % par le stent actif dans les études avec les stents Cypher® et Taxus®. Dans l'étude DIABETES, première étude randomisée avec le Cypher® versus stent nu, on note une diminution significative du taux de réintervention de 31,3 à 7,5 %.

❖ Resténose intra-stent :

Le risque de réintervention après redilatation au ballon est élevé, notamment en cas de resténose diffuse. La brachythérapie a rapidement été abandonnée en France et l'étude Tropical qui comparait stent actif et brachythérapie a montré une

large supériorité du stent actif. Le stent actif dans cette indication a été validé essentiellement sur la base de l'étude ISAR-DESIRE. Cette étude a randomisé 300 patients avec resténose intra-stent en 3 groupes : stent Cypher®, stent Taxus et dilatation au ballon seul. La resténose à 6 mois était respectivement de 14 %, 22 % et 45 % avec un taux de revascularisation de 8 %, 19 % et 33 %. L'utilisation du stent Taxus dans cette indication a reçu l'agrément des autorités quelques mois plus tard. [40]

6.2.2. Indications discutées :

Il reste encore de nombreuses incertitudes sur le bénéfice des stents actifs dans certaines indications particulières, comme les lésions siégeant sur des pontages saphènes dégénérés, les lésions ostiales, l'atteinte du tronc commun coronaire gauche, les lésions complexes de bifurcations nécessitant d'implanter parfois plusieurs stents actifs. De nombreux registres et études randomisées ont été effectués dans ces différents contextes, mais n'ont pas permis de dégager des consensus clairs. [34]

6.2.3. Contre-indications

- ❖ Infarctus du myocarde < 72 heures,
- ❖ Fraction d'éjection du ventricule gauche < 30%,
- ❖ Intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'acier inoxydable, au produit de contraste angiographique,
- ❖ Femmes enceintes,
- ❖ Sténoses du tronc commun de la coronaire gauche non protégé,
- ❖ Calcifications ne pouvant être prédilatées,
- ❖ Thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter. [39]

6.3. Utilisation des stents actifs

6.3.1. Mécanismes d'action des différents stents actifs [40]:

Endoprothèses à libération de sirolimus :

La rapamycine ou sirolimus est un antibiotique de la classe des macrolides produit par *Streptomyces hygroscopicus* découvert sur l'île de Pâques en 1964 initialement développée pour son action immunosuppressive et validée par la FDA pour son action anti-rejet après transplantation rénale. La rapamycine initie, à l'échelle cellulaire, une cascade responsable du blocage du cycle cellulaire en phase G1 et donc du blocage de la prolifération des cellules musculaires lisses. Elle possède, par ailleurs, des propriétés anti-inflammatoires puissantes par inhibition de production de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la resténose. Le stent Cypher® est un stent métallique recouvert d'un polymère permettant la libération progressive du sirolimus en un mois environ.

Endoprothèses à libération de paclitaxel :

Le paclitaxel provient de l'écorce des aiguilles de l'if du Pacifique : le *Taxus brevifolia*, isolé pour la première fois en 1967. Cet agent a été approuvé par la FDA en 1992 comme chimiothérapie anti-cancéreuse. L'étude randomisée TAXUS-I a démontré la supériorité du stent coaté au paclitaxel par rapport au stent nu correspondant sur un suivi de 6 et 12 mois. Par la suite, les études TAXUS IV, V et VI ont confirmé la supériorité du stent au paclitaxel chez des patients et/ou des lésions à haut risque de resténose. [41,42]

Le paclitaxel favorise la transformation, dans le cytoplasme cellulaire, de la tubuline en micro-tubules stables (polymérisation) non fonctionnels, donc inhibe la division cellulaire, la mobilité, la migration, la transduction et la sécrétion cellulaire impliquées dans la resténose. Il limite également l'inflammation. A faible dose, son action est plus sélective sur les cellules musculaires lisses, sans retarder la réendothélialisation. Il est liposoluble et donc rapidement absorbé par la paroi artérielle.

Le stent Taxus®, également approuvé en France par les autorités de santé, est un stent en acier inoxydable recouvert d'un polymère contenant le paclitaxel qui permet de contrôler la diffusion du produit qui se fait sur un temps plus long qu'avec le stent Cypher®.

Endoprothèses à libération de zotarolimus :

Il s'agit d'un analogue synthétique de la rapamycine, initialement évalué dans la polyarthrite rhumatoïde. Cet agent a de puissantes propriétés antiprolifératives par blocage du récepteur TOR (Target of Rapamycine), qui entraîne une inhibition du cycle et de la prolifération cellulaire en phase G1. Bien que la perte tardive (degré de prolifération intinale) soit plus élevée, les données cliniques sur les premières études semblent comparables au sirolimus ou au Taxus® .

Le stent Endeavor® (Medtronic) à été plus récemment approuvé par les autorités de santé. Il s'agit d'un stent en cobalt-chrome recouvert d'un polymère biocompatible (phosphorylcoline) qui contient le zotarolimus sur sa face abluminale. La libération de la drogue est plus rapide que pour le sirolimus. Le stent Zomaxx® à une libération plus lente de zotarolimus.

Endoprothèses à libération d'everolimus :

L'everolimus est un analogue du sirolimus, antibiotique de la classe des macrolides avec une puissante action immunosuppressive et antiproliférative. L'everolimus inhibe, comme le sirolimus, le récepteur TOR et donc la prolifération cellulaire avec une affinité un peu moindre. Il est plus soluble que le sirolimus, plus lipophile et donc plus rapidement absorbé dans la paroi artérielle quand il est stocké près du tissu graisseux. Le stent Champion® (Guidant, programme FUTURE) est un stent en acier, de bas profil 0,0042", recouvert d'un polymère biorésorbable contenant l'everolimus.

Endoprothèses à libération de tacrolimus :

Le tacrolimus est un autre macrolide produit par *Streptomyces tsukubaensis* validé par la FDA dans la prévention du rejet post-greffe hépatique et rénale. Cet agent immunosuppresseur forme un complexe inhibant la calcineurine et la formation d'IL-2 et d'interféron. Le stent Janus® carbostent (Sorin Biomedica) est un stent en acier inoxydable recouvert d'une fine couche de carbone. De petits réservoirs sont sculptés sur la face externe du stent et contiennent le tacrolimus. Le tacrolimus est délivré progressivement au contact de la paroi artérielle à travers le film de carbone.

Endoprothèses à libération de biolimus :

Le biolimus A9 est un dérivé du sirolimus, plus rapidement absorbé par la paroi artérielle qui entraîne un arrêt du cycle cellulaire à G0. Il semble aussi efficace que le sirolimus. Le stent (Biosensors International) est recouvert d'un polymère biodégradable contenant le biolimus. Le stent Axxess® (Devax) est le premier stent actif dédié dans le traitement des bifurcations.

6.3.2. La resténose intrastent [31,33,34]

6.3.2.1. Définition et évaluation :

Le critère de jugement de l'efficacité d'une technique ou d'un médicament visant à prévenir la resténose repose habituellement sur l'observation d'une sténose supérieure à 50 % au contrôle coronarographique quantitatif systématique. Cependant, une sténose de plus de 50 % peut ne pas être responsable d'une ischémie myocardique, notamment lorsqu'elle se situe dans la tranche de 50 à 60 %.

Dans la pratique quotidienne, il est plus courant d'utiliser la notion de resténose clinique qui correspond au nombre de réinterventions, par dilatation ou par pontage coronaire, motivée par une resténose angiographique responsable d'une récurrence d'angor ou d'une ischémie myocardique documentée. Ainsi, le taux de resténose clinique est plus faible que le taux de resténose angiographique avec, dans la plupart des études, un rapport de 1,5 à 2 entre ces 2 valeurs. La resténose clinique évalue plus justement le poids fonctionnel de la resténose et celui de son traitement.

6.3.2.2. Position du problème :

Le taux de resténose intrastent angiographique est considéré comme allant de 10 à 40 % en fonction du risque de la lésion et du patient. La resténose répond soit au seul phénomène d'hyperplasie intimale lorsqu'elle se situe à l'intérieur de l'endoprothèse soit à un mécanisme mixte, identique à celui de la resténose postballon, quand elle se développe aux marges du stent. Le phénomène de resténose peut s'expliquer par une réponse proliférative exagérée de la média et de l'aventitia (formation néointimale) au traumatisme créé par le déploiement du stent. On distingue les resténoses courtes ou focales (moins de 10 mm de long), des resténoses diffuses et ou prolifératives (plus de 10 mm de long) et des resténoses occlusives. Les resténoses focales sont notées dans environ 40 % des cas de resténose. Elles s'associent à un risque de réintervention tertiaire plus limité. La resténose intrastent est favorisée par des facteurs cliniques, angiographiques et procéduraux. Le contexte étiologique avec l'âge, et plus particulièrement le diabète, les sténoses longues, les artères de petit calibre, les lésions siégeant sur le tronc commun gauche et l'artère interventriculaire antérieure proximale et les résultats imparfaits de l'angioplastie initiale sont autant de facteurs propices au développement d'une resténose (tableau 4). Le diabète, le calibre de l'artère et la longueur de la sténose sont les 3 facteurs essentiels qui permettent de construire des abaques de risque de resténose pour un patient donné.

Tableau 5. Facteurs de risque de resténose [31]

Etiologiques et fonctionnels :	• Homme, • Angor instable, • Diabète et insulino-résistance, • Tabagisme persistant.
Angiographiques :	• L'artère interventriculaire antérieure proximale, • Lésions ostiales, • Lésions longues, • Bifurcations, • Occlusions chroniques, • Lésions thrombosées, • Segments moyen et proximaux des greffons veineux.
Techniques :	• Dissection longue, • Lésions non stentées, • Lésions multistentées, • Sténose résiduelle > 30 %.

6.3.2.3. Mécanismes de la resténose

Les mécanismes de la resténose sont essentiellement au nombre de trois (figure12) :

- retour élastique de la paroi, immédiatement après l'inflation du ballon ;
- remodelage constrictif de l'ensemble de la paroi artérielle, impliquant les trois tuniques ;
- hyperplasie néo-intimale par prolifération des cellules musculaires lisses.

