

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2017

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 21, décembre, 2017 à POITIERS
par Mademoiselle TRINQUANT Mathilde
1 juillet 1992

Utilisation des *stents* dans le traitement de l'athérosclérose et
risques de resténose

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

**Membres : Madame CHARVET Caroline
Monsieur CONDYLIS Maxime**

Directeur de thèse : Madame le Docteur CHARVET Caroline



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

➤

Poste d'ATER

- JUIN Camille

Poste de Doctorant

- BERNARD Clément
- DOUMAS Manon

Remerciements

Je souhaite remercier tout particulièrement mon Directeur de Thèse

CHARVET Caroline, Maître de conférences en Physiologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Poitiers.

Madame Charvet,

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer cette thèse malgré les conditions de distance assez inhabituelles et ainsi de m'avoir accompagnée avec justesse et efficacité durant l'ensemble de la rédaction.

J'aimerais également vous dire à quel point j'ai apprécié votre disponibilité et votre respect sans faille des délais serrés de relecture des documents que je vous ai adressés. Vous avez su me donner les bons conseils pour améliorer la qualité rédactionnelle de la thèse, vous avez donc contribué à l'aboutissement de cette thèse par votre apport considérable. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à vos qualités d'écoute, de patience, de soutien et de compréhension tout au long de ce travail.

Je remercie sincèrement les membres du jury

FAUCONNEAU Bernard, Professeur de Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Poitiers.

CONDYLIS Maxime, Docteur en Pharmacie.

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse et de juger mon travail.

Un grand merci à mes proches

A mes parents

Je tiens à remercier mes parents pour leur soutien et leur amour constant, qui m'accompagnent depuis toujours.

A mon frère Xavier

Je tiens à remercier mon frère qui a toujours été une aide pour moi dans le monde scientifique ainsi que dans la réalisation de cette thèse.

A l'ensemble de ma famille

Je tiens à remercier toutes les personnes de ma famille qui ont contribué et qui m'ont soutenu de près ou de loin, lors de mes études et de la réalisation de cette thèse.

A tous mes amis

Je tiens à remercier tous mes amis qui me transmettent leur bonne humeur au quotidien.

Merci à tous et à toutes.

Table des matières

Remerciements.....	p5
Liste des abréviations.....	p11
Liste des illustrations.....	p12
Introduction	p14
Partie I. L' Athérosclérose.....	p17
I.1 Généralités.....	p17
I.1.1 Définition.....	p17
I.1.2 Description.....	p17
I.1.3 Localisation de l'athérosclérose.....	p19
I.2 Physiopathologie de l'athérosclérose.....	p21
I.2.1 Les acteurs responsables de l'athérosclérose.....	p21
I.2.2 Déroulement de la formation de la plaque lipidique.....	p26
I.2.3 Le rôle du cholestérol dans l'athérogenèse.....	p28
I.2.4 Complications de la plaque d'athérosclérose.....	p29
I.3 Conséquences de l'athérosclérose pathologique.....	p30
I.3.1 Les maladies coronariennes.....	p30
Partie II. Les endoprothèses coronaires.....	p33
II.1 Généralités.....	p33
II.1.1 Définition et historique.....	p33
II.1.2 Réglementation.....	p35
II.1.2.1 Mise sur le marché	p35
II.1.2.2 Marquage CE.....	p35
II.1.2.3 Matériovigilance.....	p36
II.1.3 Prix et remboursement des endoprothèses coronaires.....	p36
II.1.3.1 Liste des produits et prestations remboursables (LPPR).....	p36
II.1.3.2 Le circuit de remboursement.....	p37
II.2 Description des stents.....	p38
II.2.1 Caractéristiques d'un stent.....	p38
II.2.1.1 Matériaux.....	p38
II.2.1.2 Dimension du stent.....	p39
II.2.1.3 Design des stents.....	p39
II.2.1.4 Les qualités essentielles.....	p41
II.2.2 Les catégories de stents.....	p42
II.2.2.1 Les stents nus.....	p42
II.2.2.2 Les stent actifs.....	p43
II.2.2.2.1 Définition.....	p43
II.2.2.3 Générations de stents actifs.....	p45
II.3 L'acte médical : l'angioplastie	p47
II.3.1 Prérequis de l'intervention.....	p48
II.3.1.1 Pour les professionnels de santé.....	p48
II.3.1.2 Pour les patients.....	p48
II.3.2 les techniques.....	p49
II.3.2.1 Angioplastie par ballonnet.....	p49
II.3.2.2 Angioplastie « stenting ».....	p51
II.4 Indications.....	p53
II.4.1 Traitement.....	p53
II.4.1.1 Le bon usage des traitements anti-agrégants plaquettaires.....	p53
II.4.1.2 Limites de la bithérapie.....	p54

II.4.2 Stratégies thérapeutiques.....	p55
II.4.2.1 Position de la HAS.....	p55
II.4.2.2 Position du GACI.....	p56
II.4.3 Limites médico-économique.....	p57
Partie III. La resténose	p58
III.1 Description générale.....	p58
III.1.1 Définition	p58
III.1.2 Les facteurs de risques.....	p59
III.1.3 Prévention de la resténose.....	p59
III.1.4 Le traitement de la resténose.....	p59
III.1.4.1 Après une angioplastie seule.....	p59
III.1.4.2 Après la pose d'un stent.....	p60
III.2 La physiopathologie de la resténose.....	p60
III.2.1 La resténose dans les cas de post-angioplastie seule.....	p61
III.2.1.1 Le recul élastique précoce de la paroi artérielle.....	p61
III.2.1.2 Le remodelage artériel constrictif.....	p62
III.2.1.3 La thrombose murale	p63
III.2.2 La resténose dans les cas post-angioplastie avec stenting.....	p64
III.2.2.1 L'hyperplasie néo-intimale.....	p64
III.2.2.2 Définition.....	p64
III.2.2.3 Les différents facteurs.....	p65
III.2.2.4 La chronologie de la resténose par hyperplasie néo-intimale.....	p66
III.3 L'amélioration de l'efficacité de la prise en charge au cours du temps.....	p67
III.3.1 Efficacité angioplastie seule versus angioplastie stenting.....	p67
III.3.2 Efficacité stent nu versus stent actif.....	p70
III.3.3 Efficacité entre stents actifs.....	p71
III.3.3.1 Entre les différents designs.....	p71
III.3.3.2 Entre les différences de concentration de substance active.....	p72
III.3.4 Quelques exemples d'efficacité chez les populations particulières.....	p72
III.3.4.1 Le diabétique.....	p72
III.3.4.2 Le sujet âgé.....	p73
Conclusion.....	p75
Liste bibliographique.....	p78
Résumé.....	p92
Summary.....	p93

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

bFGF : basic Fibroblast Growth Factor

CE : Conformité Européenne

CEE : Communauté Economique Européenne

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CNEDIMTS : Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

DM : Dispositif Médical

GACI : Groupe Athérome coronaire et Cardiologie Interventionnelle

GHS : Groupes Homogènes de Séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : High Density Lipoprotein

ICAM-1 : Inter Cellular Adhesion Molecule-1

IDL : Intermediate Density Lipoprotein

INSERM : Institut Nationale de la Santé Et de la Recherche Médicale

LDL : Low Density Lipoprotein

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

NO : Monoxyde d'Azote

oxLDL : Low Density Lipoprotein oxyde

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PBMA : PolyMéthacrylate de Butyle

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PEVA : Poly Ethylène-Acétate de Vinyle

PLGA : L-Lactide-co Glycolide-Polymère

SR : Service Rendu

TGF- β : Transforming Growth Factor β

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Liste des illustrations

Table des tableaux

Tableau 1: Classification des différents stades de l'évolution de l'athérosclérose	p18
Tableau 2 : Stents actifs de première génération	p45
Tableau 3 : Stents actifs de deuxième génération	p46
Tableau 4 : Stents actifs de troisième génération sans polymère	p46
Tableau 5 : Stents actifs de troisième génération bio-résorbables	p47
Tableau 6: Etude BENESTENT II	p70

Table des figures

Figure 1: Représentation de coronaire saine et en présence d'athérosclérose, en coupes longitudinale et transversale	p19
Figure 2: Structure d'une artère, organisée en trois tuniques Intima, Media et Adventice	p20
Figure 3: Les acteurs responsables de l'athérosclérose : vue générale et détail des étapes (CS : cellules spumeuses ; CML : cellules musculaires lisses ; Lip. : lipides ; PG : protéoglycane ; TC : tissu conjonctif)	p25
Figure 4: Processus de formation de la plaque lipidique dans l'athérosclérose, par oxydation des lipoprotéines à basse densité (LDL), transformation des monocytes en cellules spumeuses, et sécrétion de facteurs pro-inflammatoires	p27
Figure 5: Les complications de l'athérosclérose : thrombus, infarctus ou mort subite	p32
Figure 6: Les différents designs de stents utilisés : tubulaires, en anneau, enroulés ou multi-design .	p40
Figure 7: Matériel nécessaire pour réaliser une angioplastie	p51
Figure 8: Schéma de l'action du stent déployé au sein d'une artère permettant sa revascularisation....	p52
Figure 9: Les mécanismes resténose observés suite à une angioplastie avec ou sans stenting : recoil, thrombose murale, remodelage constrictif, hyperplasie néo-intimale	p61
Figure 10: Comparaison de l'évolution de la resténose au court du temps entre angioplastie seule et stenting	p68
Figure 11: Courbes de survie, libre de toute resténose, en fonction du temps, chez les patients ayant subi une angioplastie seule ou avec stenting	p69

Introduction

Le cœur est un organe qui a attiré l'attention de nombreuses personnes au cours des siècles : que ce soit celle d' « intellectuels », tels Aristote, Hippocrate ou Galien, à la fois philosophes, médecins et scientifiques, au début de la découverte des mécanismes physiologiques du système cardiovasculaire, ou celle de praticiens actuels dans le but d'améliorer les pratiques médicales. Le cœur est un organe vital, essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. Toutefois, il est soumis à de nombreux facteurs physiologiques voire physiopathologiques dont certains peuvent être très délétères à son équilibre (par exemple le diabète, le tabac, la sédentarité, l'alimentation, l'âge, la composante génétique, etc.).

Aujourd'hui, dans les pays développés, les dysfonctionnements du cœur sont à l'origine de nombreuses pathologies comme par exemple l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, la cardiomyopathie hypertrophique. Selon les données de l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale), les pathologies cardiaques représentaient la deuxième cause de décès en France en 2011 avec 27,5 % de décès, toutes causes de décès confondues (INSERM, 2011).

Parmi toutes ces pathologies cardiaques, les maladies coronariennes causées par l'athérosclérose constituent plus particulièrement, un grave problème de santé publique, et ce, depuis de nombreuses années. En effet, l'incidence de ces maladies n'a fait que s'accroître au fil du temps et elle progresse d'autant plus rapidement que la population est de plus en plus âgée. Par exemple, en 2013 en France, d'après l'INSERM, on compte environ 18 000 décès par an pour 120 000 infarctus du myocarde (INSERM, 2013).

Pour pallier ces problèmes, des interventions chirurgicales et des traitements médicamenteux ont tout d'abord été mis en place. Aujourd'hui, grâce à l'évolution des connaissances sur ces pathologies, à l'amélioration des méthodes de prise en charge, et surtout grâce à l'apparition de dispositifs médicaux appelés endoprothèses ou *stent* en anglais, la prise en charge de la maladie a nettement progressé, permettant ainsi de traiter de manière plus efficace les problèmes liés à l'obstruction des artères. De plus, ces endoprothèses ont elles aussi évoluées au cours du temps, avec le développement de nouvelles générations. Les premiers *stents* étaient de simples *stents*

« nus », puis, ils ont été associés à des substances médicamenteuses (les *stents* « actifs ») et enfin, les *stents* les plus récents sont des *stents* qui ont la particularité d'être bio-résorbables.

La pose de tels dispositifs médicaux a été pratiquée de manière exponentielle, mais non sans conséquence dommageable pour les patients, avec notamment l'apparition de problèmes de « resténose ». Cette resténose fait suite au déroulement « normal » de l'intervention chirurgicale, mais peut être aggravé si le *stent* choisi est mal adapté à la situation clinique du patient. Ceci peut alors entraîner des frais médicaux inappropriés et très supérieurs à ce qu'ils devraient être, que l'assurance maladie doit cependant couvrir.

Dans cette thèse de fin d'études de Pharmacie, nous allons tout d'abord développer la physiologie et la physiopathologie de l'athérosclérose, en détaillant quels sont les acteurs cellulaires et moléculaires responsables de cette manifestation pathologique (Première partie). Nous aborderons ensuite, dans une seconde partie, l'évolution des dispositifs médicaux implantables ou *stents*, ainsi que leurs conditions d'utilisation. Pour finir, dans la troisième partie, nous décrirons quelles sont les limites physiologiques de ces dispositifs médicaux, en particulier avec les problèmes liés à la resténose.

Partie I. L'Athérosclérose

I.1 Généralités

I.1.1 Définition

L'athérosclérose a été définie en 1958 par l'Organisation Mondiale de la Santé comme étant : « une association variable de remaniements de l'*intima* des artères de gros et moyen calibre. L'athérosclérose consiste en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires. Le tout est accompagné de modifications de la *média* » (Emmerich J et Bruneval P, 2000). Le risque majeur est alors que la plaque d'athérome se détache de la paroi et conduise à la formation d'un caillot ou thrombus qui peut atteindre le cœur, les poumons ou venir boucher les artères ou les veines.