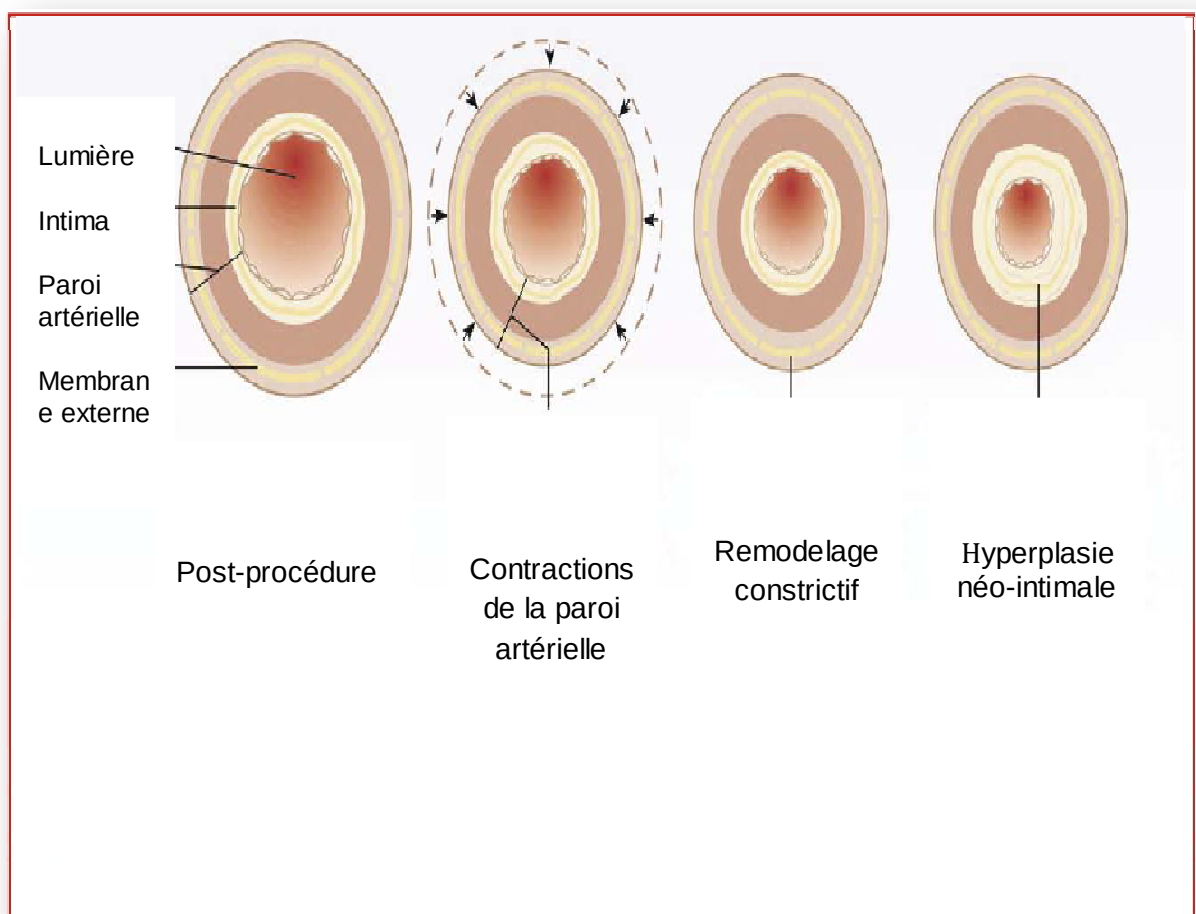


Figure12. Mécanismes de la resténose [34]

6.3.3. Thrombose après pose de stent actif

L'utilisation des stents actifs a été freinée par l'apparition de thrombose de stent très tardives, rare mais sévère après implantation du stent. Les thromboses de stent précoces (< 1 mois) et tardives (1 mois à 1 an) surviennent avec la même fréquence après l'implantation d'un stent nu ou actif. Par contre, les thromboses de stent très tardives, plus d'un an après l'implantation, surviennent plus fréquemment après la pose d'un stent actif (Figure 13).

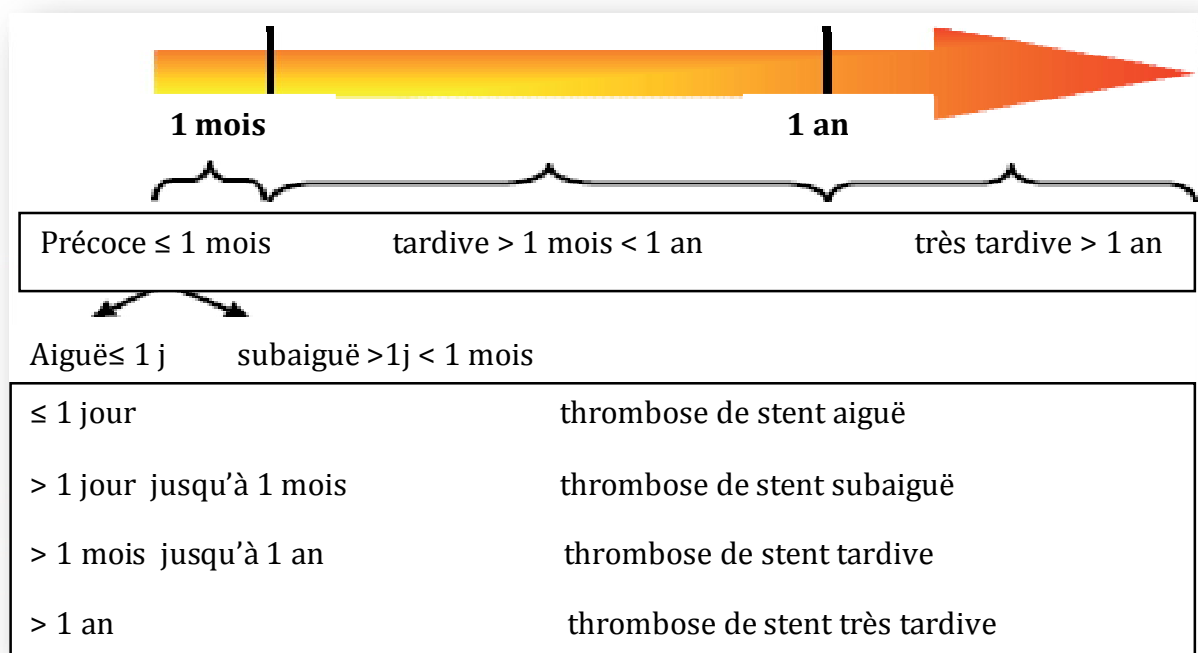


Figure13. Définition des thromboses de stent selon leur apparition temporelle à la suite de l'implantation [38]

Les réserves émises par les sociétés savantes viennent du fait qu'un certain nombre de cas de thromboses de stents très tardives a été rapporté avec ce type de stent, ce qui a conduit à une vaste polémique durant la fin de l'année 2006.

En pratique, sur un plan purement physiopathologique, les substances pharmacologiquement actives contenues dans les stents actifs ont pour but de diminuer la prolifération des cellules musculaires lisses par une action antimitotique. Mais elles vont également ralentir la prolifération des cellules endothéliales, ce qui va se traduire par une diminution de la vitesse de réendothélialisation du stent. Cette guérison artérielle retardée va par ailleurs s'accompagner de la production de facteur tissulaire qui va générer un environnement prothrombotique. Enfin, les stents actifs peuvent également inhiber le recrutement, la mobilisation et la prolifération des EPC (endothelial progenitor cell) qui pourraient participer à la réendothélialisation .

Tout cela explique le risque de thrombose tardive associé à ces stents, illustré dans la figure 14, en partie contrôlé par un allongement des durées de bithérapie par antiagrégants plaquettaires (en pratique au moins 12 mois). [40]

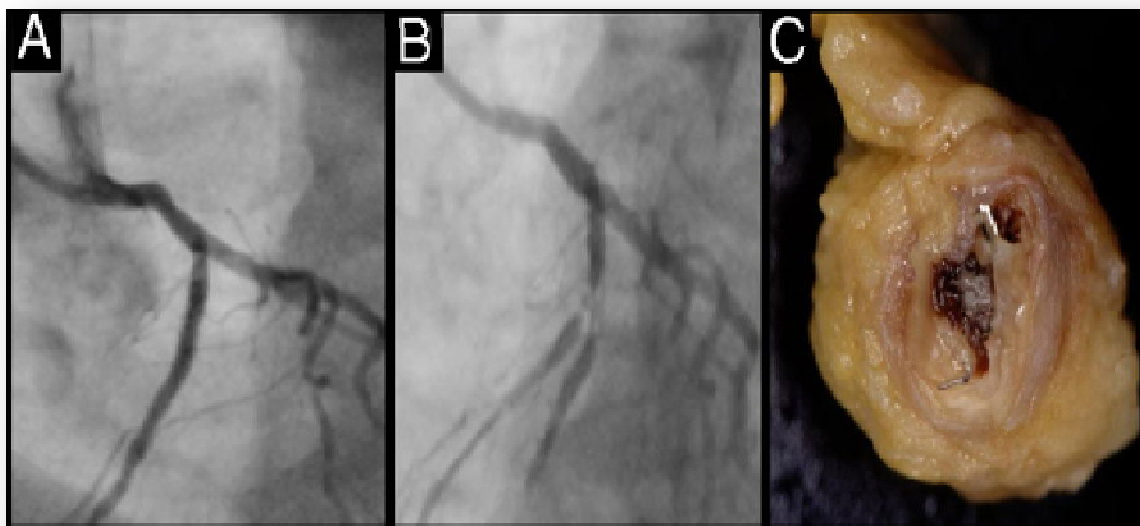


Figure 14. La thrombose de stent [36]

- (A) implantation d'une endoprothèse à élution médicamenteuse dans l'artère proximale antérieure, compliquée par
- (B) une thrombose de stent survenant 7 mois plus tard, peu de temps après l'arrêt du traitement antiplaquettaire.
- (C) brut exemple de la pathologie des thromboses de stent.

Le plus souvent, la cause de survenue d'une thrombose de stent est multifactorielle. Les facteurs prédictifs de thrombose de stent sont habituellement classés en trois groupes : ceux liés au patient lui-même, ceux liés à la lésion traitée et ceux liés à la procédure. De nombreux facteurs prédictifs ont été identifiés dans la littérature et la liste de ces facteurs ne cesse de s'allonger. [22] (tableau 6).

Tableau 6. Facteurs prédictifs pour l'apparition de thrombose de stent après l'implantation de stent actif. [36]

Facteurs liés au patient	• Intervention coronarienne percutanée pour un SCA / infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST, • Diabète sucré, • Insuffisance rénale, • Altération de la fonction ventriculaire gauche, • Arrêt précoce de l'antiaggrégation plaquettaire, • Absence de réponse au Clopidogrel • Brachythérapie préalable.
Caractéristiques des lésions	• Lésion / longueur du stent, • Lésions complexes (lésions de bifurcation, occlusions totales chroniques).
Facteurs de procédure	• Expansion inadéquate du stent, • Apposition incomplète du stent, • Asymétrie lors du déploiement du stent.
Facteurs périphériques	• Hypersensibilité au médicament ou revêtement polymère, • Endothélialisation incomplète, • Conception du stent.

A noter que les données des registres de grande échelle montrent que les facteurs prédictifs multivariés de la thrombose de stent changent au cours du suivi. De nombreux autres facteurs liés à la procédure tels que le sous-dimensionnement du stent, la dissection, l'implantation multiple de stent, la calcification et le diamètre des petits vaisseaux se sont avérés importants dans le développement de thrombose de stent précoce/ tardive, mais pas très tardive. A l'inverse, les facteurs liés au patient tels que l'insuffisance rénale et la brachythérapie préalable semblent avoir plus d'influence sur la thrombose de stent très tardive. Cette variation de la cause de thrombose de stent peut expliquer les taux relativement élevés de thrombose de stent précoce comparée avec la thrombose de stent tardive ou très tardive. [36]

6.3.4. Traitement antiplaquettaire après implantation de stent actif

[38,40,43,44,45,46,47]

En raison d'un retard d'endothélialisation, les stents actifs de première génération nécessitent une double antiagrégation plaquettaire prolongée. Bien que la durée optimale de la double antiagrégation plaquettaire n'ait pas été investiguée prospectivement, les directives récemment publiées des sociétés américaines de cardiologie (American Heart Association, American College of Cardiology), et les recommandations de la société Européenne sont de poursuivre le traitement pendant un an après implantation de stent actif de première génération, notamment pour les patients traités pour syndrome coronaire aigu. La durée optimale du traitement reste inconnue à ce jour et il n'est pas sûr que le plus long soit le mieux, notamment en termes de risque hémorragique à long terme et de risque de rebond à l'arrêt du clopidogrel. Concernant la dose, là encore, il n'y a pas d'étude ayant établi quelle est la dose optimale.

Une dérogation à ces directives requiert dans chaque cas particulier une réflexion soigneuse des risques et des avantages. Comme, indépendamment du type de stent, l'interruption prématurée de l'antiagrégation plaquettaire représente un facteur de risque important de thrombose de stent, il faut prêter attention à la bonne observance médicamenteuse des patients. Des mesures comme une explication

soigneuse, des fiches d'information sur la durée et les buts d'une double antiagrégation plaquettaire, des programmes de réadaptation cardiovasculaire et la prise en considération de facteurs socioéconomiques pour l'obtention des médicaments, tout comme savoir éviter d'implanter des stents actifs chez certains patients peu coopératifs peuvent influencer la survenue de thrombose de stent.

Le temps nécessaire de maintien des antiagrégants plaquettaires après implantation de stent actif :

1. Patients avec lésions simples :

Pour les patients non diabétiques ayant une maladie coronaire stable traités par une seule endoprothèse active pour une lésion unique, d'une longueur inférieure à 20 mm, sur un vaisseau d'un diamètre compris entre 3,5 mm et 2,5 mm, sans image de thrombus, non ou peu calcifiée, sans branche de bifurcation et non ostiale, avec bon résultat angiographique, la durée minimale et suffisante de l'association aspirine-clopidogrel est :

- de 3 mois pour les endoprothèses CYPHER, ENDEAVOR,
- de 6 mois pour les endoprothèses TAXUS, XIENCE V.

Si le contexte clinique initial est un syndrome coronarien aigu avec critères de gravité, un traitement de 12 mois par l'association aspirine-clopidogrel est recommandé.

2. Patients avec lésions "complexes" :

Pour les patients traités soit pour des lésions longues, supérieures à 30 mm, nécessitant plusieurs endoprothèses se chevauchant, soit pour des lésions de bifurcations, soit pour des resténoses intrastents, soit encore en phase aiguë d'infarctus du myocarde, et/ou diabétiques, et/ou pluritronculaires, un consensus d'experts se basant sur l'analyse des résultats de registres a conseillé le maintien de l'association aspirine-clopidogre (75 mg/j) pendant 12 mois.

Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander l'association aspirine-clopidogrel au-delà d'un an. Il faut cependant rappeler que des thromboses tardives peuvent survenir sous la double association, en particulier chez les diabétiques.

6.3.5. Comparaison entre stents actifs

Une endoprothèse active est l'association d'une plateforme métallique, le stent, sur lequel est déposé un produit pharmacologiquement actif contre la resténose coronaire, l'ensemble étant maintenu par un polymère permettant le relargage progressif de la substance active. Sur les très nombreux stents actifs évalués ces dernières années, seuls trois ont franchi début 2006 avec succès les critères d'efficacité et de sécurité : le stent Cypher recouvert de sirolimus, le stent Taxus recouvert de paclitaxel, et le stent Endeavor recouvert de zotarolimus. [48]

Des études autopsiques ont montré qu'à 40 mois, 45% des struts des stents actifs de première génération ne sont pas correctement réendothélialisés.

La plupart des complications des stents actifs de première génération pourraient être attribuées à la matrice en polymère qui enrobe le métal et qui relargue les molécules antiprolifératives. La mise en évidence de ces défauts a entraîné des améliorations notables des stents actifs depuis 2007 (on parle de stents actifs de deuxième génération), mais néanmoins leur taux d'utilisation dans la pratique cardiologique ($\approx 68\%$ en 2010 aux États-Unis) est toujours en dessous du taux de 2005 (87% des stents implantés étaient des stents actifs) contre 32 % en 2003. Ces améliorations se basent essentiellement sur des modifications des propriétés des alliages, de la géométrie du stent (comme une diminution de l'épaisseur des mailles et de l'épaisseur de la couche de polymère), dans ce dernier (introduction de polymères biodégradables et utilisation d'approches non polymériques, introduction de nouvelles molécules de la famille des limus, comme le zotarolimus utilisé dans ENDEAVOR, et biolimus A9.

Les stents actifs de deuxième génération qui sont actuellement approuvés par la FDA américaine utilisent une alternative à l'acier inoxydable qui est le chrome-cobalt (CoCr) [36].

Un autre stent développé par ABBOTT Vascular et nommé XIENCE V contient l'évérolimus, un agent semisynthétique dérivé de sirolimus. Il est incorporé à un fin polymère biocompatible fluoré sur une plateforme chrome-cobalt avec des mailles très fines. Les études COMPARE et SPIRIT IV ont comparé l'efficacité et la sécurité d'emploi de XIENCE V par rapport au stent TAXUS EXPRESS. Les deux études ont montré la supériorité de ce stent en utilisant comme critère principal de jugement « l'échec à la revascularisation », critère composite d'efficacité et de sécurité d'emploi regroupant décès, infarctus et revascularisation du vaisseau cible évalués à un an. Les résultats ont été concluants : la réduction du risque relatif d'après la première étude était de 31 % en faveur du stent à l'évérolimus.

Malgré ces résultats l'utilisation des stents actifs de paclitaxel n'a pas été abandonnée en raison probablement de leur non-infériorité chez les patients diabétiques (20-30 % des patients qui subissent une angioplastie percutanée) par rapport au stent XIENCE et de leur moindre coût.

Pour récapituler les données les plus récentes sur la sécurité d'emploi et l'efficacité des stents actifs, la figure 15 résume les résultats de plusieurs études de tout venant (LEADERS, COMPARE et RESOLUTE All Comers). L'efficacité est mesurée par le taux de nouvelle revascularisation (TLR), marqueur de l'efficacité locale du stent, et la sécurité de l'emploi par le taux de thrombose intra-stent (TS) à deux ans de l'intervention. Les taux de nouvelle revascularisation et de thrombose intra-stent les plus bas sont observés avec le stent XIENCEV. Malgré le fait que les derniers taux de sténose intra-stent rapportés sont de plus en plus bas, ces taux sont significativement différents de zéro, et les complications que cette thrombose induit sont souvent catastrophiques, avec une survenue d'infarctus du myocarde fatal. [49]