I.1.2 Description

Il existe deux types d'athérosclérose, l'athérosclérose anatomique physiologique et l'athérosclérose pathologique (voir *Figure 1*). En effet, chaque être humain dès l'état de fœtus développe une athérosclérose (état de strie lipidique), dépendante du taux de cholestérol de la mère et des composantes génétiques. C'est donc un phénomène physiologique, mais qui peut dégénérer et devenir pathologique (Jeunemaitre X, 2014).

Une classification a été mise en place par Stary sous la direction de l'*American Heart Association* (voir *Tableau 1*) afin de pouvoir hiérarchiser les différents stades d'évolution de l'athérosclérose.

Huit états d'évolution de la plaque d'athérome ont été décrits : de l'état I à l'état V, l'athérosclérose est anatomique et non pathologique, de VI à VIII elle est considérée pathologique car elle est devenue instable (Stary H.C, 1992; Stary H.C *et al.*, 1995).

Tableau 1: Classification des différents stades de l'évolution de l'athérosclérose (d'après Stary et al., 1995)

Type	Nom	Définition
I	Lésion initiale	Dépôt de lipides dans un épaissement de l' <i>intima</i> au sein de cellules spumeuses (macrophages) isolées.
II	Strie graisseuse	Nombre important de cellules spumeuses (macrophages et cellules musculaires) accumulées dans l' <i>intima</i> ; lésion visible à l'œil nu sous forme de ponctuation et de stries.
III	Pré-athérome ou lésion intermédiaire	Apparition de lipides extracellulaires.
IV	Athérome	Première lésion dite avancée, avec formation du cœur lipidique par « ramassement » des lipides intra et extracellulaires.
V	Fibro-athérome ou plaque simple	Individualisation de la chape fibreuse.
VI a b c	Fibro-athérome compliqué : - thrombo hémorragique - thrombotique - hémorragique	Plaque compliquée (instable) par rupture, pouvant donner lieu à la constitution d'un thrombus mural et/ou d'une hémorragie (hématome) à l'intérieur de la plaque.
VII	Lésion calcifiée	Plaque avancée, lourdement calcifiée.
VIII	Lésion fibreuse	Plaque avancée, principalement formée de collagène, lipides absents.

Son développement est un phénomène lent et chronique, pouvant aboutir à une réaction inflammatoire excessive causée par une lésion de l'endothélium (Widmaier E, Raff H et Strang K, 2013).

Dans le cas de l'athérosclérose physiologique, il se produit une prolifération de lymphocytes T, de cellules musculaires lisses, de monocytes-macrophages, accompagnée d'une néovascularisation de l'*intima*. D'autres substances interviennent dans ces processus comme les plaquettes, les métalloprotéases... Ces processus correspondent à une réponse inflammatoire de l'organisme (Rekhter M.D et Gordon D, 1995).

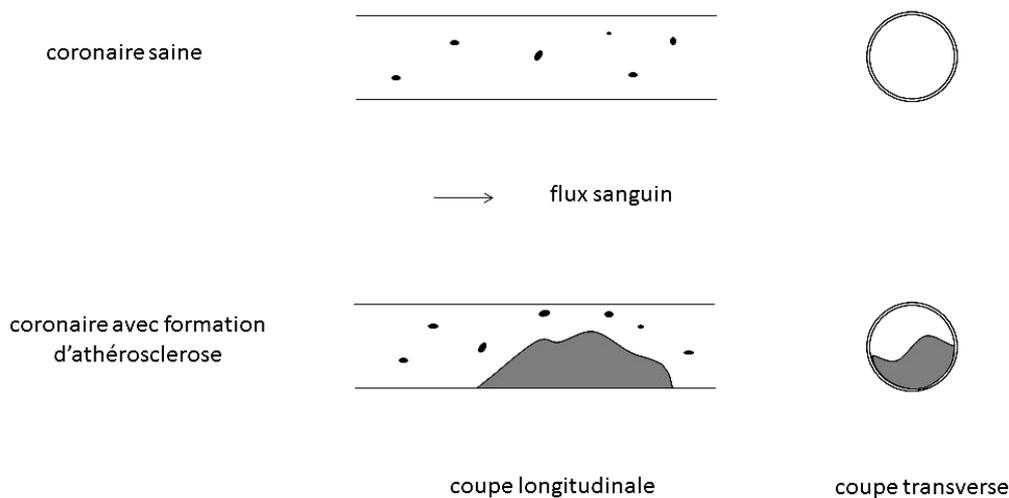


Figure 1: Représentation de coronaire saine et en présence d'athérosclérose, en coupes longitudinale et transversale (Mathilde Trinquant, 2017)

De nombreux facteurs de risque peuvent induire un état inflammatoire exacerbé menant à l'état pathologique de l'athérosclérose. Après la formation de la plaque d'athérome au sein de l'artère, celle-ci va être plus ou moins stable suivant sa composition, ce qui peut amener le patient à des risques de complications si celle-ci se détache. L'âge avancé, la génétique, le tabac, le diabète, l'hypertension ou encore des taux de cholestérol élevés, peuvent être des facteurs favorisant cette rupture mais aucun n'a véritablement été confirmé car c'est un phénomène complexe. En revanche, ce qui est bien établi, c'est que les femmes ménopausées sont davantage sujettes au risque d'évolution pathologique de la plaque d'athérome (Widmaier E, Raff H et Strang K, 2013).

I.1.3 Localisation de l'athérosclérose

L'athérosclérose est un phénomène qui se produit au sein des artères de calibre important comme par exemple au niveau des artères coronaires du cœur (artères spécifiques qui irriguent le cœur). Il existe deux artères coronaires, l'artère coronaire droite et l'artère coronaire gauche.

D'un point de vue histologique, les artères coronaires, tout comme les autres vaisseaux sanguins, sont constituées de trois tuniques de l'extérieur vers l'intérieur : la tunique externe, moyenne et interne (voir *Figure 2*).

- La tunique externe ou encore appelée adventice comprend principalement des vaisseaux et les nerfs. L'ensemble est appelé *vasa vasorum* (Kamina P, 2009).
- La tunique moyenne ou *média* est la tunique la plus épaisse. Son épaisseur est fonction de la pression sanguine : plus celle-ci est forte, plus la tunique sera épaisse. Elle est composée de fibres musculaires lisses et de fibres élastiques, dont les proportions varient en fonction du type d'artère considérée (artère musculaire ou artère élastique) (Kamina P, 2009).
- Et pour finir la tunique interne, ou *intima* (Kamina P, 2009). L'*intima* des artères et des veines est la partie dans laquelle s'écoule le sang. Cette tunique est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales placées sur une membrane dite « limitante élastique interne » (Toussaint *et al.*, 2003).

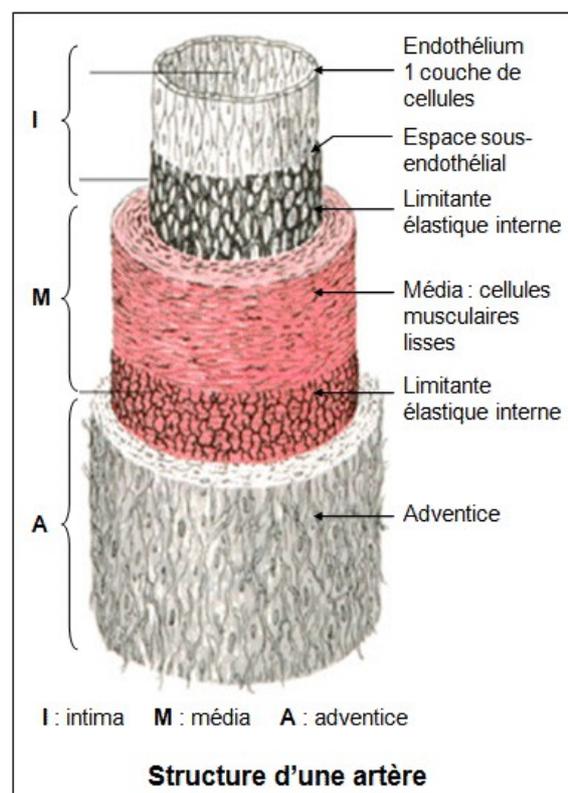


Figure 2: Structure d'une artère, organisée en trois tuniques Intima, Media et Adventice (Bio Top, 2017)

L'endothélium permet de former une couche sur laquelle les cellules sanguines dans des conditions normales n'adhèrent pas, il joue un rôle dans le contrôle de l'hémostase ainsi que

dans le tonus et le remodelage vasculaire. L'endothélium secrète des substances, qui régulent la coagulation et l'agrégation plaquettaire, des cytokines dans les réponses immunitaires et des substances paracrines agissant sur le tonus vasculaire. L'endothélium intervient également sur la prolifération des muscles lisses vasculaires dans les maladies athéromateuses. C'est donc cette partie de l'artère qui joue un rôle important dans les pathologies de l'athérosclérose. (Widmaier E, Raff H et Strang K, 2013).

Les artères sont constituées principalement de muscles lisses vasculaires et de tissus élastiques (fibres d'élastine). Le muscle lisse vasculaire est disposé de façon circulaire ou spiralée. Cette configuration permet de contrôler le tonus musculaire par contraction (vasoconstriction) ou par relâchement (vasodilatation) sous le contrôle des concentrations des substances chimiques alentour. On trouve également du tissu conjonctif fibreux et de l'endothélium mais dans de plus faibles proportions (Dee Unglaub S, 2007).

I.2 Physiopathologie de l'athérosclérose

I.2.1 Les acteurs responsables de l'athérosclérose

L'athérosclérose est un processus inflammatoire localisé au niveau des artères et entretenue par les lymphocytes T, les cellules endothéliales, les monocytes-macrophages, les cellules musculaires lisses.

Dans les paragraphes suivants, nous allons détailler le rôle de ces différents acteurs.

Les cellules endothéliales

Comme détaillé précédemment, les cellules endothéliales sont présentes à la surface de la paroi interne des artères (*intima*). Elles jouent un rôle important dans le maintien de l'équilibre des vaisseaux.

Premièrement, elles régulent la perméabilité vasculaire. En cas de lésion, l'équilibre est brisé et la perméabilité s'intensifie. L'accumulation de substances sur la couche de cellules endothéliales se met en place (Rajendran P *et al.*, 2013). De plus, des glycosaminoglycanes présents à la surface de

l'endothélium permettent l'absorption de cytokines, ainsi que le passage des particules de LDL (Low Density Lipoprotein). Les cellules endothéliales finissent par oxyder le LDL piégé par leurs récepteurs « scavengers », et emprisonnés par les macrophages. Il faut également noter que les cellules endothéliales synthétisent des cellules musculaires lisses (voir paragraphe ci-dessous sur les cellules musculaires lisses) (Steinberg D, 1997).

Dans des conditions normales, les cellules endothéliales maintiennent un équilibre anti-thrombotique. Mais si une lésion du sous-endothélium se produit, cet équilibre sera rompu. L'altération de la synthèse des substances anti-thrombotique entraînera ensuite la formation d'un thrombus. De plus, les cellules endothéliales secrètent des substances qui maintiennent le tonus vasculaire, l'endothéline et le NO (monoxyde d'azote). Lors de la formation d'un athérome, un déséquilibre de sécrétion de ces substances se produit : il y aura alors plus de substances vasodilatatrices qui seront libérées. Cela entraîne un changement de la structure de la paroi artérielle et aura un impact sur la resténose post angioplastie (voir Partie III). On peut également ajouter que les cellules endothéliales secrètent des cytokines favorisant la sécrétion de substances vasoactives (Rajendran P *et al.*, 2013).

Les monocytes-macrophages

Les monocytes sont les précurseurs des macrophages. Ils se différencient lors de leur passage dans le sous- endothélium de l'artère par l'intermédiaire de récepteurs (VCAM-1et ICAM-1) présents à la surface des parois artérielles (Olofsson S.O, Lennart A et Boren J, 1999). En temps normal, on ne retrouve pas de macrophage dans les parois des artères. Cependant, en cas d'athérosclérose, sous l'influence de chimiokines, des macrophages viennent éliminer les molécules pro-inflammatoires cytotoxiques en les phagocytant.

Comme les cellules endothéliales, les macrophages possèdent des récepteurs « scavengers » à leur surface, et sont capables d'endocytose. Ils phagocytent toutes substances anormales présentes dans la paroi des artères comme par exemple les LDL oxydées (OxLDL) ou d'autres agents infectieux (Olofsson S.O, Lennart A et Boren J, 1999). Une concentration élevée de macrophages chargés d'OxLDL dans l'*intima* est le signe de la présence d'une formation d'athérosclérose pathologique.

De plus, il faut savoir que les macrophages se transforment en cellules dites spumeuses, après qu'ils aient accumulé des lipides au sein de leur cytoplasme. C'est une étape clé dans la formation des lésions athéromateuses (Libby P, 2000).

Les macrophages ont également la possibilité de sécréter de nombreuses substances. Ils secrètent des facteurs de croissance pour les cellules alentours et des cytokines favorisant le développement du processus d'athérosclérose. De plus, suite au phénomène de phagocytose, ils libèrent des protéases, comme les métalloprotéases, et des anions superoxydes capables de dégrader la matrice extracellulaire (Olofsson S.O, Lennart A et Boren J, 1999).

Les lymphocytes T

Au vu des résultats des deux études de l'équipe de Stemme, menées en 2000 et en 1991 (Stemme, Rymo et Hansson, 1991 ; Stemme, Holm et Hansson, 2000), les lymphocytes T, en particulier les lymphocytes T auxiliaires -CD4⁺, sont présents au niveau des plaques d'athérome car l'athérosclérose est un phénomène inflammatoire.

La réponse immunitaire exécutée par ces lymphocytes T auxiliaires est dite spécifique, car ils reconnaissent spécifiquement les OxLDL. De plus, ces lymphocytes reconnaissent une catégorie spéciale d'antigènes, présentés par les macrophages, localisés au niveau de la plaque d'athérome. Sous l'influence des protéines présentes dans la plaque, les lymphocytes se multiplient de manière excessive.