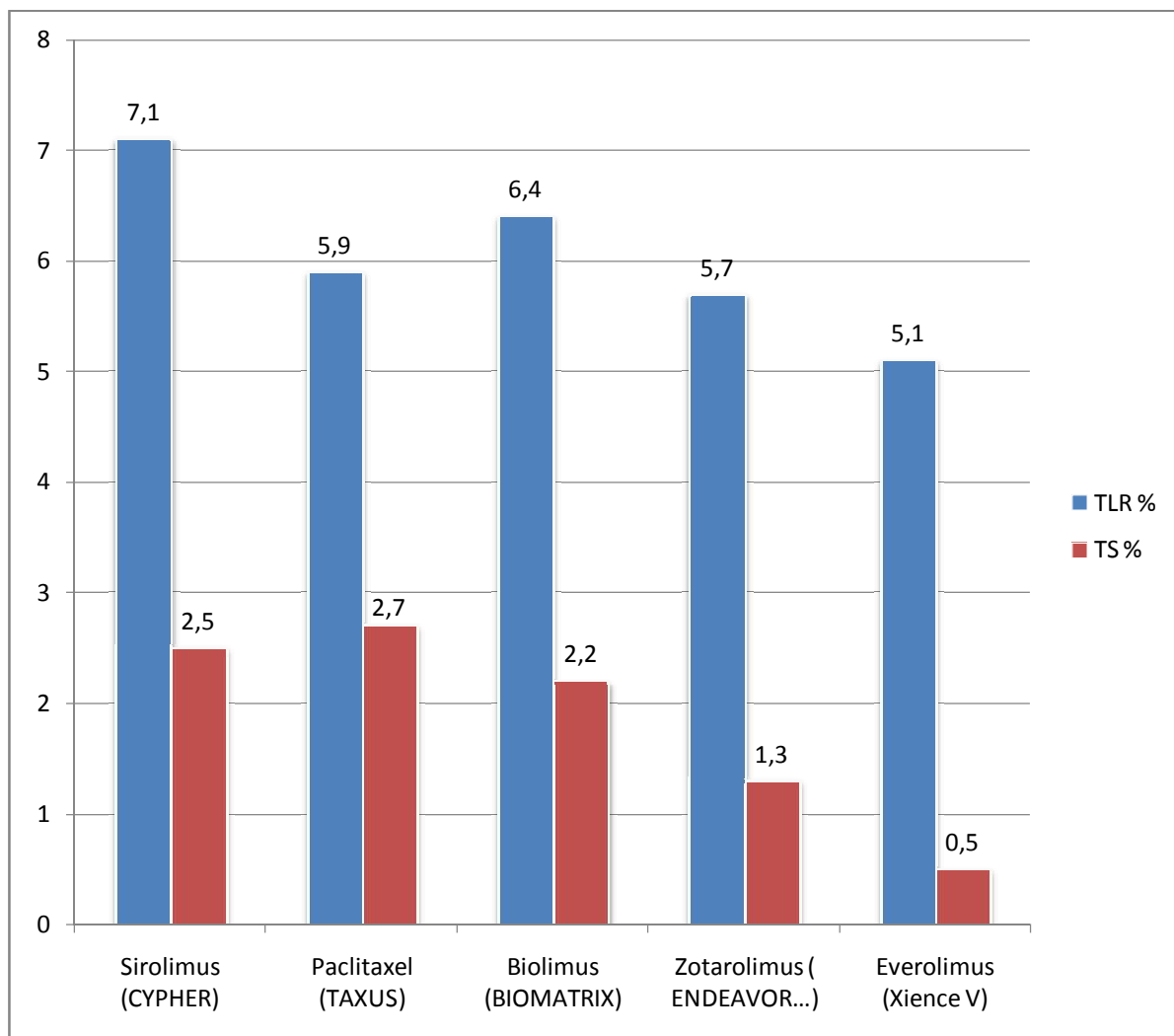


Figure 15. Taux de nouvelle revascularisation (TLR) et de thrombose de stent (TS) à 2 ans chez une population de tout venant. Bilan des études RESOLUTE All Comers, LEADERS, COMPARE sur les principaux stents actifs du marché mondial: les Sirolimus (CYPHER), le Paclitaxel (TAXUS), le Biolimus (BIOMATRIX), le Zotarolimus (ENDEAVOR Resolute) et l'Everolimus (XIENCE V). [49]

*Perspectives d'avenir :
stents coronaires
biodégradables*

7. Perspectives d'avenir : stents coronaires biodégradables [49,50]

Cette nouvelle technologie pressentie comme la quatrième révolution dans la cardiologie interventionnelle présente plusieurs avantages.

Ces avantages incluent la réduction des effets secondaires comme la thrombose retardée, car la libération de molécules inhibitrices de la réponse inflammatoire et la fonction d'échafaudage sont assurées par le stent uniquement jusqu'à la guérison du vaisseau (il a été observé que les modifications de remodelage post-angioplastie se font pendant une durée de 3-4 mois, ainsi la présence d'un échafaudage n'est nécessaire que pendant cette période. La dégradation complète du matériau a en revanche une cinétique plus longue et par conséquent ces stents présentent en théorie une potentielle thrombogénicité. La disparition de matériaux étrangers après leur dégradation pourrait réduire la durée de la bithérapie antiagrégant plaquettaire diminuant ainsi le risque de complications hémorragiques.

Physiologiquement, l'absence d'une matrice métallique rigide pourrait faciliter le retour de la vasomotricité artérielle et la réponse adaptative aux contraintes de cisaillement.

Un avantage additionnel à l'utilisation des stents biodégradables serait l'élargissement des indications à d'autres interventions coronaires : l'angioplastie coronaire percutanée et la revascularisation seraient réalisables sur des sites qui auraient déjà servi pour la pose de stents biodégradables. En outre, ces derniers seraient la solution à de nombreux problèmes posés par l'utilisation des stents à matrice permanente, comme le recouvrement de branches artérielles latérales, les proéminences au niveau des lésions ostiales qui perturbent ainsi l'écoulement hémodynamique et provoquent des artefacts de visualisation lors d'utilisation de techniques telles que l'IRM ou l'angiographie numérisée. Enfin, les stents biodégradables sont la solution idéale pour des patients qui n'acceptent pas d'avoir un implant permanent dans leur corps.

Les stents biodégradables actuellement en phase d'étude sont soit composés de polymères soit d'alliages de métaux. De nombreux polymères sont disponibles, chacun parmi eux ayant une composition chimique différente et un temps de dégradation différent. Le polymère le plus largement utilisé actuellement est le PLLA (poly-L-lactic acid). L'acide lactique est un acide qui est produit naturellement dans le corps humain sous la forme lactate par le métabolisme anaérobie du pyruvate par l'enzyme lactate déshydrogénase, c'est l'énantiomère L qui est produit par cette réaction stéréo sélective. Le poly-L-lactic acid est métabolisé dans le cycle de Krebs en approximativement 12 à 18 mois : de petites particules sont par la suite phagocytées par les macrophages libérant du dioxyde de carbone et de l'eau. Malgré ces nombreux avantages, il existe trois obstacles majeurs à l'utilisation de polymères comme matrice pour la fabrication de stents biodégradables. D'abord, il y a l'absence de radio-opacité, ce qui nécessite l'adjonction de marqueurs radio-opaques, ensuite la résistance radiale réduite, comparée à celle des stents en métal, imposant la fabrication de mailles plus épaisses, et finalement leur plasticité réduite.

Actuellement, et depuis janvier 2011, seul le stent stents biodégradables d'Abbott a la conformité européenne pour l'indication coronaire mais il n'a pas encore obtenu l'approbation de la Food And drug Administration (prévue pour 2015). De nombreux autres stents sont en phase d'étude clinique et préclinique.

Il reste encore beaucoup de travail à accomplir avant de définir avec précision la place que pourraient occuper les stents biodégradables dans l'arsenal thérapeutique de l'angioplastie coronaire. Les données encourageantes dont on dispose limitent aujourd'hui la portée des résultats aux patients à bas risque avec lésions de novo simples. Il reste à évaluer les performances de ce type de stents dans le traitement des lésions tortueuses et calcifiées, ou dans le cadre des syndromes coronaires aigus. Il est toutefois permis de penser que les évolutions spectaculaires apportées aux endoprothèses de dernière génération puissent s'appliquer dans un avenir proche aux stents biodégradables. La perspective de disposer d'un stent qui permette une cicatrisation complète de la paroi artérielle en restaurant l'intégrité de ses propriétés vasomotrices doit rester une priorité.





1. Introduction :

Les stents ont contribué à une angioplastie à la fois plus sûre et plus efficace, en évitant le recours à une chirurgie en urgence en cas de dissection artérielle occlusive et en diminuant le taux de resténose à moyen terme. Le risque de thrombose a été réduit grâce à l'utilisation d'une bithérapie antiplaquettaire appliquée pendant quelques mois suivant l'angioplastie. L'induction d'une prolifération de cellules musculaires lisses au contact des barreaux métalliques du stent, a en revanche, été délétère, nécessitant de développer des stents actifs, délivrant pendant les semaines suivant l'angioplastie une substance antiproliférative au contact de la paroi au moyen d'un polymère enrobant la prothèse. [34]

De nombreuses références de stents actifs ont été commercialisées ces dernières années. L'objectif de notre travail est d'établir des critères de choix de modèles de stents actifs pertinents pour les médecins et les pharmaciens, et d'établir une fiche technique spécifique afin d'opérer un choix éclairé.



2. matériels et méthodes

2. Matériels et méthodes

Nous avons défini les critères de choix des stents actifs par l'analyse de la littérature et des données d'observation auprès de l'utilisateur au service de cathétérisme cardiaque à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.

Ces critères sont utilisés par la suite dans la confection du cahier de prescription spéciale (cahier des charges) pour l'acquisition de ces dispositifs médicaux au sein de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.

Le tableau suivant présente la liste des sociétés et leurs stents actifs qu'ils fournissent à l'hôpital (tableau 7).

Tableau 7. Liste des produits et sociétés fournisseurs de stents actifs à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V.

Société	Produit : stent actif	Principe actif
Medware	ENDEAVOR ®	Zotarolimus
Promamec	CYPHER ®	Sirolimus
Promamec	XIENCE ®	Everolimus
Medical distrib	TAXUS ®	Paclitaxel



3. *Résultats*

3. Résultats

Au niveau de l'HMIMV :

Les commandes de stents actifs effectuées par l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V se font à la demande au cours de l'année.

Le choix du stent actif établi par le service de cathétérisme cardiaque à l'HMIMV se base essentiellement sur l'efficacité prouvée du stent actif, en s'appuyant sur les grandes études cliniques, tout en adoptant les recommandations de la société européenne de cardiologie. Ce choix se base aussi sur les caractéristiques individuelles de chaque patient.

Résultats de l'analyse de la littérature :

A. Critères techniques

1. Dimensions :

Les stents sont commercialisés dans une gamme de longueurs (8-40 mm) et de diamètres (2-5mm) permettant de couvrir les différents types de lésions. L'opérateur choisit les dimensions en fonction de la lésion. Pour des lésions longues, il est possible d'utiliser deux stents ou plus. Une endoprothèse de taille convenable est choisie, sur la base du ratio diamètre endoprothèse/diamètre artère. Le ratio recommandé est de 1.1/1.

2. Le design :

Les Configurations modulaires ou tubulaires sont les plus appropriés et sont utilisées pour la fabrication des stents. Le caractère modulaire ou tubulaire joue un rôle important. Les stents tubulaires sont fabriqués à partir d'un tube de métal découpé au laser et les modulaires sont réalisés à partir de plusieurs modules (ou couronnes) soudés bout à bout. Les stents tubulaires ont un recul élastique moins important et diminuent le risque de resténose intra-stent en luttant plus efficacement contre le remodelage constrictif. Ils assurent donc une meilleure endothélialisation.

Le design doit permettre un espacement régulier des mailles même en cas de tortuosité importante afin d'obtenir une délivrance identique de la molécule en tout point de la lésion. Le stent doit pouvoir également s'adapter le mieux possible à l'anatomie de la lésion car il doit être accolé à la paroi.

3. Epaisseur :

Elle conditionne le taux de resténose qui augmente avec l'épaisseur du stent. Dans une étude in vitro, la capacité d'endothélialisation est maintenue jusqu'à 75 μm . [52]

4. Revêtement du stent :

Les polymères lient le médicament au stent et modulent l'élution du médicament au tissu artériel. Certains effets indésirables peuvent être causés par ces polymères. Ainsi, la biocompatibilité des polymères utilisés pour le revêtement de stents est très importante. Pour la suppression efficace de la croissance intimale, le polymère idéal du stent actif doit être non-thrombotique, non inflammatoire, non-toxique pour les cellules et devrait favoriser la guérison artérielle par réendothélialisation.

En outre, le stent actif doit être capable d'être étiré sans se dégrader. Le gonflement du ballon lors de l'implantation peut conduire à une fissuration de la partie revêtement polymère. Ceci était illustré pour les stents de première génération.

Le polymère doit être en mesure de délivrer le médicament à un rythme constant, contrôlé et à un taux prévisible.

Les polymères utilisés pour le revêtement des stents peuvent être classés en :

(a) polymères biostables / durables (non biodégradables) par exemple, polyéthylène covinyl acétate, le poly-n-butyle, le méthacrylate de poly (styrène-b-isobutylène-b-styrène), le polyuréthane, le silicone, le polyéthylène téréphtalate, etc.

(b) Polymères biodégradables par exemple polyglycolique ou d'acide polylactique ou leurs copolymères etc, et (c) des polymères biologiques par exemple phosphorylcholine, l'acide hyaluronique et de fibrine [54].

Récemment, une nouvelle génération de stents actifs est en cours d'élaboration à l'aide de polymères bio-résorbables qui se dégradent au fil du temps.

5. Matériau :

Les alliages métalliques sont les seuls matériaux à offrir aux stents le meilleur compromis entre les propriétés mécaniques et structurales.

Les stents sont fabriqués à partir de métaux en général biologiquement inertes tel que l'acier inoxydable. Ces dernières années des alliages métalliques, tels que le cobalt-chrome ont prouvé la supériorité sur l'acier comme matériau de choix pour la conception de stent. Ainsi les stents actifs de 2ème génération (par exemple, l'évérolimus) sont réalisés en alliage chrome-cobalt, qui permet un cadre de stent plus souple avec des mailles plus fines ($\approx 80 \mu m$). Les stents actifs auto-expansibles utilisent souvent le nitinol (nickel-titane) comme matériau de plate-forme. Ces alliages métalliques ont été développés avec des niveaux accrus de puissance et d'atténuation des rayons X, permettant aux stents d'être conçus significativement avec filaments minces et être plus biologiquement inerte.

6. Taux de recouvrement :

Le taux de recouvrement qui est de 15 à 20 % en fonction des stents correspond au rapport entre la surface métallique externe du stent et la surface du cylindre vasculaire occupé par le stent [52]. Le taux de recouvrement conditionne la resténose : un taux élevé signifie une surface métal/paroi vasculaire importante. La prolifération intimale est alors augmentée. À l'opposé, un taux faible diminue la prolifération intimale et a donc un effet bénéfique à long terme. Toutefois, un stent à recouvrement faible présente une résistance à l'écrasement diminuée et il existe des risques de protrusion de la paroi à travers les mailles.

7. Compatibilité avec le cathéter guide :

Profil de franchissement

Les stents sont montés sur des ballonnets et sont amenés jusqu'à la lésion dans un cathéter guide dont la taille sera fonction du stent. En pratique, un cathéter guide de 6 Fr permet de franchir des vaisseaux assez tortueux et garder une lumière interne du cathéter suffisamment large [52]. Le profil de franchissement renseigne sur la capacité du couple stent/ballonnet à franchir les vaisseaux de petit diamètre.

8. Pression de rupture du ballonnet :

Tableau de compliance

Le ballonnet est gonflé à une pression de 12-14 atmosphères. Plus la lésion est calcifiée et plus la pression à appliquer devra être importante. Toutefois, une pression maximale ne doit pas être dépassée afin de ne pas rompre le ballonnet (risque de dissection de l'artère, d'hématome local...). Le fabricant fournit un tableau de compliance où est indiqué le diamètre du ballonnet en fonction de la pression appliquée et la pression de rupture.

Ce tableau doit être à la disposition des opérateurs lors de la procédure afin qu'ils utilisent une pression suffisante pour dilater l'artère sans atteindre la pression de rupture.

9. Radio-opacité :

Il s'agit d'un critère particulièrement important qui permettra la visualisation de l'endoprothèse, par coronarographie, lors de la procédure d'angioplastie afin de permettre son déploiement optimal au niveau de la lésion et, ensuite, de la localiser pour juger de sa stabilité. Les métaux constitutifs du treillis ne présentant pas une radio-opacité optimale, l'adjonction de marqueurs apparaît indispensable. Ces marqueurs radio-opaques sont généralement placés à chaque extrémité du stent afin d'en assurer une visualisation complète. Tout comme le métal constitutif du treillis, un marqueur radio-opaque est soumis à différentes exigences de biocompatibilité et ne doit pas présenter de ferromagnétisme trop important pour ne pas troubler des

examens tels que l'IRM [32]. Les marqueurs utilisés sont généralement le platine, l'or ou encore des mélanges platine/iridium.

B. Critères mécaniques

1. Trackabilité = tractabilité :

Ce critère renseigne sur la facilité de manœuvre du couple stent-ballon dans les vaisseaux et dans les tortuosités en particulier. La trackabilité est mesurée *in vitro*, les résultats sont exprimés en newtons et sont compris entre 0,24 et 1,31 N pour une courbure de 90° en fonction du stent. Pour une courbure de 135° les chiffres sont compris entre 0,38 et 1,34 N. [52]

2. Conformabilité :

Ce critère permet d'évaluer la capacité du stent à s'adapter à l'anatomie de la lésion (à être accolé à la paroi vasculaire). Les résultats des études *in vitro* sont compris entre 0,15 mm et 0,57 mm. [52]

3. Flexibilité :

Ce critère mesure la force à appliquer au couple stent-cathéter en son milieu afin de lui imposer une courbure prédéterminée (déplacement de 0,1 mm en 0,1 mm du milieu par rapport aux extrémités). La force appliquée est mesurée à l'aide d'un dynamomètre et les résultats sont exprimés en newtons/millimètre. Les résultats sont compris entre 0,53 et 1,28 N/mm. [52]

4. Résistance à l'écrasement ou force radiale :

Elle est évaluée en mesurant la résistance à une force compressive externe appliquée sur le stent.

5. Recul élastique du stent = recoil

Il s'agit de la diminution du diamètre du stent après déploiement. Le recul élastique est dû au caractère élastique du dispositif associé aux contraintes externes appliquées par la paroi vasculaire sur le stent. Il diffère d'un matériau à l'autre et doit être le plus faible possible. En effet, un recul élastique important nécessite un

surdimensionnement du stent, ce qui implique des risques mécaniques. En outre, il a été montré qu'il existe une corrélation ($r = 0,84$) entre le traumatisme du vaisseau et l'épaississement de la paroi vasculaire. Selon des études le recul élastique est compris entre 2 et 18% ($p < 0,0001$). [58]

6. Raccourcissement :

Il s'agit du raccourcissement longitudinal dû à l'expansion du stent. Le raccourcissement est compris entre 1 et 6 % [52]. Le risque est alors de ne pas couvrir la totalité de la lésion.

C. Critères cliniques

Les critères cliniques sont déterminés en tenant compte de l'évaluation des stents actifs menée par la haute autorité de santé. [53]

1. Critères d'efficacité

Le critère principal traduit l'effet propre du stent sur la lésion à traiter :

- **la revascularisation de la lésion cible**, ou la nouvelle revascularisation de la lésion déjà traitée, cliniquement documentée, c'est-à-dire la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un angor instable, la reprise de l'angine de poitrine, la mise en évidence d'une ischémie myocardique étendue.
- **la perte tardive**: est la quantification du phénomène de resténose (critère angiographique secondaire).

La perte tardive est la différence (exprimée en mm) entre le diamètre luminal minimal de l'angiogramme postopératoire et d'un angiogramme de suivi (en général 6 mois). Elle permet de mesurer l'effet d'inhibition d'hyperplasie néo-intimale provoquée par le stent. Ce critère dynamique secondaire qui s'intéresse à l'évolution de la lésion survenue entre le résultat immédiat et le contrôle à distance, permet de mesurer l'efficacité intrinsèque d'un stent actif. La mesure est prise dans le stent (perte tardive intrastent) ou sur le segment entier c'est-à-dire stent + 5 mm à chaque extrémité (perte tardive intrasegment).

2. Critères de sécurité :

Les critères principaux sont : **les décès et les thromboses de stents** définies selon l'ARC «Academic Research Consortium ».