Les cellules musculaires lisses

D'après l'étude menée par l'équipe de Rzucidlo E.M en 2007 (Rzucidlo EM, Martin KA et Powell RJ, 2007), les cellules musculaires lisses sont dotées de la capacité de plasticité c'est-à-dire qu'elles ont la capacité de changer de phénotype en fonction de leur migration au sein de la paroi artérielle en passant de la *média* vers l'*intima*.

En temps normal, on trouve les cellules musculaires lisses au niveau de la *média* sous leur phénotype « contractile » ou différencié. Elles sont organisées de manière concentrique et régulière afin de pouvoir contrôler le tonus vasculaire (vasoconstriction- vasodilatation). Elles permettent également la production de faible quantité de matrice extracellulaire (collagène, fibres élastiques, protéoglycanes).

Lors du phénomène d'athérosclérose, les cellules musculaires lisses migrent dans l'*intima* des artères et adoptent un phénotype dédifférencié ou « synthétique ». Sous ce phénotype, les cellules musculaires lisses secrètent de grandes quantités de matrice extracellulaire ainsi que d'autres substances favorisant le phénomène.

Elles peuvent également devenir des cellules dites spumeuses, comme les macrophages, en ingérant des lipides dans leur cytoplasme et en prenant une apparence d'écume, d'où leur nom. (Rzucidlo EM, Martin KA et Powell RJ, 2007).

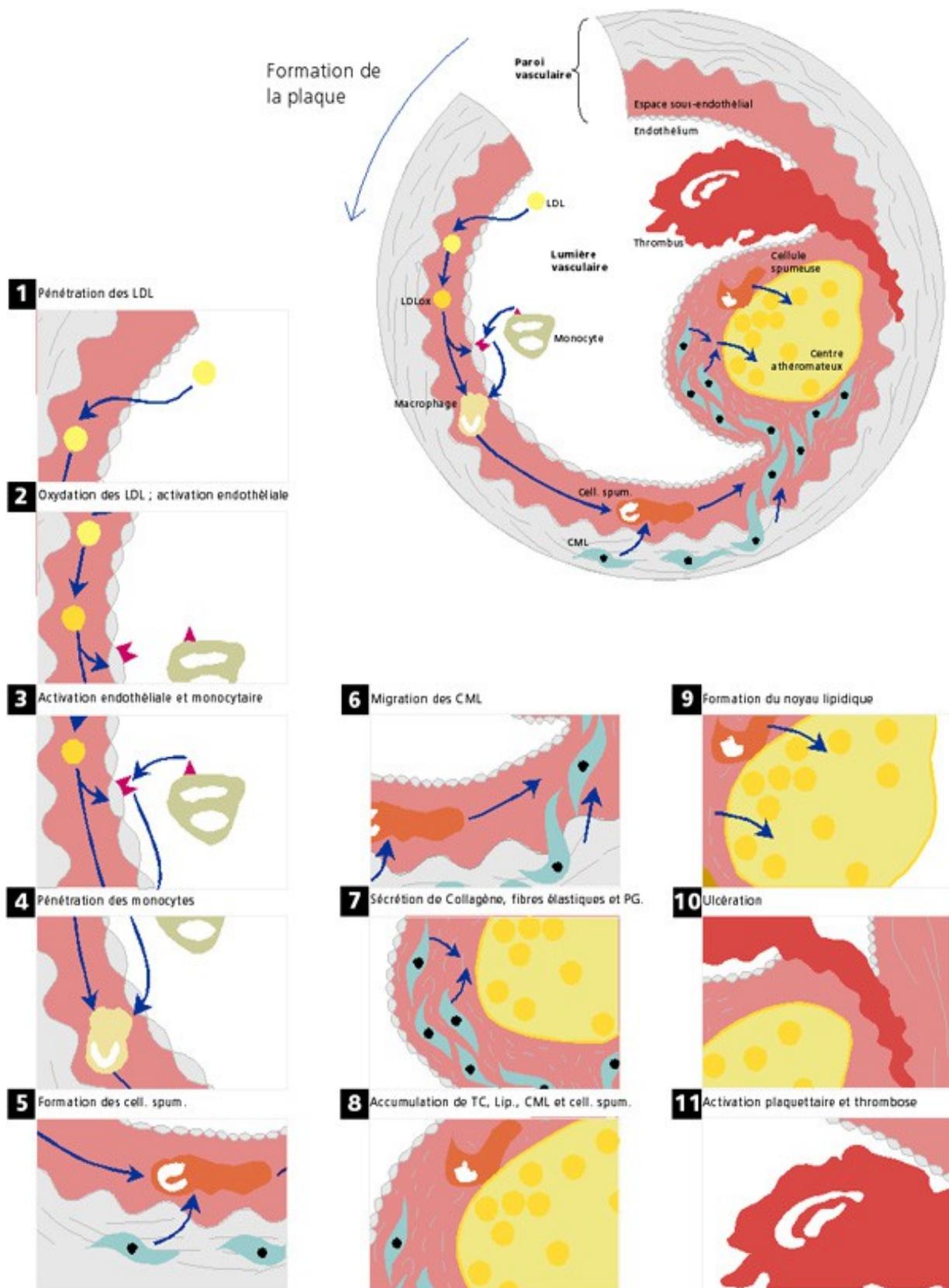


Figure 3: Les acteurs responsables de l'athérosclérose : vue générale et détail des étapes (CS : cellules spumeuses ; CML : cellules musculaires lisses ; Lip. : lipides ; PG : protéoglycane ; TC : tissu conjonctif) (123 Bio.net, 2017)

I.2.2 Déroutement de la formation de la plaque lipidique

Le cœur lipidique

Tout d'abord, comme illustré sur la *figure 4*, la première étape de la formation du cœur lipidique de la plaque d'athérosclérose consiste en une infiltration de LDL de manière passive dans l'*intima* des artères (Nordestgaard B.G et Nielson LB, 1994).

Ce phénomène résulte de l'accumulation de différents processus qui favorisent le passage des LDL et donc la formation de la chape fibreuse. En effet, lorsqu'il y a une dysfonction endothéliale, il n'y a plus de contrôle de l'activité vasomotrice des vaisseaux. On n'observe plus de phénomène de vasodilatation, à cause de la diminution de synthèse du NO, qui a normalement des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires ainsi qu'anti-prolifératives et anti-migrationnelles des cellules musculaires lisses (Gimbrone M.A Jr, 1999). L'endothélium ne contrôle plus également les forces de cisaillement, ce qui entraîne une perte de flux laminaire et une diminution locale des forces de cisaillement (Nordestgaard B.G et Nielson LB, 1994; William J.K et Tabas I, 2010). En conséquence, on observe une augmentation de la perméabilité de l'endothélium favorisant le passage des LDL et une variation d'expression des protéines d'adhésion facilitant la pénétration des monocytes (Gimbrone M.A. Jr, 1999). De plus, comme on l'a vu précédemment, les LDL sont oxydées au contact des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses et des macrophages. L'oxydation est réalisée par des radicaux libres oxygénés qui provoquent une peroxydation lipidique des LDL. La formation des lipides oxydés peut aussi se produire après un temps de présence important dans l'*intima*, car la pression partielle en oxygène y est élevée, ou par des dégradations enzymatiques.

Les OxLDL ont un pouvoir chimio-attracteur sur les monocytes circulants. Ainsi, les monocytes adhèrent à la paroi artérielle, (ce qui n'arriverait pas en conditions normales), à cause de l'augmentation de la présence des protéines d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1). Ces protéines d'adhésion, en concentration très élevée, constituent un marqueur biologique chez les personnes souffrant d'athérosclérose.

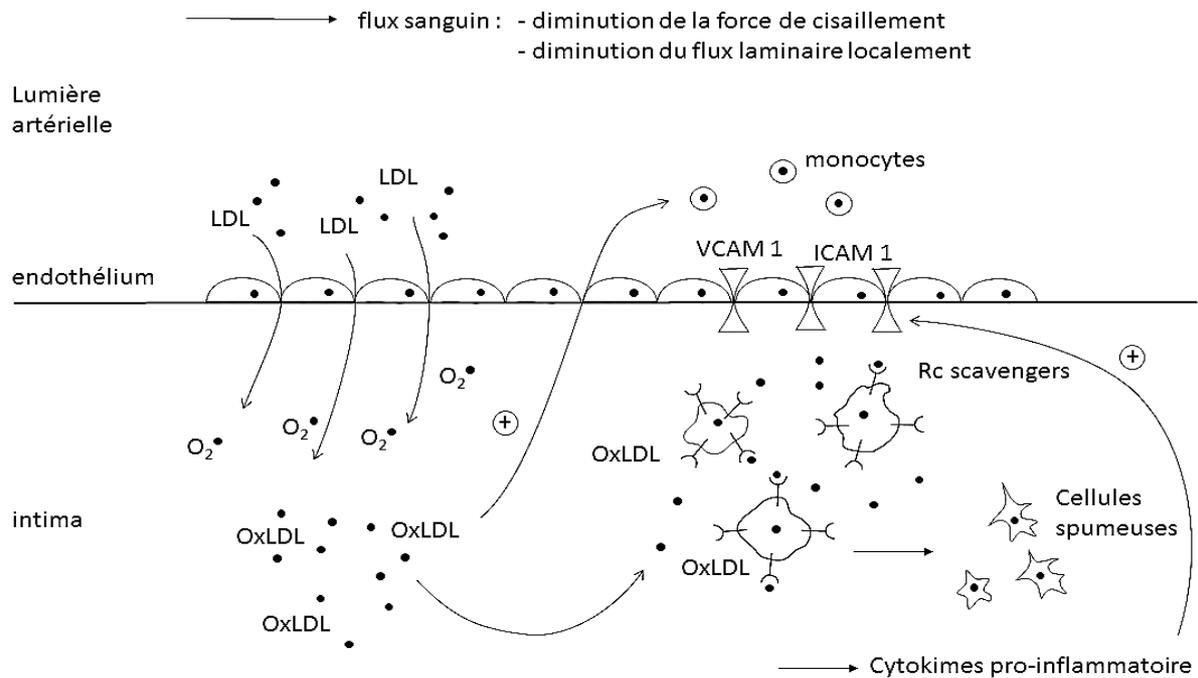


Figure 4: Processus de formation de la plaque lipidique dans l'athérosclérose, par oxydation des lipoprotéines à basse densité (LDL), transformation des monocytes en cellules spumeuses, et sécrétion de facteurs pro-inflammatoires (Mathilde Trinquant, 2017)

De plus, les protéines d'adhésion permettent le passage des monocytes par un phénomène d'extravasation, dans le sous-endothélium, et leur transformation en macrophages. Par l'intermédiaire de leurs récepteurs « scavengers », ils captent les OxLDL et se transforment alors en cellules spumeuses. Ces cellules sont importantes dans le mécanisme de l'athérosclérose. Les cellules spumeuses sont responsables de la création de stries lipidiques qui dérivent sur la formation de la plaque d'athérome. De plus, les macrophages secrètent des cytokines inflammatoires qui favorisent l'adhésion et le passage des monocytes. Le phénomène inflammatoire est donc auto-amplifié (Nordestgaard B.G et Nielson LB, 1994; William J.K et Tabas I, 2010).

La chape fibreuse

Dans un même temps, les cellules musculaires lisses se situant dans la *média* prolifèrent, notamment sous l'action de facteurs de croissance PDGF. Elles se différencient également, passant d'un phénotype contractile, normalement présent dans la *média*, à un phénotype synthétique au niveau de l'*intima*. Ainsi, grâce à ce changement phénotypique, les cellules musculaires lisses peuvent synthétiser des facteurs de croissance et de la matrice extracellulaire

(Rzucidlo E.M, Martin K.A et Powell R.J, 2007). Cet ensemble de prolifération permet de former la chape fibreuse protégeant le foyer lipidique. Il est donc important que celle-ci soit solide pour éviter les risques de ruptures ou d'érosion de la plaque. Enfin, ces cellules musculaires lisses se transforment en cellules spumeuses, après ingestion des OxLDL, de la même manière que pour les macrophages.

De plus, dans une étude menée par Glagov *et al.*, en 1987, on constate que sur une très longue durée, la plaque s'amplifie et est accompagnée d'un mécanisme de remodelage artériel compensatoire. On dit que l'artère se remodèle pour pallier le problème de réduction du diamètre de la lumière intimale, causé par la plaque. Une autre matrice extracellulaire de la paroi est créée en réponse à la destruction de cette dernière par les différents types cellulaires. Toutefois le remodelage artériel finit par atteindre sa limite, et le mécanisme compensateur ne peut plus se faire : la plaque finit par obstruer complètement la lumière intimale de l'artère, on parle alors de sténose (Glagov S *et al.*, 1987).

I.2.3 Le rôle du cholestérol dans l'athérogenèse

Il est connu qu'un taux élevé de cholestérol est un facteur de risque dans la survenue des maladies cardiovasculaires. Toutefois, le développement de l'athérosclérose, n'est pas forcément lié aux concentrations élevées d'une seule catégorie de lipoprotéine (Packard CJ, 1999). En effet, il faut aussi tenir compte des transformations qu'auront subies les lipoprotéines. Par exemple, le cholestérol transporté par des lipoprotéines de basse densité (VLDL (Very Low Density Lipoprotein), IDL (Intermediate Density Lipoprotein) et surtout le LDL) favorise l'athérogenèse. Or, pour le LDL il existe plusieurs sous-populations qui ne vont pas avoir le même effet athérogène (Chapman J *et al.*, 1988). Les LDL petites et denses favorisent davantage la formation de la plaque car elles s'oxydent plus facilement (étape importante dans la formation de la plaque permettant ultérieurement la formation des cellules spumeuses) même en se trouvant à des concentrations physiologiques. Elles s'oxydent davantage car elles ont la capacité de pénétrer plus facilement dans la paroi artérielle et ont une meilleure affinité avec les protéines d'adhésion (VCAM-1 et ICAM-1) du sous-endothélium (Nigon F *et al.*, 1991). A l'inverse, le cholestérol véhiculé par des lipoprotéines de haute densité, le HDL (High Density Lipoprotein) n'a pas de pouvoir athérogène puisqu'il permet l'acheminement du cholestérol des tissus vers le foie. Cela bloque la transformation de LDL en composés oxydés et évite la formation d'autres dérivés

phospholipidiques oxydés. Cependant on peut noter que ce processus se produit chez un individu sain alors que chez un individu souffrant de pathologies coronariennes, ce processus sera altéré du fait de la présence de taux peu élevé de HDL, amplifiant encore le mécanisme d'athérosclérose (Van Lenten B.J *et al.*, 2001).

I.2.4 Complications de la plaque d'athérosclérose

Rupture et érosion de la plaque

Après formation de la plaque d'athérome, si la chape fibreuse entourant le foyer lipidique vient à être fragilisée, un risque de rupture (60% des cas) ou d'érosion (40% des cas) peut se produire, entraînant des manifestations cliniques plus ou moins graves (Virmani R *et al.*, 2000).

En effet, sous l'effet de facteurs de risque, la plaque peut se rompre. Le sang va entrer en contact avec les éléments thrombogènes du foyer lipidique (facteur tissulaire sécrété par les macrophages) entraînant une thrombose qui peut obstruer l'artère, partiellement ou totalement. Toutefois dans un cas de simple érosion superficielle, sans rupture de plaque, une thrombose peut également survenir, générant les mêmes manifestations cliniques qu'une rupture de plaque (Tedgui A. et Mallat Z, 1999; Aikawa M *et al.*, 1999).

Mécanismes de rupture ou d'érosion de la plaque

Le cœur lipidique de la plaque d'athérome est normalement protégé par la chape fibreuse, constituée de collagène, d'élastine et de protéoglycanes, contre les forces de cisaillement (engendrés par les flux sanguins). Le collagène a été sécrété par les cellules musculaires lisses sous l'influence de facteur comme le PDGF, libéré par les plaquettes. En revanche, les lymphocytes T sécrètent des interférons γ qui vont s'opposer à l'action du collagène sécrété par les cellules musculaires lisses. L'interféron γ empêche le maintien et la protection de la chape fibreuse, ce qui entraîne un risque de dislocation de la plaque d'athérome (Libby P, 1995).

Les macrophages jouent normalement un rôle protecteur en « nettoyant » les substances toxiques, mais ils deviennent nuisibles s'ils sont à des concentrations trop élevées. Ils interviennent dans la rupture de la plaque d'athérome car ils sécrètent des protéases (métalloprotéases) et des métabolites toxiques (radicaux libres). Les protéases détruisent la

chape fibreuse en digérant le collagène et l'élastine, fragilisant ainsi la plaque et augmentant le risque de rupture (Van der Wal A.C *et al.*, 1994).

Le phénomène d'oxydation est aussi un facteur de risque dans l'altération de la plaque. En effet, les radicaux libres fragilisent la plaque en inhibant les cellules musculaires lisses constituant la chape fibreuse. Couplés à l'action des métalloprotéases, ils fragilisent l'intégrité de la chape fibreuse avec un risque de rupture ou d'érosion. On peut dire que les OxLDL agissent à la fois dans la progression de la formation de la plaque ainsi que dans sa rupture (Libby P, 1995).

Les cytokines pro-inflammatoires augmentent le risque de rupture de la plaque et donc de thrombose en activant le mécanisme d'apoptose. Étant donné la forte concentration de cytokines pro-inflammatoires au niveau de la plaque, le mécanisme de mort cellulaire programmée sera accru. De plus, les cellules musculaires lisses constituant la chape fibreuse sont davantage sujettes au mécanisme d'apoptose, ce qui fragilise la plaque. Elle permet également la libération de microparticules pro-coagulantes favorisant la formation du thrombus. L'apoptose des macrophages favorise la libération du facteur tissulaire (Libby P, 1995).

Il existe aussi des contraintes mécaniques qui fragilisent la plaque. Par exemple, lorsque les coronaires présentent de fortes forces de cisaillement et/ou subissent les contraintes des contractions cardiaques. Tout cela accroît le risque de rupture de plaque (Fuster V *et al.*, 1990).

I.3 Conséquences de l'athérosclérose pathologique

I.3.1 Les maladies coronariennes

L'athérosclérose physiologique est silencieuse alors que l'athérosclérose pathologique provoque de nombreux dommages sur la santé. Elle peut par exemple causer des anévrismes engendrés par des saignements au niveau de la plaque entraînant la formation d'un caillot de sang (thrombose). Par la suite, le caillot de sang risque de bloquer le flux sanguin et, dans le pire des cas, le caillot sanguin va entraîner la rupture du vaisseau sanguin par la force de compression qu'il exerce sur celui-ci, créant une hémorragie. C'est ce que l'on appelle un accident vasculaire cérébral. Des artérites des membres inférieurs, des sténoses athéroscléreuses des artères

rénales, etc... peuvent également être des conséquences de l'athérosclérose (Toussaint *et al.*, 2003).

L'évolution de l'athérosclérose peut également causer des syndromes coronariens aigus comme l'angor instable, l'infarctus du myocarde ou encore une thrombose artérielle (Silbernagl S et Lang F, 2011).

Dans l'infarctus du myocarde, la sténose produite par la plaque d'athérome impacte la réserve coronaire. Ce que l'on nomme ainsi, c'est la capacité des coronaires à maintenir un équilibre entre contraction et dilatation, afin d'apporter davantage d'oxygène à l'organisme lors d'un effort physique ou lors d'un stress. Lorsque cette réserve coronaire est affaiblie, on dit que le patient souffre d'insuffisance coronaire. En cas de maladie coronarienne, la réserve coronaire ne peut plus rétablir l'équilibre d'apport en oxygène en se dilatant, ce mécanisme de compensation est donc rompu. C'est pour cela qu'un individu souffrant de pathologies coronariennes va ressentir des douleurs au niveau de la poitrine (Silbernagl S et Lang F, 2011). Le myocarde n'est plus assez approvisionné en oxygène et se retrouve en ischémie. Dans cette situation, des fortes douleurs au niveau de la poitrine seront le signe diagnostique d'une ischémie cardiaque. (Toussaint *et al.*, 2003).

L'infarctus peut également être la complication d'un angor instable. On parle d'angor instable lorsqu'une rupture ou une érosion de la plaque d'athérome risque de se produire, entraînant une ischémie cardiaque. Le thrombus formé lors de la manifestation peut être lysé et disparaître. Le risque est de voir survenir ultérieurement une autre érosion ou rupture, avec formation d'un thrombus qui ne sera pas lysé. Le patient souffrira à ce moment d'une ischémie cardiaque (Toussaint *et al.*, 2003).

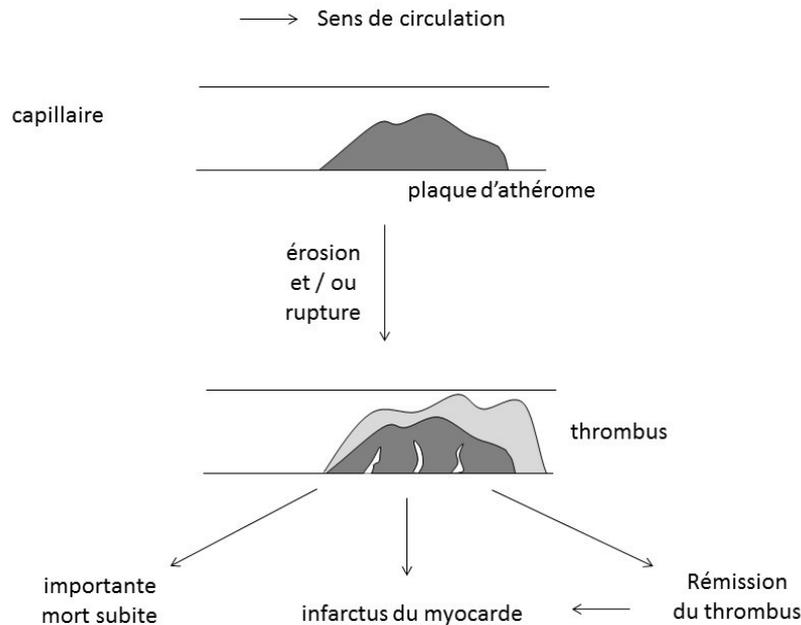


Figure 5: Les complications de l'athérosclérose : thrombus, infarctus ou mort subite (Mathilde Trinquant, 2017)

La gravité de la manifestation est sous la dépendance de différents éléments. Par exemple, plus la surface de la plaque qui se détache de la paroi de l'artère est importante, plus ce sera grave. De même, plus la taille du thrombus est importante, et selon sa destination (s'il migre dans l'artère, se morcelle ou cicatrise sur la plaque), plus cela pourra être grave également. Enfin, le débit existant dans les artères, la taille du dépôt lipidique, l'épaisseur de la chape fibreuse auront également leur importance (Libby P, 1995).

Dans des cas plus extrêmes, lorsque la plaque est totalement rompue, ou lorsqu'elle est rompue très rapidement, cela peut entraîner la mort subite de l'individu (Toussaint *et al.*, 2003).

Nous venons ainsi d'exposer dans cette première partie la physiopathologie de l'athérosclérose. Nous allons à présent développer, dans une seconde partie, la description et l'utilisation des «*stents*», dispositifs médicaux employés dans la prise en charge des pathologies cardiaques causées par l'athérosclérose. Enfin, dans la dernière partie, nous évoquerons les risques de resténose qui sont associés à l'utilisation des *stents*.

Partie II. Les endoprothèses coronaires

II.1 Généralités

II.1.1 Définition et historique

Les endoprothèses coronaires, « *stents* » en anglais ou encore appelées « ressort » dans un langage familier, se présentent sous la forme d'un ressort de diamètre et de longueur variables. A l'origine, le mot « *stent* » provient du nom d'un dentiste anglais, Charles Stent, qui utilisait ce type de matériel pour fabriquer des impressions dentaires. Plus tard, ce matériel a donné lieu à la conception des « *stents* » coronariens. Ces *stents* ont révolutionné la médecine et sont utilisés dans différents domaines (Sudheer A et Nanda A, 2013), par exemple pour ancrer des greffes de peau, pour supporter des ouvertures de corps et des cavités pendant la greffe de vaisseaux lors d'une anastomose chirurgicale.

Dans le cas des maladies coronariennes, face aux défaites et aux nombreuses complications de la pratique de l'angioplastie coronaire (la première angioplastie coronaire a été effectuée en 1977 par Andreas Gruenzing), l'utilisation des *stents* s'est développée. Ils sont désormais implantés au sein de l'artère du patient souffrant de complications d'athérosclérose afin de rétablir la circulation vasculaire en plaquant la plaque d'athérome contre les parois de l'artère, ce qui facilite la revascularisation du myocarde.

Ainsi, l'utilisation concomitante du *stent* lors d'une angioplastie a permis d'augmenter les succès de revascularisation et du maintien de celle-ci sur le long terme (Couppié P *et al.*, 2005). Différentes générations de *stents* ont été conçues pour améliorer les techniques de revascularisation. Aujourd'hui il existe les *stents* « nus » ne contenant pas de substance active et d'autres en possédant, appelés les *stents* « actifs ».

Les *stents* correspondent à des dispositifs médicaux (DM). Suivant l'article premier de la directive européenne 93/42/CEE, du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, on entend par le terme « dispositif médical » : « tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article,

utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

- De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,
- De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- D'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- De maîtrise de la conception,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques, ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens » (Directive européenne 93/42/CEE, 1993).

Ces dispositifs médicaux sont classés en fonction de leur niveau de dangerosité pour le patient et pour les professionnels de santé lors de leur utilisation. Il en existe quatre classes : classe I, classe IIa et IIb, classe III. En ce qui concerne les endoprothèses coronaires, elles sont identifiées dans la classe III suivant l'annexe IX de la précédente directive. La présence des endoprothèses dans cette classe est due (Directive européenne 93/42/CEE, 1993) :

- A la durée de la présence du dispositif dans l'organisme : le dispositif est utilisé sur le long terme, en continu pendant plus de trente jours,
- Au fait qu'il s'agisse d'un dispositif invasif qui pénètre à l'intérieur du corps dans le cadre d'un acte chirurgical,
- Au fait qu'il s'agisse d'un dispositif implantable destiné à être implanté en totalité dans le corps humain,
- Grâce à une intervention chirurgicale et à demeurer en place après l'intervention.

De plus, suivant la Règle 8 de l'annexe de la directive : « Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs à long terme de type chirurgical font partie de la classe IIb sauf s'ils sont destinés (Directive européenne 93/42/CEE, 1993) :

- A être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils font partie de la classe III,

- A avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III. ».

II.1.2 Réglementation

II.1.2.1 Mise sur le marché

Aujourd'hui le marché des dispositifs médicaux est harmonisé entre les différents états membres de l'Union Européenne. Ainsi une fois que le dispositif médical obtient l'accord de mise sur le marché, il peut circuler au sein de l'UE (ANSM, 2017).

II.1.2.2 Marquage CE

Pour qu'un dispositif médical soit disponible sur le marché, il est préférable qu'il possède un marquage CE (Conformité Européenne).