Le critère composite d'efficacité et de sécurité est:

Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) : c'est un critère composite reprenant un ou plusieurs des critères suivants : taux d'incidence de décès (qui peuvent être d'origine cardiaque ou non), d'infarctus du myocarde, de pontage coronarien (en urgence ou non) et de revascularisation nécessitant angioplastie, stent ou pontage. En pratique, compte tenu de la rareté des décès coronaires ou des infarctus du myocarde, la plupart des événements cardiovasculaires majeurs sont liés à des procédures de revascularisation.

D. fiche technique pour les critères de choix du stent actif :

Une fiche technique doit comprendre l'ensemble des renseignements courants concernant un dispositif médical [57].

La fiche technique spécifique pour stent actif (tableau 8) reprend les critères objectifs sur lesquels on peut se baser pour établir un choix pertinent au sein de l'hôpital. Elle tient compte des différentes caractéristiques des stents actifs décrites ci dessus.

Tableau 8. Fiche technique pour les critères de choix du stent actif

Nom de l'endoprothèse coronaire :
Nom, adresse du fabricant/ distributeur/ mandataire :
Indications
Contre-indications
Précautions d'emploi
Caractéristiques cliniques
Revascularisation de la lésion cible :
Perte tardive :
Taux d'événements cardiovasculaires majeurs :
Caractéristiques techniques
Dimensions : longueurs et diamètres
Design :
Epaisseur :
Revêtement :
Matériau :
Taux de recouvrement (15-20%) :
Compatibilité avec le cathéter guide (5ou 6 Fr) :
Pression de rupture du ballonnet / Tableau de compliance :
Radio-opacité :
Ferromagnétisme :
Caractéristiques mécaniques
Trackabilité :
Conformabilité :
Flexibilité :
Résistance à l'écrasement :
Recul élastique du stent (2-18%) :
Raccourcissement (1-6%) :



4. Discussion

4. Discussion

L'objectif de notre travail est d'établir des critères de choix de modèles de stents actifs pertinents pour les médecins et les pharmaciens, deux intervenants essentiels dans le circuit de ces dispositifs médicaux à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V, et d'élaborer une fiche technique spécifique afin d'opérer un choix éclairé. Notre travail abouti ainsi à sélectionner et utiliser les stents actifs à l'hôpital de façon plus rationnelle, en fonction des caractéristiques retenues. Ces critères de choix de stents actifs seront utilisés par la suite dans l'élaboration du cahier de prescription spéciale lors de l'acquisition de ces dispositifs médicaux.

La fiche technique spécifique pour le stent actif reprend les critères objectifs adoptés. Elle tient compte des différentes caractéristiques des stents actifs.

Ces critères de choix adoptés pour les stents actifs concernent 3 volets : technique, mécanique et clinique.

Les stents actifs appartiennent à la classe III des dispositifs médicaux invasifs implantables selon la classification européenne.

Le stent actif associe trois composantes : le médicament ou principe actif, le système de transport et de relargage du médicament (revêtement), et enfin le stent métallique nu (encore appelé plate-forme). La plate-forme varie principalement selon son architecture (modulaire ou tubulaire), sa composition (acier inoxydable ou cobalt chrome) et l'épaisseur de ses filaments. L'architecture et la taille des filaments déterminent la surface de contact effective de la plate-forme du stent avec l'intima.

Le système de transport et de délivrance du principe actif est le plus souvent un polymère. Il permet la libération progressive du principe actif dans le tissu environnant le stent durant 15 et 60 jours après la pose.

Parker et al. a résumé récemment les principales exigences des polymères utilisés dans le stent actif [54], dont les propriétés physiques, la stabilité, la compatibilité avec les médicaments, la biocompatibilité avec les tissus vasculaires et le contrôle de la libération du médicament.

La richesse actuelle des biotechnologies explique le développement de nombreuses options qu'on peut scinder en deux catégories : celles portant sur le principe actif, notamment via les combinaisons de médicaments et celles concernant le système de relargage via l'utilisation de polymères résorbables.

L'identification des problèmes de sécurité à long terme avec la première génération de stents actifs a également augmenté l'intérêt clinique dans le développement de stents actifs en utilisant ces polymères résorbables. [54, 59]

Le Stent actif doit posséder un haut niveau de flexibilité pour permettre son déploiement à travers le système cardio-vasculaire tortueux. Au cours de l'expansion il devrait subir un raccourcissement minimum et lors du déploiement, il devrait être conforme à la géométrie du vaisseau sans redressement anormal. En outre, le stent actif doit assurer une couverture optimale du vaisseau et posséder une grande résistance radiale pour subir un recul radial minimal.

On note que le choix des stents actifs au niveau de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V se base sur les caractéristiques individuelles de chaque patient, de même que la plupart des auteurs recommandent, pour augmenter le bénéfice et réduire le risque des stents actifs, une évaluation des patients afin de stratifier leur risque, et pouvoir ainsi leur proposer le stent actif le plus adéquat. [53,56]

Pour augmenter le bénéfice des stents actifs, il est important de porter attention à leur déploiement optimal avec une bonne apposition sur toute leur longueur, particulièrement lors de lésions calcifiées, ainsi que d'éviter de laisser des dissections résiduelles. Ceci est conforté par les données de la littérature [60] de même des techniques optimales de stenting sont indispensables afin de ne pas perdre le bénéfice des stents actifs. L'étude STARS a indiqué les dangers du stenting non-optimal (augmentation de l'incidence des ischémies myocardiques périprocédural, resténose intra-stent, taux d'événements cardiovasculaires majeurs).

Le choix au niveau de l'hôpital se base aussi sur l'efficacité prouvée du stent actif, en s'appuyant sur les grandes études cliniques, tout en adoptant les recommandations de la société européenne de cardiologie.

En se fondant sur l'avis des experts [53], ils précisent que tous les stents actifs sont cliniquement comparables et qu'en pratique chacun devrait être utilisé bien que ceux ayant les preuves cliniques les plus évidentes doivent être préférés.

Depuis les premiers rapports du succès des stents actifs pour prévenir la resténose des artères coronaires, l'implantation de ces stents est devenue le traitement percutané de choix pour de nombreux sous-groupes atteints de lésions coronaires.

L'émergence récente des stents actifs a permis de réduire considérablement le taux de resténose de stents sur les lésions simples mais aussi sur des lésions plus complexes comme les bifurcations, comparativement aux stents nus. C'est un bénéfice incontestable des stents actifs sur les taux de resténose et de réinterventions, même s'il persiste un petit prix à payer en termes de thrombose tardive (0,6% par an). Pour cela une bithérapie antiagrégante est indispensable.

Les stents actifs avec l'efficacité prouvée doivent être considérés dans la plupart des situations cliniques et des lésions des sous-groupes, sauf s'il existe des contre-indications ou des préoccupations pour le traitement antiplaquettaire prolongée.

Or, le coût des stents actifs pour la collectivité est nettement plus élevé que celui des stents nus. Cela renforce la nécessité de limiter leur usage aux indications où leur avantage clinique est le plus marqué.

Le mode d'approvisionnement au niveau du pôle pharmacie à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed v :

Il s'agit d'un mode intermédiaire entre le procédé de dépôt et la mise en concurrence par le biais de l'appel d'offre ouvert d'autant plus que l'activité est très fluctuante (en 2011 le Maroc a utilisé 3000 stents actifs selon la société Marocaine

IM alliance). Et les nouveautés technologiques dans ce domaine progressent rapidement. Ce mode a été choisi en commun accord entre la direction de l'hôpital, le service clinique concerné et le pôle pharmacie.

L'avantage de ce mode d'approvisionnement est qu'il est très utile pour les urgences. Or, les contraintes résident dans l'absence de bons de commandes, et le retard de livraison des recompléments demandés.

En ce qui concerne l'approvisionnement, notre étude montre l'intérêt de procéder à l'acquisition de ces dispositifs médicaux par l'intermédiaire d'un marché cadre optimisé dans lequel l'hôpital peut bénéficier des baisses de prix d'année en année et éviter les éventuelles ruptures de stocks très préjudiciables aux patients admis notamment dans le cadre d'une urgence vitale.

Préalablement au lancement d'un appel d'offres, le service concerné doit établir un dossier comprenant un cahier de charges dont le cahier de prescription spécial fait partie. C'est un document contractuel entre l'hôpital (pôle pharmacie) et les soumissionnaires que contient la liste des besoins, des exigences et des contraintes qu'il faut respecter lors de passation du marché cadre.

L'hôpital est habilité à définir les critères de choix des stents actifs, et à les préciser dans l'élaboration du cahier de prescription spéciale (cahier de charges). Ces critères de choix doivent permettre de comparer les offres qui répondent au mieux aux exigences de l'hôpital (pôle pharmacie), pour ensuite retenir l'offre dont le montant est le moins élevé.

Le marché est très évolutif et les dépenses importantes engagées par les établissements de soins imposent une connaissance de la prescription et des caractéristiques des stents actifs posés dans l'établissement. Toutefois, la documentation des fabricants est très hétérogène par sa qualité et son contenu. Des informations précises doivent être exigées. La notion de stents actifs de nouvelle génération, souvent évoquée dans la communication de l'industrie, doit être évaluée de façon critique.

Ainsi, la fiche technique proposée, et élaborée entre la pharmacie et le service de cathétérisme cardiaque permet de formaliser et synthétiser les informations pour un choix initial éclairé en fonction des caractéristiques retenues dans chaque établissement. Ceci implique une collaboration étroite entre les différents intervenants dans le circuit des stents actifs au sein de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V, à savoir le pôle pharmacie et le service de cathétérisme cardiaque. Le choix définitif se fera ensuite en concertation avec les cliniciens en complétant ces informations par leur évaluation lors des implantations précédentes.

A la lumière des données de la littérature, il est souhaitable à l'heure actuelle de proposer une étude des caractéristiques des stents actifs utilisés dans les établissements de soins au Maroc.



Les stents coronaires ont contribué à l'amélioration de la prise en charge médicale des patients porteurs d'une coronaropathie. L'utilisation des stents actifs a eu un impact sans précédent sur la pratique de la cardiologie interventionnelle.

Il est clair qu'aucun motif unique de stent actif ne pourra être adapté à tous les patients et types de lésions. Mais un choix rationnel à l'hôpital, en exploitant les données de la fiche technique dans la sélection et l'utilisation des stents actifs, qui tient compte de leurs caractéristiques mécaniques techniques et cliniques, facilitera la tâche aux médecins et aux pharmaciens. Ces derniers sont habilités à préciser ces critères de choix de stents actifs dans l'élaboration du cahier de prescription spéciale lors de l'acquisition de ces dispositifs médicaux.

Les limites de l'étude :

- ❖ Les caractéristiques des stents actifs sont nombreuses et la détermination de valeurs normales pour les critères surtout mécaniques nécessitent des études approfondies et actualisés.
- ❖ La durée courte de suivi de certaines études cliniques, qui ne dépassent parfois pas un an, et qui ne permettent pas le recul nécessaire.
- ❖ Des études à long terme et portant sur l'application dans des sous-groupes plus complexes de patients et/ou de lésions sont nécessaires, afin de pouvoir évaluer de manière efficace le profil de sécurité des stents actifs dans la pratique quotidienne.



RESUME

Titre : Proposition de critères de choix pertinents dans la sélection et l'utilisation de stents actifs à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V

Auteur : Jihane EL ATMANI

Mots clés : Stent actif – critère de choix – resténose – angioplastie coronaire

La maladie coronaire a longtemps été une affection grave engageant très fréquemment le pronostic vital immédiat et à plus long terme. L'angioplastie coronarienne par voie percutanée a constitué une avancée décisive. Les stents sont aujourd'hui une composante essentielle de toutes les interventions percutanées sur les artères coronaires.

L'objectif de ce travail est d'établir des critères de choix pertinents de stents actifs pour les médecins et les pharmaciens, deux intervenants essentiels dans le circuit de ces dispositifs médicaux à l'hôpital, et d'élaborer une fiche technique spécifique afin d'opérer un choix éclairé.

Ce travail devrait permettre de sélectionner et d'utiliser les stents actifs à l'hôpital de façon rationnelle, en fonction des caractéristiques retenues. Ces critères de choix de stents actifs seront utilisés pour l'élaboration du cahier de prescription spéciale lors de l'acquisition de ces dispositifs médicaux à l'hôpital.

Il est présenté en deux parties :

La partie bibliographique est consacrée aux rappels sur la maladie coronaire et l'utilisation des stents actifs. La partie pratique est dédiée à l'élaboration des critères de choix des stents actifs.

Le choix au niveau du service de cathétérisme cardiaque à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V se base essentiellement sur l'efficacité prouvée du stent actif, et les caractéristiques individuelles de chaque patient.

Ainsi la fiche technique pour les critères de choix du stents actif proposée, permet de formaliser et synthétiser les informations pour un choix initial éclairé. Elle tient compte des critères techniques, mécaniques et cliniques.

SUMMARY

Title: Proposal selection criteria relevant to the selection and use of stents in the military hospital Mohamed V

Author: Jihane EL Atmani

Keywords: Drug eluting stent - selection criterion - restenosis – coronary angioplasty

Coronary heart disease has long been a serious undertaking frequently life-threatening immediate and longer-term. Percutaneous coronary angioplasty constituted a breakthrough. Stents are now an essential component of all percutaneous coronary arteries.

The objective of this work is to establish selection criteria relevant drug eluting stents for doctors and pharmacists, two key players in the circuit of these medical devices in the hospital, and to develop a specific sheet in order to make an informed choice. This work led to so select and use drug eluting stents in the hospital more efficiently, according to selected characteristics. These drug eluting stents selection criteria will be used subsequently in the development of special requirement specifications in the acquisition of these medical devices in the hospital.

It is presented in two parts :

The part devoted to bibliographic reminders of coronary heart disease and the use of stents. The practical part is devoted to the development of criteria for the selection of drug eluting stents.

The choice at the cardiac catheterization service in military hospital Mohamed V is essentially based on the proven effectiveness of drug-eluting stent, and the individual characteristics of each patient.

As well the technical criteria for the choice of drug eluting stents proposed allows to formalize and synthesize information for informed choices initial. It takes account of technical, mechanical and clinical criteria.

ملخص

العنوان: اقتراح معايير الاختيار ذات الصلة في اختيار واستخدام الدعامات المغلفة بالدواء بالمستشفى العسكري

التعليمي محمد الخامس

من طرف: جيهان العثماني

الكلمات الأساسية : الدعامات المغلفة بالدواء - معيار الاختيار - عودة التضيق - قسطرة الشريان التاجي

كان مرض القلب التاجي منذ مدة طويلة إصابة خطيرة تهدد الحياة في كثير من الأحيان على المدى الفوري و البعيد.

تشكل قسطرة الشريان التاجي عن طريق الجلد انفراجة حاسمة. تعد الدعامات الآن عنصرا أساسيا في جميع التدخلات عن طريق الجلد في الشرايين التاجية.

الهدف المتمثل في هذا العمل هو وضع معايير اختيار الدعامات المغلفة بالدواء للأطباء والصيدلة وهما اللاعبين الرئيسيين في دائرة هذه الأجهزة الطبية في المستشفى، ووضع ورقة محددة من أجل اتخاذ قرار مستنير.

أدى هذا العمل إلى تحديد واستخدام الدعامات المغلفة بالدواء في المستشفى بشكل أكثر كفاءة، وفقا للخصائص المحددة. وسوف تستخدم معايير اختيار الدعامات المغلفة بالدواء لاحقا في تطوير مواصفات خاصة شرطا في اقتناء هذه الأجهزة الطبية في المستشفى.

و يعرض في جزئين :

الجزء المخصص للتذكير البيبليوغرافي للإصابة بأمراض القلب التاجية و استخدام الدعامات المغلفة بالدواء. ويخصص الجزء العلمي لوضع معايير للاختيار الدعامات المغلفة بالدواء.

الخيار في خدمة قسطرة القلب لمستشفى محمد الخامس العسكري تقوم في جوهرها على فعالية ثابتة من الدعامات المغلفة بالدواء، والخصائص الفردية لكل مريض.

المعايير الفنية لاختيار الدعامات المغلفة بالدواء المقترحة تسمح بإضفاء الطابع الرسمي وتجميع المعلومات عن خيارات واعية أولية. ويأخذ في الاعتبار المعايير الميكانيكية والتقنية والسريية.

بشأن العرض، أظهرت دراستنا فائدة شراء هذه الأجهزة الطبية من خلال عقد الإطار الأمثل في المستشفى يمكنه من أن يستفيد من خلاله من انخفاض الأسعار سنة بعد سنة وتجنب انقطاعات المخزون الممكنة و الضارة جدا للمرضى على وجه الخصوص في سياق حالة طوارئ تهدد الحياة.

*Références
bibliographiques*

- [1] **Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al.** A comparison of balloon-expandablestent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331(8):489–5.
- [2] **Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al.** Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare metal stents. *N Engl J Med.* 2007; 356(10):1030–9.
- [3] **Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, 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(9562):667–78.
- [4] **Phillipe O, Marie- claude M, Thierry F.** Etudes et Résultats: Le traitement invasif des maladies coronariennes. Direction de la recherche des Etudes et de l'Evaluation et des Statistiques. N° 289, février 2004.
- [5] **Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al.** ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angine and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002 : summary article : a report of American college of Cardiology/American Heart Association Task force on Practice Guidelines (committee on the Management of Patient With Unstable angine). *Circulation* 2002 ; 106 : 1893-900.
- [6] **Philippe Amouyel.** Données générales : épidémiologie des syndromes coronaires aigus en France. *Cardiologie et maladies vasculaires, société française de cardiologie.* Elsevier Masson 2007 : 88-93.
- [7] **Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A. et al.** Comparative Risk assenssment Collaborating Group. Estimates of global and regional potential health gians from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003; 362: 271-80.

- [8] **Jean-Pierre Bassand** .Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2007 ; 28 : 1598–1660.
- [9] **J Radiol.** Comparaison du scanner 64-détecteurs et de la coronarographie dans la détection des sténoses coronariennes chez des patient porteurs d'angor stable et de syndrome coronaire aigu à bas risques ; 2009 ; 90 :1055-66.
- [10] **M. Bhairis.** Revascularisation myocardique chirurgicale sous CEC chez les coronariens à fonction ventriculaire gauche altérée (à propos de 52 cas). Thèse. Médecine. Rabat, 2012, N°187.
- [11] **A. Benyass,H. Bouzelmat, I. Asfalou, I. Jaakik, A. Bouzerda, A. Chaib, M. Sabry, M. Raissouni, A. Moustaghfir, E. Zbir, A. Hda, M.A. Boukili, A. Hamani ;** Regard sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque dans un centre hospitalier marocain ; *Revue Marocaine de Cardiologie*, N° 18, décembre 2010 pages 4- 8
- [12] **A Vacheron, C. L. Feuvre, et J. D. Matter.** *Cardiologie*. Expression scientifique publication, 1999.
- [13] **D. Sallé.** Conception optimale d'instruments robotisés à haute mobilité pour la chirurgie mini-invasive. Thèse de doctorat, Université Paris 6, 2004.
- [14] **W. Manning, W. Li, N. Boyle, et R. Edelman.** «Fast-suppressed breath-hold magnetic resonance coronary angiography». *Circulation, Journal of the American Heart Association*, tome 87, 1993; pages 94–104.
- [15] **Kenneth Myers, Amy Clough,** Chapitre 5 – Pathologie vasculaire Comprendre l'Echo-Doppler vasculaire, Paris, 2007, Pages 79–99.