Le marquage de conformité européenne est demandé par le fabricant ayant la responsabilité du DM. Le marquage a pour but de s'assurer et de témoigner de la conformité du dispositif médical par rapport aux exigences essentielles de santé et de sécurité décrites dans les directives européennes applicables. Parfois il est possible de faire appel à un organisme « notificateur » pour s'assurer de la conformité du DM. L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé) est l'autorité compétente en France pour habilitier des organismes « notificateurs » (société experte du contrôle qualité des dispositifs médicaux) (ANSM, 2017).

Le marquage CE est valable durant une période de 5 ans et peut être reconduit.

Suivant l'article 17 de la directive européenne 93/42/CEE, le marquage CE doit être apposé de manière lisible, visible et indélébile sur le DM ou sur l'emballage assurant la stérilité, sur les instructions d'utilisation et sur l'emballage commercial dans les cas appropriés.

Un numéro d'identification de l'organisme notifié doit également accompagner le marquage CE (Directive européenne 93/42/CEE, 1993).

II.1.2.3 Matériovigilance

Une fois le DM disponible sur le marché avec le marquage CE apposé, un contrôle *a posteriori* sera effectué par l'ANSM au niveau de la France. On appelle ce système la matériovigilance. Cela a pour but de prendre en compte tous les incidents plus ou moins graves lors de son utilisation, en mettant en place des mesures préventives et correctives, afin d'éviter que la situation ne se réitère. Les événements doivent être signalés sans délai auprès de l'ANSM par le fabricant, l'utilisateur du DM ou une tierce personne ayant eu connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident (article L5212-2 Code de la Santé Publique).

(ANSM, 2017; Legifrance, 2012).

II.1.3 Prix et remboursement des endoprothèses coronaires

II.1.3.1 Liste des produits et prestations remboursables (LPPR)

Une fois le marquage CE apposé sur le DM, le fabricant du dispositif peut souhaiter une prise en charge par l'Assurance Maladie afin que le patient soit remboursé lors de la délivrance du produit. Pour que cette prise en charge soit effective, le dispositif médical doit être inscrit sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) (article L165-1 du Code de la Sécurité Sociale). Comme son nom l'indique, cette liste tient compte du dispositif lui-même et de la prestation assurée par le professionnel permettant sa bonne utilisation (HAS, 2014).

La liste comprend les DM à usage individuel, les cellules, tissus et dérivés issus du corps humain, les produits de nutrition entérale et orale. Elle est divisée en quatre parties (HAS, 2014) :

Titre I : Matériels et traitements à domicile, aliments diététiques, articles pour pansements

Titre II : Orthèses et prothèses externes (lunettes, appareils correcteurs de surdité, prothèses oculaires et faciales, chaussures orthopédiques, corsets, prothèses pour amputation, etc.)

Titre III : Dispositifs médicaux implantables (prothèses internes)

Titre IV : Véhicules pour personnes handicapées physiques

Les endoprothèses coronaires sont classées dans le titre III de la LPPR.

De plus, il faut savoir que le DM peut être inscrit sur la LPPR soit par sa description générique, soit sous son nom de marque/nom commercial (HAS, 2014).

II.1.3.2 Le circuit de remboursement

Le fabricant qui souhaite le remboursement de son dispositif par l'Assurance Maladie doit soumettre deux dossiers : le premier est destiné à la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS), et le second au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

Tout d'abord les demandes d'inscription du produit sur la LPPR doivent être évaluées par une commission spéciale de la Haute Autorité de Santé (HAS) : la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS). Cette commission, suivant l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, évalue l'intérêt clinique du produit et rend des avis (HAS, 2014). Cette évaluation sert à attribuer au dispositif un indicateur du taux de remboursement lui correspondant, que l'on nomme « Service Rendu » (SR). Il existe quatre niveaux de classement du SR, correspondant à des taux de remboursement allant de 15% (SR faible) à 65-100% (SR important). Pour information, les endoprothèses coronaires possèdent dans la plupart des cas un SR suffisant pour qu'elles soient bien remboursées (HAS, 2013).

Dans un deuxième temps, le fabricant négocie de manière conventionnelle avec le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) le prix du dispositif (HAS, 2014). On peut noter que la négociation du prix se base sur l'amélioration du SR (ASMR) qui est généralement de IV ou V pour les endoprothèses sur une échelle variant de manière croissante de V (inexistant ou mineur) à I (majeur). Le dispositif est comparé à ses concurrents pour une même indication, afin de connaître l'amélioration qu'il pourrait apporter à la santé publique par rapport à eux. En cas d'amélioration, son prix sera égal ou plus élevé, dans le cas contraire son prix sera inférieur (HAS, 2013).

Une fois l'accord commun trouvé entre les deux parties, le prix et le taux de remboursement fixés seront publiés au Journal Officiel, dès le début de la prise en charge du produit par l'Assurance Maladie (HAS, 2014).

De plus, nous savons que les *stents* requièrent la pratique d'un acte chirurgical dans un établissement de santé (secteur privé ou public). Les établissements de santé fonctionnent sur un mode de tarification à l'activité, (ou T2A) afin de connaître le montant de la prise en charge et du remboursement. La facturation de l'activité est fixée par le GHS (Groupes Homogènes de Séjour). Le GHS est prédéfini en fonction de l'acte médical et du traitement nécessaire pour la prise en charge du patient. Cependant, les *stents* étant des dispositifs coûteux (de l'ordre de plusieurs centaines d'euros), ils ne peuvent pas faire partie de ces groupes. Ils relèvent d'une tarification en *sus* des GHS. En plus d'être inscrits sur la liste des LPPR, ils doivent être inscrit sur la liste des produits et prestations pris en charge en *sus* des prestations d'hospitalisation (article L162-22-7 du code de la sécurité sociale) (HAS, 2014; Legifrance 2015).

II.2 Description des *stents*

Sur le marché actuel, plusieurs modèles, générations, et marques de *stents* sont présents, offrant chacun des caractéristiques différentes. En priorité, les *stents* doivent répondre à des critères leur permettant d'être implantés au sein d'une artère sclérosée et de pouvoir accomplir un bénéfice clinique, mais certains ne contentent pas encore les souhaits des médecins.

II.2.1 Caractéristiques d'un *stent*

II.2.1.1 Matériaux

Le principal matériau utilisé pour la fabrication des *stents* est l'acier inoxydable de type 316L, largement utilisé en médecine pour sa bonne biocompatibilité (exemple: prothèses de hanche). En effet, le *stent* une fois implanté dans l'artère ne doit pas s'oxyder au cours du temps notamment sous l'effet de la température corporelle et par la présence du sang oxygéné (qui constitue un environnement corrosif). Cependant, d'autres compositions existent, qui seront évoquées dans la suite de cet exposé.

L'acier inoxydable de type 316L présente comme éléments d'alliage principaux le chrome, le nickel et le molybdène. Au contact de l'oxygène, une couche « passivante » (de l'anglais « *passivation* » signifiant le ralentissement de la corrosion d'un métal grâce à un traitement) d'oxyde de chrome se forme spontanément rendant la surface de ce matériel et des *stents* qui en sont composés, protégés des phénomènes de corrosion.

De plus, l'électropolissage du 316L permet de retirer une partie des impuretés présentes à la surface, augmentant ainsi la biocompatibilité du matériau. (Bénard N, 2005)

II.2.1.2 Dimension du *stent*

Nous avons vu précédemment que le diamètre d'une artère est d'environ 4mm, ainsi le diamètre de l'endoprothèse doit être adapté à celle de l'artère l'accueillant.

De plus, la longueur du *stent* devra également être adaptée à celle de la plaque d'athérome. Les *stents* ont une longueur allant de 7mm à 50mm. En cas de plaque s'étendant sur une longue surface, plusieurs *stents* pourront être implantés et ajoutés les uns à la suite des autres (Serruys PW et Kutryk M, 2000).

On peut noter que pour les *stents* de petite taille, leur fabrication nécessite une grande précision : les *stents* seront découpés au laser, soit directement dans un tube, soit dans un ensemble de fines feuilles qui seront ensuite roulées et soudées ensemble (Rieu R *et al.*, 2003).

II.2.1.3 Design des *stents*

Il existe quatre grands types de design pour les *stents* (*Figure 6*):

- *stent* tubulaire,
- *stent* enroulé,
- *stent* en anneaux,
- *stent* multi-design.

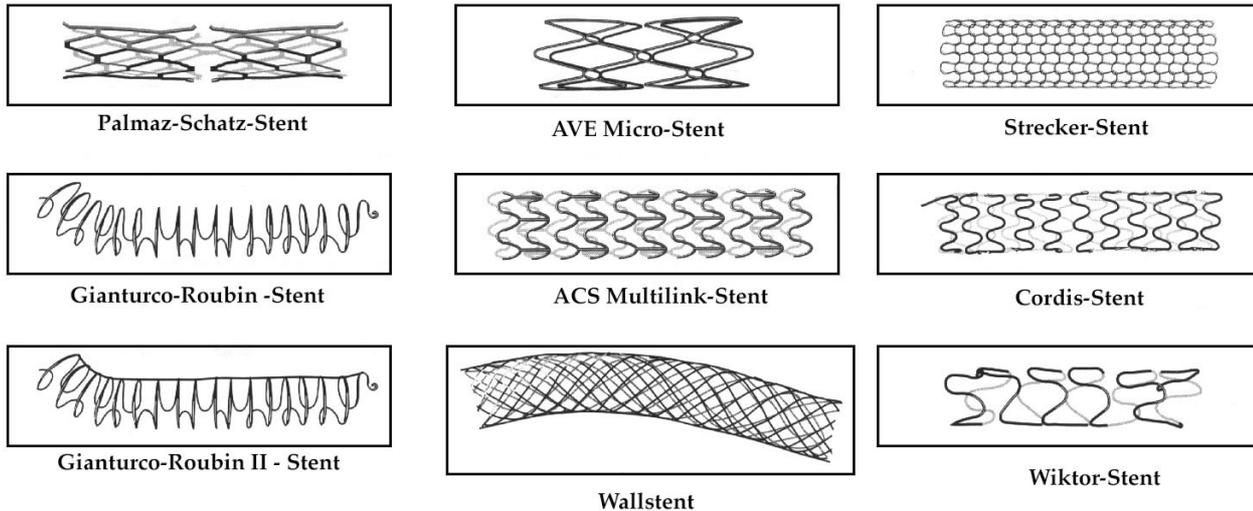


Figure 6: Les différents designs de stents utilisés : tubulaires, en anneau, enroulés ou multi-design (meinherzeinherz, 2017)

Aujourd'hui, les *stents* les plus employés sont ceux dont la structure est multi-design ou tubulaire (par exemple le *stent* Wallstent sur la *Figure 6*). Celle qui est la plus développée par les industriels, est la forme tubulaire. Il s'agit d'une structure composée de différents motifs connectés par des points de liaisons multiples linéaires ou disposés en hélice. Cette structure a la caractéristique de posséder une forte force radiale tout en conservant une certaine flexibilité.

Un autre design, le design en anneaux (par exemple le *stent* AVE Micro-stent sur la *Figure 6*) ressemble fortement à celui exposé ci-dessus. C'est-à-dire que sa structure se compose de motifs cylindriques identiques liés ensemble par des points de liaisons organisés de manière symétrique. Cette structure a la caractéristique d'être très flexible, cependant la force radiale ne peut pas y être homogène.

Pour les *stents* se présentant sous la forme enroulée (par exemple le *stent* Gianturco-Roubin sur la *Figure 6*), cela correspond à un fil unique enroulé de manière à former un tube et donc une structure mécanique homogène. Cette structure n'est pas la plus élaborée.

Pour finir, le dernier type de structure, la forme multi-design (par exemple le *stent* ACS Multilink *stent* sur la *Figure 6*) correspond à un mélange de toutes les structures présentées ci-dessus. Souvent, ces structures sont plus complexes au niveau de leurs points de liaison. (Bernard N, 2005)

II.2.1.4 Les qualités essentielles

Pour améliorer leur utilisation et leur efficacité, les *stents* possèdent quelques caractéristiques.

- Tout d'abord, l'endoprothèse doit être radio-opaque, c'est-à-dire qu'elle doit être visualisée par des rayons X afin de permettre le suivi radiologique lors de la pose au niveau de la lésion, permettant ainsi la meilleure implantation possible. Ainsi, des marqueurs sont positionnés sur les extrémités du dispositif lors de la fabrication, facilitant leur localisation.

- La flexibilité : ils doivent pouvoir se fléchir au moins jusqu'à 45 degrés sans se déformer. Il est important pour un *stent* de pouvoir garder la forme qui lui est donnée lors de sa pose car en cas de déformation notamment en cas de recul élastique, appelé « *recoil* », celui-ci risque de se déplacer. Si le *stent* n'est plus localisé en regard de la zone de la lésion, cela pourra entraîner des complications. Pour information, le *recoil* se définit comme la diminution du diamètre de la lumière interne de l'artère après la pose d'un *stent*. La littérature a défini deux façons de mesurer le *recoil* (Cardiopamed.com, 2017) :

- Effectuer une mesure du changement du diamètre du *stent* entre le moment suivant le gonflement du ballonnet et le moment suivant le dégonflement du ballonnet (en millimètre),

- Soustraire la valeur du diamètre moyen de la lumière du *stent* immédiatement après le dégonflement du ballonnet (en millimètre) à la valeur du diamètre moyen du ballonnet gonflé à la plus haute pression.

Ainsi, le *stent* ne sera plus en regard de la zone de la lésion et pourra entraîner des complications.

- La capacité de « conformabilité » : c'est à dire que les *stents* doivent emprunter au mieux la forme de l'artère dans laquelle ils sont implantés pour se fondre au mieux dans l'environnement alentour.

- La force radiale est également une caractéristique importante du *stent*. Ce dernier doit exercer suffisamment de force sur les parois de l'artère, sans pour autant blesser l'artère, pour lui permettre de garder une lumière intimale convenable et permettre ainsi l'écoulement du sang.

- Et pour finir la « trackabilité » est une caractéristique nécessaire recherchée. Cela correspond à la capacité du *stent* à pouvoir naviguer au sein des artères sinueuses, difficilement franchissables, c'est-à-dire à sa capacité de progression à l'intérieur de l'artère.

Pour information, le *stent* peut regrouper l'ensemble des caractéristiques nécessaires, mais le choix final du *stent* sera déterminé par les signes cliniques du patient et les habitudes de l'opérateur et/ou de l'établissement. (Rieu R *et al.*, 2003)

II.2.2 Les catégories de *stents*

Aujourd'hui le marché des *stents* est très diversifié, de nombreux modèles de *stents* ont été développés. L'explosion grandissante de ce marché a été propulsée par les avantages et les effets satisfaisants de la revascularisation chez les patients, couplé à l'augmentation de l'incidence des maladies coronaires. L'arrivée des *stents* sur le marché comble une demande thérapeutique importante. Ce phénomène a également ouvert la porte à des opportunités financières, intéressantes pour les industriels souhaitant investir dans ce domaine (Roger V *et al.*, 2010; Rieu *et al.*, 2003).

Aujourd'hui, plus de 71 marques sont représentées sur le marché en France.

Il existe deux grandes catégories de *stents* : les *stents* nus et les *stents* actifs.

II.2.2.1 Les *stents* nus

Les *stents* nus sont composés d'une structure externe (ou « plateforme ») leur conférant leur forme. Ils sont soit cellulaires, soit tubulaires. Cette structure peut être composée d'acier

inoxydable, ou d'alliages tels que le cobalt-chrome, ou le platine-chrome. Les *stents* composés de structures en cobalt-chrome ou d'acier inoxydable ont une bonne force radiaire, à l'inverse des propriétés de la structure en alliage platine-chrome. De plus, l'épaisseur de ces structures est variable (Christiaens L, 2015).

II.2.2.2 Les *stent* actifs

II.2.2.2.1 Définition

Les *stents* actifs ou également appelés « endoprothèses coronaires à élution médicamenteuse » ou « *stents* pharmaco-actifs » possèdent la même conformation que les *stents* nus, mais avec la particularité de pouvoir en plus libérer un principe actif, généralement antimitotique ou cytostatique au niveau de la zone endommagée. On peut trouver également des principes actifs aux propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, le but étant de retarder l'apparition de la re-sténose post angioplastie (voir Partie III) (Christiaens L, 2015). Ces modèles de *stents* actifs sont les derniers arrivés sur le marché, mais leur prix est beaucoup plus élevé que ceux des *stents* nus, car ils sont beaucoup plus complexes.

Composition

Les *stents* actifs sont composés d'une structure métallique similaire à celle des *stents* nus, à laquelle s'ajoutent des polymères de recouvrement ainsi que des principes actifs, comme nous allons le détailler ci-dessous.

Polymères

Les polymères sont des substances recouvrant la structure. Elles sont différentes selon le fabricant. Certains polymères ont la capacité d'être durables dans le temps. C'est le cas par exemple du PEVA (Ethylène-Acétate de Vinyle) et du PBMA (PolyMéthacrylate de Butyle), du translute, de l'acide polyatique et de la phosphorylcholine. D'autres polymères, au contraire, sont biodégradables. Ce sont les plus récemment mis sur le marché. Parmi eux, on trouve le L-lactide-co Glycolide-Polymère (PLGA) (Christiaens L, 2015). Ces polymères apportent également une valeur ajoutée à ce type de *stent*.

De plus, le principe actif est logé au sein de ce polymère, lui conférant une meilleure diffusion ainsi qu'une libération progressive locale, dans les 15 à 60 jours suivant la pose. Les polymères permettent ainsi le contrôle de la libération du principe actif. Toutefois, selon le type de polymère utilisé, on remarque une augmentation des risques d'hypersensibilité ou d'inflammation (Christiaens L, 2015).

Les principes actifs

Les différents principes actifs sont soit mélangés directement aux polymères, soit localisés dans des branches creuses des *stents*.

Parmi ces principes actifs, on trouve principalement le paclitaxel (antimitotique), et le sirolimus (immuno-suppresseur). Mais d'autres immuno-suppresseurs peuvent aussi être utilisés dans les *stents* actifs : le tacrolimus, l'everolimus ou le biolimus A9. (Christiaens L, 2015)

- Le paclitaxel : c'est un anti-mitotique, il possède une action sur les microtubules en favorisant leur stabilisation puis en empêchant leur dépolymérisation une fois le complexe stable. Ainsi, le paclitaxel inhibe la réorganisation normale du réseau de microtubules, essentielle aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose (VIDAL, 2013).

Ainsi on en déduit que la présence du paclitaxel au sein du *stent* retarde et/ou empêche la survenue d'une resténose, complication majeure de l'utilisation des *stents* chez les patients coronariens (voir Partie III).

- Le sirolimus : c'est l'immuno-suppresseur sélectif le plus employé dans la conception des *stents*. Il possède la capacité d'inhiber la mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), empêchant la transduction des signaux intracellulaires. Ainsi la réponse inflammatoire sera inhibée par inhibition de l'activité des cellules T (VIDAL, 2015).

Ce type d'immuno-suppresseur permet d'éviter une réaction inflammatoire exacerbée qui pourrait aboutir à la formation d'une hyperplasie néo-*intimale* réactionnelle (resténose) au cours du temps, car le *stent* représente un corps étranger au niveau des coronaires.

II.2.2.3 Générations de *stents* actifs

Il existe trois générations de *stents* actifs dont les caractéristiques sont détaillées dans les tableaux 2, 3, 4 et 5, et qui sont définies selon leur composition en principe actif et en polymère. Le dosage des principes actifs et leur cinétique de délivrance peuvent également être pris en compte.

Dans la première génération de *stent* actif (voir *Tableau 2*), on retrouve les gammes de Cypher (Cypher, Cypher select, Cypher select plus) et de Taxus (Taxus express, Taxus liberté, Taxus element).

Tableau 2 : *Stents* actifs de première génération (Christiaens L, 2015)

<i>Stents</i>	Maille	Structure	Principe actif
Cypher Cypher select Cypher select plus	140 µm	acier	Sirolimus
Taxus express Taxus liberté Taxus element	132 µm 97 µm 81 µm	Acier Acier chrome-platine	Paclitaxel

La deuxième génération (*Tableau 3*) est constituée des gammes Xience (Xience V, Xience prime), Resolute integrity et de Promus element.

Tableau 3 : Stents actifs de deuxième génération (Christiaens L, 2015)

Stents	Maille	Composant	Principe actif
Xience V Xience prime	81 µm	Cobalt-chrome	Everolimus
Resolute integrity	91 µm	Cobalt-chrome	Zotarolimus
Promus element	81 µm	Chrome-platine	Everolimus

En troisième génération on retrouve le «Nobori», le «Stentys», le «Orsiro» et le «Excella». Certains *stents* actifs de troisième génération ont des polymères bio-dégradables (Supralimus, Excel stent, NEVO stent, BioMatrix flex, Axxess, Nobori, Jactax HD), ou n'en ont pas (voir Tableau 4) : Carbostent, Yukon stent, VESTAsync stent, Amazonia Pax stent, Bio-Freedom stent (Christiaens L, 2015).

Tableau 4 : Stents actifs de troisième génération sans polymère (Christiaens L, 2015)

Stents	Maille	Composant	Principe actif
Carbostent	110 µm	Acier+ Carbofilm	Tacrolimus
Yukon stent		Acier	Sirolimus
VESTAsync stent		Acier	Sirolimus
Amazonia Pax stent	78 µm	Cobalt-chrome	Paclitaxel
Bio-Freedom stent		Acier	Biolimus A9

Leurs indications et leurs bénéfices cliniques ne sont pas équivalents (HAS, 2012), le choix de leur utilisation se fait au cas par cas. (Christiaens L, 2015)

On constate parmi les différentes générations de *stents* actifs la diminution de l'épaisseur des mailles.

Enfin, la dernière nouveauté, c'est l'apparition de polymères bio-résorbables, parfois en l'espace de 24 à 36 mois (Cayla G *et al.*, 2014). Parmi ces *stents* bio-résorbables (voir *Tableau 5*), on trouve le « IGAKI-TAMAI stent », le « bioresorbable vascular scaffold » et le « ReZolve stent » (Christiaens L, 2015). (Christiaens L, 2015)

Tableau 5 : Stents actifs de troisième génération bio-résorbables (Christiaens L, 2015)

Stents	Temps de résorption	Composant	Principe actif
IGAKI-TAMAI stent	< 24 mois	Polycarbonate	Paclitaxel
bioresorbable vascular scaffold	Supérieur à 2 ans	Poly lactique	Everolimus
ReZolve stent	1 an	Polycarbonate	Sirolimus

II.3 L'acte médical : l'angioplastie

L'angioplastie est réalisée à la suite d'une coronarographie, qui constitue l'acte diagnostique. La coronarographie se définit comme : « l'examen indispensable qui permet de confirmer le diagnostic des maladies coronariennes et de rechercher éventuellement une complication. Cet examen radiologique met en évidence les artères coronaires et fournit un bilan précis de leur état » (Vulgaris médical, 2017).

L'angioplastie est aujourd'hui largement utilisée dans la prise en charge des maladies coronariennes aiguës, contrairement aux pontages coronariens dont le nombre diminue. En effet, l'angioplastie non seulement montre de bons résultats concernant la revascularisation du myocarde, mais elle est surtout moins invasive et plus rapide que le pontage. De ce fait, l'angioplastie est un acte moins dangereux et également moins coûteux (Fédération Française de Cardiologie, La maladie coronarienne, les traitements).

Il existe deux types d'angioplastie, soit celle qui utilise uniquement un ballonnet, soit celle qui permet la pose d'un *stent*. Le choix de l'une ou l'autre technique permet d'optimiser les résultats

de l'intervention (Fédération Française de Cardiologie, La maladie coronarienne, les traitements). Ces deux techniques sont développées dans les paragraphes ci-dessous.

II.3.1 Prérequis de l'intervention

II.3.1.1 Pour les professionnels de santé

L'angioplastie nécessite un environnement technique et humain spécialisé. Elle se pratique dans un établissement de santé avec la présence d'un médecin spécialiste (médecin angioplasticien), encadré par un infirmier et un technicien de radiologie (Chanu B et Jacotot B, 2002).

L'angioplastie étant une intervention chirurgicale non anodine, le patient encourt un risque. Ainsi, la Société Française de Cardiologie a émis des recommandations afin de garantir une meilleure qualité de la prise en charge et une diminution des risques de complications. Pour avoir le droit de réaliser cet acte chirurgical, un centre doit réaliser au moins 400 angioplasties/ an et un angioplasticien doit effectuer au moins 125 angioplasties/an (Meyer *et al.*, 2000).

Pour donner un ordre de grandeur, le service médico-chirurgical de cardiologie du CHU de Poitiers réalise près de 1 000 angioplasties coronariennes par an (CHU de Poitiers, Présentation du service).

II.3.1.2 Pour les patients

Il est nécessaire que le patient soit informé du déroulement de l'intervention, de ses bénéfices et de ses risques avec remise d'une fiche d'information. Le recueil d'un consentement libre et éclairé du patient est également demandé (HAS, 2016). De plus, il devra effectuer auparavant un bilan sanguin avec dosages de créatinine et d'urée, étude de l'hémostase et une numération de sa formule sanguine. Il devra également arrêter tous les traitements susceptibles d'altérer le bon déroulement de l'intervention. (Chanu B et Jacotot B, 2002).

Toutefois, à côté de l'angioplastie programmée à l'avance suite à une coronarographie, il existe aussi la possibilité d'effectuer une angioplastie non programmée, appelée angioplastie *ad hoc*.

L'angioplastie *ad hoc* est réalisée chez les patients ayant des signes cliniques apparents lors de la coronarographie, qui ont été informés, avant la coronarographie, des risques et des avantages de l'angioplastie, et dont on a recueilli préalablement le consentement, pour une *éventuelle* intervention.

L'avantage de la prise en charge d'un patient en urgence vitale par une angioplastie *ad hoc* est de n'intervenir qu'une seule fois (l'angioplastie est réalisée à la suite de la coronarographie) diminuant ainsi les risques liés à une double intervention. Cela a également pour avantage de diminuer les quantités de produits consommés lors de l'intervention, de diminuer le temps de prise en charge, et donc d'abaisser le coût global de l'intervention.

En revanche, l'angioplastie *ad hoc* ne permet pas de mettre le patient dans des conditions optimales. En effet, la mise en place du traitement anti-plaquettaire ne pourra pas forcément avoir été initiée la veille, et l'information fournie au patient sur l'intervention ne sera pas non plus idéalement exhaustive. (HAS, 2016).

II.3.2 les techniques

II.3.2.1 Angioplastie par ballonnet

La technique la plus simple d'angioplastie se compose uniquement de l'utilisation d'un ballonnet permettant d'élargir la lumière artérielle (Chanu B et Jacotot B, 2002).

Matériel et méthodes

Avant toute prise en charge, le patient doit recevoir un traitement anti-agrégant plaquettaire, qui sera initié la veille de l'intervention, et poursuivie après. Le patient est ensuite placé sous anesthésie locale. (Cardio-paramed, 2017).

Les artères les plus utilisées pour réaliser l'intervention sont l'artère radiale et l'artère fémorale. En cas de contre-indications ou d'échec de passage à travers ces artères, la voie humérale sera empruntée. Au niveau de l'artère (voir *Figure 7*), un cathéter guide préformé est inséré tout au

long du circuit vasculaire, afin d'assurer la progression du désilet (un guide métallique très fin) et lui permettre d'arriver plus facilement au niveau de la zone à traiter (Cardio-paramed, 2017).

Les cathéters-guides les plus souvent utilisés ont un diamètre de 6 French (soit 2mm de diamètre). De plus, leur forme dépend de la complexité de la lésion (sinueuse, longue, occlusive), de l'orientation du segment coronaire et de la largeur du tronc. Un type de cathéter-guide pour la coronaire gauche a notamment été créé (Cardio-paramed, 2017). Le choix du matériel et du cathéter-guide détermineront en partie la réussite de l'intervention.

Ensuite, le désilet pourra passer à travers la sténose. Le guide métallique a un diamètre standardisé de 0,014 inch et une forme de J à son extrémité (permettant de protéger les branches collatérales du patient). Il doit être résistant à la déformation mais aussi flexible et dirigeable à ses extrémités. Il sera manié avec beaucoup de délicatesse afin d'éviter les risques de perforation (Cardio-paramed, 2017).

Une fois que la sténose aura été détruite par le guide métallique, le ballonnet d'angioplastie (*Figure 7*) sera à son tour inséré le long du cathéter-guide. Afin d'obtenir un résultat optimal de l'angioplastie par ballonnet, plusieurs brefs gonflements (de quelques secondes) sont effectués entre 4 et 8 atmosphères. Ces gonflements permettent d'écraser la plaque d'athérome contre les parois de l'artère et ainsi d'établir la revascularisation. De plus, le choix de la longueur et du diamètre du ballonnet sera défini en fonction de la zone à traiter ainsi que des caractéristiques anatomiques du patient. Si le ballonnet est d'un diamètre trop important par rapport à celui de l'artère du patient, il y a un risque accru de perforation. La longueur standard d'un ballonnet est de 20 mm (Cardio-paramed, 2017).

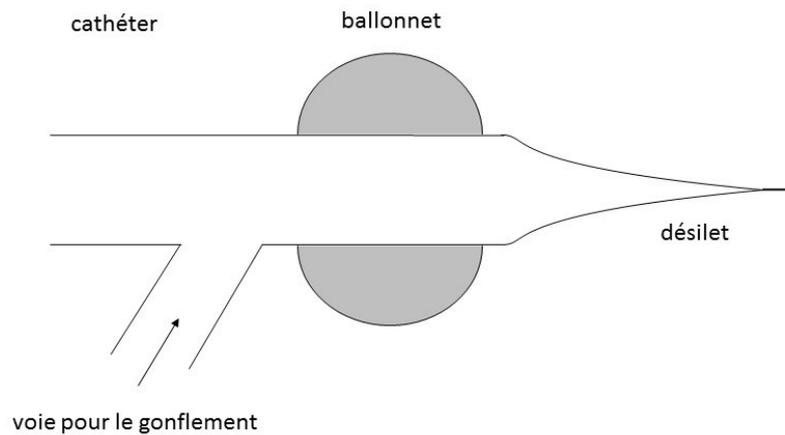


Figure 7: Matériel nécessaire pour réaliser une angioplastie (Mathilde Trinquant, 2017)

Pendant l'angioplastie, le patient doit être sous anti-coagulants. Il recevra de l'héparine non fractionnée (70 à 100 UI/kg chez les patients qui ne recevront pas d'anti IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban), et 50 à 70 UI/kg pour les patients qui en recevront) injectée en bolus intraveineux. Il recevra également un dérivé nitré (ou analogue) en injection intra-coronaire pour obtenir une vasodilatation optimale de la zone à traiter (Cardio-paramed, 2017).

II.3.2.2 Angioplastie « *stenting* »

Ce type d'angioplastie se pratique suivant le même protocole que l'angioplastie par ballonnet. La différence avec cette dernière, est que l'on y ajoute la pose d'un *stent*. Cette dernière invention est certainement la technique qui compte le plus de succès actuellement car elle permet la revascularisation du myocarde suite à une complication de l'athérosclérose. L'utilisation des *stents* par les angioplasticiens a été croissante et demeure aujourd'hui la solution de choix pour la revascularisation, car cette technique limite le risque de resténose, à l'inverse de l'angioplastie par ballonnet seul. De plus, accompagné d'un traitement anti-agrégant plaquettaire, le risque de thrombose diminue (Chanu B et Jacotot B, 2002).

Matériels et méthodes

Il existe deux techniques d'utilisation des endoprothèses, selon que ces *stents* sont sertis sur un ballonnet ou sont « auto-expansifs ». Pour l'utilisation des *stents* sertis sur un ballonnet, les gonflements du ballonnet permettent au *stent* de s'élargir en son centre et d'épouser la forme de l'artère en écrasant la plaque d'athérome sur les parois de l'artère et ainsi permettre de la revasculariser (voir *Figure 8*).

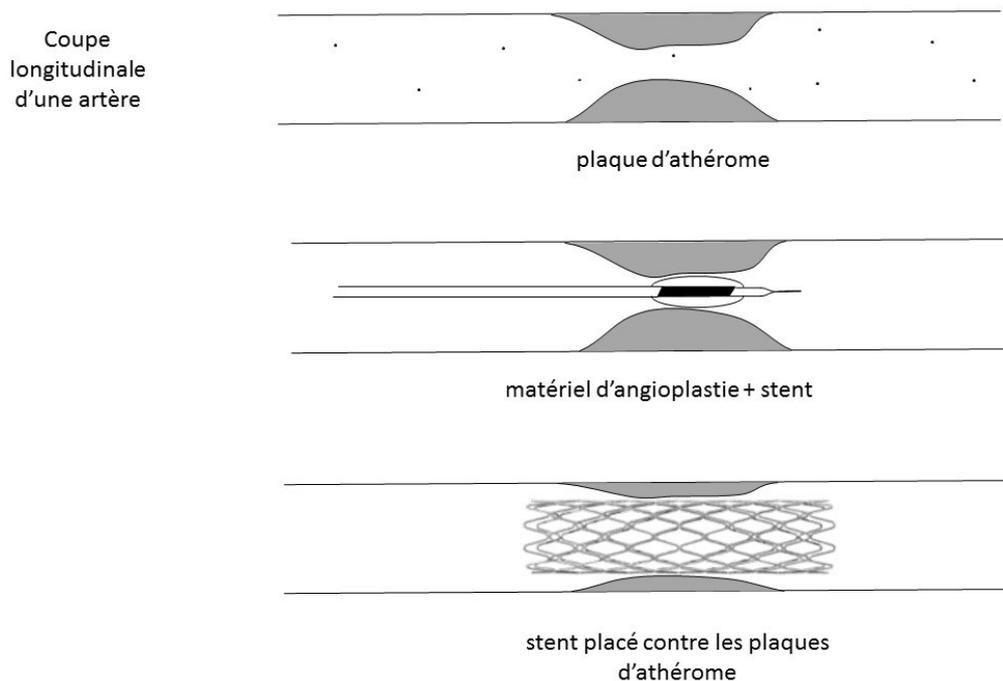


Figure 8: Schéma de l'action du stent déployé au sein d'une artère permettant sa revascularisation (Mathilde Trinquant, 2017)

Pour les endoprothèses auto-expansives (Wallstent™), l'utilisation d'un ballonnet n'est pas nécessaire. Lors du retrait de la gaine protectrice au niveau de la plaque d'athérome, le *stent* se déploiera automatiquement et de manière autonome en prenant la forme de l'artère et permettant également sa revascularisation. Mais aujourd'hui, en pratique, ce type de *stent* n'est quasiment plus utilisé.

(Chanu B et Jacotot B, 2002).

On peut ajouter qu'il existe d'autres techniques permettant la revascularisation comme l'angioplastie par ultrasons ou encore l'athérectomie rotative, mais ces techniques n'ont pas

démontré de résultats plus satisfaisants que l'angioplastie avec endoprothèse coronaire (Chanu B et Jacotot B, 2002).

II.4 Indications

II.4.1 Traitement

II.4.1.1 Le bon usage des traitements anti-agrégants plaquettaires

Nous avons vu que l'angioplastie avec pose d'un *stent* est une intervention chirurgicale avec un risque de complication, d'autant plus élevé que le *stent* représente un corps étranger pour l'organisme. Pour éviter les risques de complication, notamment celui de thrombose au cours du temps, un traitement anti-thrombotique sera administré au patient. Ce traitement doit suivre les recommandations des autorités de santé et le bon usage des anti-agrégants plaquettaires (Lehot J.J *et al.*, 2007).

Une bithérapie sera instaurée avec une association d'aspirine et de clopidogrel permettant de bloquer les voies de l'agrégation plaquettaire. La durée de la prise varie en fonction du type de *stent* (Lehot J.J *et al.*, 2007).

Après la mise en place d'un *stent* nu, le traitement anti-plaquettaire, doit durer environ 1 mois, selon les résultats de l'étude CREDO et d'autres études observationnelles (Cayla G *et al.*, 2014).

Par la suite, avec l'arrivée des *stents* actifs, la durée du traitement sera modifiée. Pour les *stents* actifs de première génération, la durée du traitement était de deux mois puis de 1 an. Aujourd'hui, le traitement est de 6 mois pour les patients souffrant d'une pathologie coronarienne stable, mais peut être réduite à 1-3 mois en cas de risque hémorragique élevé. Dans la pathologie coronaire instable, la durée de la bithérapie reste d'un an. Au-delà d'une année, la bithérapie ne montre pas de bénéfice, voire pourrait entraîner un risque plus important de survenue d'évènements hémorragiques (Cayla G *et al.*, 2014).

A la fin de la bithérapie, une monothérapie anti-plaquettaire doit être mise en place, sinon en cas d'arrêt du traitement, le patient se met en danger par rapport au risque d'un accident thrombotique (Lehot J.J *et al.*, 2007).

A noter : une personne porteuse de *stent* possède une carte d'identification mentionnant le traitement suivi, la durée et la date de pose du *stent* (HAS, 2012).

II.4.1.2 Limites de la bithérapie

L'aspirine est l'anti-plaquettaire de référence dans la prise en charge post angioplastie. Cependant, en termes de mécanisme d'action, l'aspirine n'est pas satisfaisante. En effet, on observe un blocage partiel du processus d'activation plaquettaire, entraînant un risque notable de récurrences d'angor instable et d'infarctus du myocarde par formation, de nouveau, d'un rétrécissement du diamètre des coronaires, lié au phénomène de resténose. Cela est dû à un phénomène de résistance de l'aspirine.

De plus, la bithérapie est fixée sur une période d'une année notamment pour les *stents* actifs mais aucune étude n'a permis d'assigner une durée de traitement optimale (Danchin N, 2007). En effet il faudrait aussi pouvoir tenir compte de l'observance du patient concernant la prise de son traitement au cours du temps, pour pouvoir estimer cette durée. Or, on sait que la bonne utilisation du *stent* actif est en partie conditionnée par l'aspect comportemental du patient. C'est-à-dire que s'il suit bien son traitement, cela lui évitera les risques de complications qu'un arrêt trop précoce pourrait entraîner. Cette notion est très importante à prendre en compte car d'après une étude, on s'aperçoit que la plupart des patients ne prennent pas leur traitement comme il leur a été prescrit. Par exemple, dans un registre de suivi de patient ayant eu recours à un *stent* actif suite à un infarctus du myocarde, plus de 13% d'entre eux ont arrêté le traitement au bout de 30 jours au lieu de le poursuivre sur une année (Manzo Silberman S, Varenne O, Spaulding C, 2007).

II.4.2 Stratégies thérapeutiques

II.4.2.1 Position de la HAS

La Haute Autorité de Santé a émis des indications concernant l'utilisation des *stents*. En effet, les *stents* sont utilisés chez les personnes souffrant de maladie coronarienne. En fonction du degré de cette maladie et après évaluation des risques par les professionnels de santé, le patient peut, soit (HAS, 2012) :

- Suivre un traitement médical,
- Obtenir un pontage aorto-coronarien,
- Subir une angioplastie suivie de la pose d'un *stent*.

En cas de nécessité de pose d'un *stent*, le choix du *stent* sera évalué à son tour. Par exemple, suivant l'évaluation de la HAS, les *stents* actifs ne doivent être sélectionnés que dans les indications suivantes :

- Si le patient présente une lésion monotronculaire avec un haut risque de resténose,
- Si le patient a déjà effectué une resténose avec un *stent* nu,
- S'il présente une occlusion coronaire totale, une sténose du tronc commun gauche non protégé ou une lésion pluritronculaire à haut risque de resténose,
- Si l'angioplastie présente plus d'effets favorables par rapport au pontage,

Dans les autres indications, les *stents* nus sont à privilégier, parce qu'ils sont moins onéreux et que la bithérapie sera moins longue, moins chère et moins contraignante.

Dans le cas où le patient correspond aux critères indiquant la pose d'un *stent* actif, un choix sera fait parmi la gamme de *stent* proposés sur le marché. En effet, les bénéfices cliniques ainsi que les indications des *stents* actifs ne sont pas les mêmes entre les différentes gammes (HAS, 2012).

Les patients présentant un fort risque de resténose sont plus sujets à recevoir un *stent* actif (HAS, 2012) :

- Si le diamètre du vaisseau atteint est inférieur à 3 mm,
- Si la longueur de la lésion dépasse 15 mm,
- Si le patient est diabétique.

La HAS a également établi des recommandations à propos de la prise en charge médicamenteuse du patient. Nous avons vu précédemment qu'une prescription d'un traitement anti-agrégant est adressée aux patients ayant bénéficiés d'une angioplastie. Il est recommandé de ne pas interrompre prématurément ce traitement sans avis du cardiologue. En effet, l'arrêt du traitement expose le patient à un risque plus élevé d'événements vasculaires thrombotiques ainsi, la balance bénéfices/risques de la prise en charge sera étudiée entre un anesthésiste, un chirurgien et un cardiologue.

Dans le cas où une intervention chirurgicale doit être programmée chez un patient porteur de *stents* actifs et suivant encore sa bithérapie, il est préférable d'attendre la fin du traitement. Toutefois, après accord pluridisciplinaire, le traitement peut être arrêté lors de la prise en charge chirurgicale et repris dans les plus brefs délais après l'intervention.

Pour les patients porteurs de *stents* actifs ne suivant plus la bithérapie, l'intervention chirurgicale se déroulera sous aspirine seule.

De plus, la pose d'un *stent* n'est pas pratiquée si le patient doit subir dans un bref délai une chirurgie à risque hémorragique.

(HAS, 2012)

II.4.2.2 Position du GACI

Concernant les indications cliniques des *stents* actifs, il existe des controverses. En effet, le Groupe Athérome coronaire et Cardiologie Interventionnelle (GACI) n'est pas en adéquation avec les recommandations émises par la HAS. Cependant, celles formulées par le GACI correspondent aux recommandations émises au niveau européen, et constituent donc la référence en termes de pratique clinique. (Christiaens L, 2017).

En effet pour le GACI, les *stents* actifs ne doivent pas seulement être implantés chez des patients répondant aux indications sélectionnées, comme mentionné ci-dessus, mais doivent être utilisés

chez les patients en première intention, à moins d'une contre-indication à la bithérapie post-angioplastie. De plus, la HAS recommande d'utiliser des *stents* actifs de première génération dans les pathologies coronariennes stables alors que pour le GACI, les *stents* actifs de deuxième génération seront utilisés dans la plupart des cas (Montalescot G *et al.*, 2013).

II.4.3 Limites médico-économique

Bien que le choix du *stent* se détermine en fonction du type de lésion du patient, on observe une augmentation de l'utilisation des *stents* actifs par rapport aux *stents* nus, ce qui a créé une polémique étant donné le prix élevé des *stents* actifs par rapport aux *stents* nus.

En effet, on constate qu'en France, en 2007, sur 175 000 *stents* posés, 70 000 étaient des *stents* actifs. Comme nous le savons, ces *stents* ont un prix plus élevé que les *stents* nus (d'environ 68%), ce qui entraîne également un coût plus important pour la collectivité. Ainsi, le montant total des dépenses des *stents* actifs s'élève à plus de la moitié du coût total des *stents* coronariens (67%) avec un montant s'affichant à 106 millions d'euros. C'est pour cette raison que les recommandations de l'HAS réservent l'utilisation des *stents* actifs aux patients et aux types de lésions les nécessitant. Malgré ces recommandations, en 2008, c'est 45% de *stents* actifs qui ont été implantés (HAS, 2012; HAS, 2010).

Toutefois, il est important de préciser que, bien que le choix et la pose d'un *stent* actif soit plus coûteux pour la collectivité, sur le long terme, cela entraîne une économie non négligeable. En effet, il faut noter que ces *stents* ont un impact positif sur le problème de resténose. La réduction de la fréquence de resténose post prise en charge, entraîne une diminution des cas d'hospitalisations nécessaires pour effectuer une dilatation coronaire, et donc amène finalement une économie (Manzo Silberman, Varenne O et Spaulding C, 2007).

Ainsi, on constate que le choix du *stent* pour un patient donné est une réflexion médicale pluridisciplinaire, qui doit tenir compte des divers critères physiologiques du patient, pour effectuer le meilleur choix (selon le rapport bénéfice/risque) et éviter au maximum les risques de complications, en particulier le problème de resténose, qui sera développé dans la partie suivante.

Partie III. La resténose

III.1 Description générale

III.1.1 Définition

La resténose est un phénomène qui survient après une prise en charge par angioplastie seule ou angioplastie avec *stenting*. Elle est difficile à prévenir, d'où son incidence encore élevée (25%).

La resténose peut être définie de différentes manières. D'un point de vue histologique, la resténose se définit comme une prolifération cellulaire excessive, conduisant à la réduction du diamètre de la lumière artérielle, et aboutissant à ce que l'on appelle une sténose (Chanu B et Jacotot B, 2002).

De manière plus générale, la resténose est considérée comme une réaction de la paroi artérielle, faisant suite à un barotraumatisme créé par l'intervention de l'angioplastie (seule ou avec *stent*). Cela entraîne la mise en place d'une réaction de cicatrisation, amenant à la réduction du diamètre artériel (sténose).

La resténose se caractérise par une diminution de 50% ou plus du diamètre artériel au niveau de la zone lésée. Elle est classée sur des critères topographiques, selon trois niveaux de rétrécissement (Mehran *et al.*, 1999) :

- La forme primitive : resténose intra *stent* focale (longueur de l'occlusion < 10 mm au niveau des extrémités du *stent*),
- Resténose extra-*stent* (longueur de l'occlusion > 10 mm qui s'étend en dehors du *stent*),
- Resténose intra-*stent* complète (occlusion complète).

De plus, on peut noter que le risque de récurrence de resténose est beaucoup plus important et rapide au cours du temps, chez les patients ayant souffert d'une resténose post angioplastie avec ou sans *stent*, peu de temps après la revascularisation initiale (Toussaint *et al.*, 2003).

III.1.2 Les facteurs de risques

Il existe une multitude de facteurs de risques qui peuvent amener à une resténose dont deux grandes catégories de facteurs : les facteurs de risques généraux et les facteurs de risques locaux. Dans le premier cas, on retrouve principalement le diabète, qui est le facteur le plus classique de la resténose, mais également les artères calcifiées, les lésions dites complexes ou les bifurcations.

En ce qui concerne les facteurs locaux, il s'agit d'un ensemble de mécanismes tels que le remodelage artériel ou encore la prolifération cellulaire, qui seront détaillés dans la Partie III.2 « *La physiopathologie de la resténose* » (Toussaint *et al.*, 2003).

III.1.3 Prévention de la resténose

Différentes techniques et traitements ont été établis afin de diminuer les risques de resténose. Il peut être proposé aux patients une approche pharmacologique systémique, par exemple, avec l'établissement d'un traitement anti-agrégant plaquettaire suite à l'intervention.

Mais, il peut aussi leur être proposé une approche locale, pour réduire les mécanismes de formation de la resténose. En pratique, au niveau local, c'est la pose d'un *stent* nu qui constitue la technique la plus accessible. Il est aussi possible de poser un *stent* plus élaboré, c'est-à-dire un *stent* actif, qui diffuse au niveau de la zone à traiter de fortes concentrations de substances actives anti-prolifératives ou immuno-suppresseuses.

Nous allons voir dans les parties suivantes que l'utilisation des *stents* permet de diminuer l'incidence et l'importance de la resténose chez le patient (Toussaint *et al.*, 2003).

III.1.4 Le traitement de la resténose

III.1.4.1 Après une angioplastie seule

Dans le cas des patients souffrant d'une resténose suite à une prise en charge par angioplastie seule, deux possibilités sont réalisables pour prendre en charge cette complication (Toussaint *et al.*, 2003) :

- Ils peuvent avoir recours à nouveau à une angioplastie par ballonnet afin de détruire l'amas cellulaire constitué,
ou
- Ils peuvent bénéficier de la pose d'un *stent*.

A noter que ces possibilités sont envisageables dans le cas d'une resténose intra-*stent* focale et concernant des vaisseaux de calibre supérieur à 3mm de diamètre.

III.1.4.2 Après la pose d'un *stent*

Pour les patients souffrant d'une resténose après angioplastie *stenting*, différentes alternatives de prise en charge sont envisageables.

Le patient peut subir une brachythérapie. Cette technique consiste à réaliser une radiothérapie intra-coronaire par radiation bêta permettant de détruire l'amas cellulaire formé au sein de l'artère. Cette technique est complétée par une angioplastie pour permettre une revascularisation complète et optimale. Toutefois, la pratique de la brachythérapie reste controversée à cause de l'utilisation de rayonnements chez le patient, ce qui pourrait lui être nocif.

Dans d'autres cas, le patient peut subir une chirurgie pour débloquer la sténose.

(Toussaint *et al.*, 2003).

III.2 La physiopathologie de la resténose

Lors du processus de formation de resténose au sein de l'artère, on observe différents mécanismes qui se mettent en place de manière solitaire ou groupé, et qui diffèrent selon que cette resténose se met en place après une angioplastie seule ou après une angioplastie avec *stent*. Ces divers mécanismes sont expliqués dans les paragraphes ci-dessous.

Dans le cas de la resténose après angioplastie seule, on observe (*Figure 9*) :

- Le mécanisme de retour élastique précoce de la paroi artérielle, également appelé *recoil*

- L'hyperplasie néo-intimale,
- Le remodelage artériel constrictif,
- Ou encore la thrombose murale.

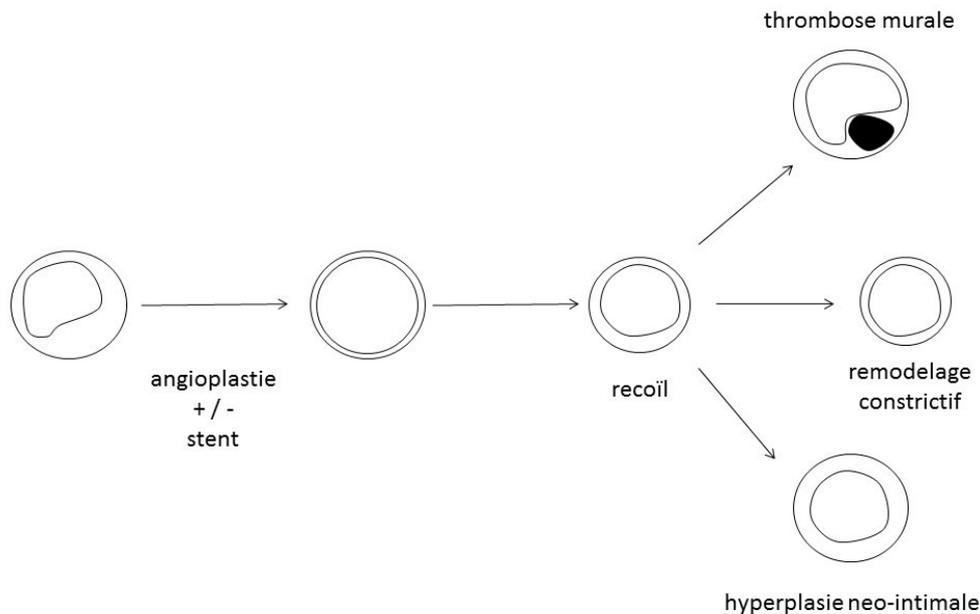


Figure 9: Les mécanismes resténose observés suite à une angioplastie avec ou sans stenting : recoil, thrombose murale, remodelage constrictif, hyperplasie néo-intimale (Mathilde Trinquant, 2017)

Dans le cas de l'angioplastie avec *stent*, la resténose se met en place par des phénomènes d'hyperplasie néo-intimale.

III.2.1 La resténose dans les cas de post-angioplastie seule

III.2.1.1 Le recul élastique précoce de la paroi artérielle

Le recul élastique précoce de la paroi artérielle ou encore appelé *recoil* se caractérise par un retour au diamètre artériel initial, à la suite du gonflement du ballonnet de l'angioplastie. On observe ainsi une perte du gain initial. C'est un mécanisme qui survient peu de temps après l'intervention et ne dure pas dans le temps (Chanu B et Jacotot B, 2002).

La mise en place des *stents* a pour but de diminuer ce mécanisme de resténose en conservant le diamètre de l'artère et donc de conserver une bonne revascularisation de l'artère au cours du temps. Cependant, même si les *stents* sont sensés éviter le problème de recul élastique, on constate tout de même une réduction du diamètre de l'artère. A noter cependant que le degré du rétrécissement est plus faible grâce aux *stents* (Barragan *et al.*, 2000).

Il faut également prendre en considération que le *design* du *stent* a un rôle important dans ce mécanisme de resténose. En effet, d'après une étude effectuée par Barragan *et al.*, en 2000, il existe des différences de *recoil* en fonction du *design* du *stent* : ces différences vont de 1,54% pour un *design* tubulaire à 16,5% pour un *design* enroulé. De plus, dans le cas où une force radiale a été appliquée au niveau du *stent*, il est constaté une différence allant de 2,35% pour un *design* tubulaire à 18,34% pour un *design* enroulé. Aussi, ils constatent que le mécanisme de *recoil* menant à la resténose est plus faible sur les extrémités du *stent* qu'à son centre. En effet, la force radiale qui s'applique est plus faible aux niveaux des extrémités du *stent* (Barragan *et al.*, 2000).

III.2.1.2 Le remodelage artériel constrictif

Ce mécanisme entraînant la resténose est plus souvent constaté chez les patients ayant subi une angioplastie seule. Ce phénomène a été décrit dans les études menées par Glagov en 1987.

Comme détaillé dans la Partie I.4.2.2 « *Déroulement de la formation de la plaque lipidique* », il existe un mécanisme de remodelage artériel compensatoire. Ce remodelage se met en place lorsqu'une plaque d'athérome se développe au sein d'une artère coronaire permettant de pallier le phénomène de sténose provoqué par la présence de la plaque. Ce remodelage reste en place jusqu'à un certain point critique (plaque d'athérosclérose > 40% de la surface vasculaire). De plus, Glagov a décrit qu'il existe également le mécanisme inverse, c'est le mécanisme de remodelage artériel constrictif. Ainsi, chez les patients souffrant