- [16] **C.Bauters.** Physiologie de l'athérosclérose. Cardiologie et maladies vasculaires-Société Française de Cardiologie. Elsevier Masson 2007 : 459-460.
- [17] **E. Bonnefoy, F. Delahaye, J. Machecourt, J.P. Monassier, M. Ovis.** Maladies des artères coronaires. Cardiologie POUR LE PRATICIEN. Elsevier Masson . 3^e édition 2008 : 205-256.
- [18] **G. Gibault-Genty, J.-L. Georges,** Cathétérisme cardiaque, angiocardioraphie et coronarographie. Technique et résultats. Elsevier Masson 2009: 32-005-C-30.
- [19] **G. Finet.** Cardiologie interventionnelle diagnostique et thérapeutique. Cardiologie POUR LE PRATICIEN. Elsevier Masson. 3^{ème} édition 2008 : 99-104.
- [20] **J.Puel, M.J.Alibelli, M.Elbaz, D.Carrié.** Exploration coronarographique. Cardiologie et maladies vasculaires. Société Française de Cardiologie. Elsevier Masson 2007 : 214-218.
- [21] **Nicolas BENARD.** Analyse de l'écoulement physiologique dans un stent coronarien : Application à la caractérisation des zones de resténose pariétale. Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées, THESE de l'Université de Poitiers, 2006.
- [22] **G. Lemesle , C. Delhayeg.** La thrombose de stent, de plus en plus rare Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 60 (2011) 338–346.
- [23] Actes et prestations - ALD 13 « Maladie coronarienne », la HauteAutorité de Santé/ Service des Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades avril 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/liste_ald_maladie_coronarienne.pdf

- [24] **F. Philippe.** Coronarographie et angioplastie coronarienne. Masson 2002 : 3-103.
- [25] **L. Mangenot, N. Nouri.** Etat de l'art des techniques cardio-vasculaire pour le traitement de la sténose. Projet DESS « TBH », UTC, 01-02.
- [26] **P. Barragan, P. Commeau, O. Roquebert.** Endoprothèse coronaire ou stent. Cardiologie et maladies vasculaires : Société Française de Cardiologie. Elsevier Masson 2007 :558-561.
- [27] **Groupe Hospitalier du Centre Alsace Hôpital Albert Schweitzer.** Les différentes étapes d'une angioplastie coronaire au ballonnet http://www.cardio-paramed.com/fr/principe-mecanisme_action.html
- [28] **B.Ganu, B.Jacotot,** Prévention secondaire des coronaropathies. Masson 2002. Pages 128, 129,130.
- [29] **J. Sousa, J. Patrick, W. Serruys, et M. Costa.** «New Frontiers in Cardiology : Drug-Eluting Stents : Part I». *Circulation, Journal of the American Heart Association*, tome 107, 2003, pages 2274–2279.
- [30] **Association Meditas Cardio.** Angioplastie par ballonnet et la mise en place de stent. <http://www.meditas-cardio.fr/html/cardio/general.html>
- [31] **B. Chevalier, H. Eltchaninoff, D. Blanchard, G. Finet, M. Bedossa, T. Corcos, J.-L. Fourier, M. Hanssen, T. Lefèvre et J. Puel.** De l'usage des endoprothèses coronaires ARCHIVES DES MALADIES DU COEUR ET DES VAISSEAUX, tome 96, n° 3, mars 2003.
- [32] **Fabien Lamoureux , Guillaume Brunet, Claude Canat.** Place actuelle des endoprotheses coronaires dans le traitement de la cardiopathie ischémique Actualités pharmaceutiques hospitalières - Octobre-Décembre 2005 -If 4J.

- [33] **F. Vochelet, C. Tron, H. Eltchaninoff, L. Sebagh, A. Tavildari, A. Cribier.** Résultats immédiats et suivi clinique des patients traités par implantation de stents actifs en pratique courante ; *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 55 (2006) 199–203.
- [34] **Jean-Michel Juliard.** Les stents pharmacoactifs, *Sang Thrombose Vaisseaux* 2009 ; 21, n° 8 : 373-83 doi: 10.1684/stv.2009.0416.
- [35] **MARIE-C. Ross-Huot, M.D., Jose Aragon, M.D., et D. Bracco,** La prise en charge péri-opératoire des patients porteurs de stents intra-coronariens, *anesthésiologie conférences scientifiques* 2009, Volume 8, numéro 2.
- [36] **Scot Garg, MB, CHB, Patrick W. Serruys, MD, PHD.** 2010. Coronary Stents Current Status. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 56, No. 10 Suppl S, 2010. by Elsevier Inc. by the American College of Cardiology Foundation.
- [37] **F Bourdey Pribat, I Maachi, V Philip.** Endoprothèses coronaires actives : état actuel des connaissances. *Journal de Pharmacie Clinique.* 11/2004 ; 23 (4) : 253-8.
- [38] **S. Cook, S. Windecker, C. Kaiser, J-C Stauffer, M. Roffi, G. Pedrazzini, H. Rickli, T. F. Lüscher, F. Mach, B. Meier, M Pfisterer, P. Vogt, A. Jausi.** Risques et bénéfices des stents coronariens actifs *la Société Suisse de Cardiologie* *Kardiovaskuläre Medizin* 2007.

- [39] **E. Puymirat , A. Chaib , A. Chaudeurge , L. Trinquart , F. Ledru , E. Durand , N. Danchin , D. Blanchard** . Endoprothèses coronaires actives : respectons-nous les recommandations de la Société française de cardiologie et de la Haute Autorité de santé dans notre pratique quotidienne ? Annales de Cardiologie et d'Angéologie 2010 ; 59 (2010) 196–204.
- [40] **Thierry Lefèvre , Alice Ohanessian**. Endoprothèse active et maladie coronaire : quelles indications actuelles et futures ? mt cardio, vol. 3, n° 3, mai-juin 2007.
- [41] **STONE GW, ELLIS SG, COX DA et al**. TAXUS IV investigators. A polymer-based, paclitaxel eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med, 2004 ; 350 : 221-31.
- [42] **STONE GW, ELLIS SG, O'SHAUGHNESSY CD et al**. TAXUS V ISR Investigators. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents : the TAXUS V ISR randomized trial. JAMA, 2006 ; 295 : 1 253-63.
- [43] **Moses JW, L. MB, Pompa JJ et al**. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med, 2003 ; 349 : 1 315-23.
- [44] **STONE GW, ELLIS SG, COX DA et al**. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med, 2004; 350: 221-31.
- [45] **SILBER S, ALBERTSSON P, AVILES FF et al**. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2005 ; 26 : 804-47.

- [46] **GRINES CL, BONOW RO, CASEY DE et al.** Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents : a science advisory room the American dental association, with representation From the American College of Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Physicians. *Circulation*, 2007 ; 115 ; 813-8.
- [47] **DAEMEN J, GARCIA-GARCIA HM, KUKREJA N et al.** The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *European Heart Journal*, 2007 ; 28, 26-32.
- [48] **Jean-Yves Artigou, Jean-Jacques Monsuez**, *Cardiologie ET maladies vasculaires société française de cardiologie 2007 Elsevier Masson* ; pages: 123,144.
- [49] **Bokov P, Flaud P.** Du stent coronaire en métal au stent biodégradable. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2011 ; 23 (9) : 465-76.
- [50] **Scot Garg, MB, CHB, Patrick W. Serruys, MD, PHD** Coronary Stents Looking Forward *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 56, No. 10 Suppl S, 2010 ISSN 0735-1097/ :36.00.
- [51] **Gérard FINET.** Les stents coronaïres DIU de Cardiologie Interventionnelle – 2011. Department of Cardiology and Interventional Cardiology Cardiovascular Hospital - Hospices Civils de Lyon INSERM Unit 886.
- [52] **P. HINDLET, C. FARGEOT, J.-M. JULIARD, R. FARINOTTI .** Endoprothèses coronaïres : critères de choix et élaboration d'une fiche technique type J *Pharm Clin* 2005 ; 24 (1) : 40-6 , vol. 24, n° 1.

- [53] **Emmanuelle SCHAPIRO-DUFOUR, Fabienne MIDY, Aurès CHAIB, et al.** EVALUATION DES ENDOPROTHESES CORONAIRES A LIBERATION DE PRINCIPE ACTIF JUILLET 2009 Haute Autorité de santé/SED/SEESP/
- [54] **Wahid Khan, Shady Farah, Abraham J. Domb.** Drug eluting stents: Developments and current status. Journal of Controlled Release 161 (2012) 703–712.
- [55] **La commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS, ex-CEPP) et de la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP).** Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs » Haute Autorité de Santé SDIP/V.combeFBUTS STENTS3–2012.http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200910/fiche_de_bon_usage__angioplastie_coronarienne_interet_et_limites_des_stents_actifs.pdf
- [56] **Fabrice Ivanès, Jean-Jacques Bauchart, Eric Van Belle.** Risques et bénéfices des stents actifs au cours des syndromes coronariens aigus. Sang Thrombose Vaisseaux 2010 ; 22, n° 6 : 284-8.
- [57] **Bernard P, Roca F.** Outil de partage d'information : dossier dispositif médical euro pharma. Revue d'ADPHSO 2004 ; 28 : 33-8.
- [58] **Barragan P, Rieu R, Garitey V, Roquebert PO, Sainsous J, Silvestri M, et al.** Elastic recoil of coronary stents : a comparative analysis. Catheter Cardiovasc Interv 2000 ; 50 : 112-9.
- [59] **Upendra Kaul, Aijaz H Mansoor.** Choice of drug-eluting stent evidence-based or empirical. JICC Vol 2 Issue 1. 2012 ICC.

- [60] **Cook S, Wenaweserl P et al.** Incomplete stent apposition and late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation. Circulation. 2007.
- [61] **Pr. Jamal TAOUFIK.** Médicaments du système cardiovasculaire, PRECIS DE CHIMIE THERAPEUTIQUE. Medika developpement. 2007 : 243-287.
- [62] **Lepu Medical Technology Co., Ltd leading Chinese enterprise specialized in research & development, production, sales and service of high-tech interventional medical devices.** <http://en.lepumedical.com/>

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
الحمد لله العظم

أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

**اقتراح معايير الاختيار ذات الصلة في اختيار
واستخدام الدعامات المغلفة بالدواء
بالمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: جيهان العثماني

المزودة في: 30 ماي 1988 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الدعامات بالموقع - معيار الاختيار - عودة التضيق - قسرة الشريان التاجي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بوكيلي
أستاذ في طب القلب

مشرف

السيد: جمال توفيق
أستاذ في الكيمياء العلاجية

أعضاء

{

السيد: أحمد بنانة
أستاذ مبرز في الإدارة الصيدلانية و الحاسوب

السيد: جمال لمصوري
أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية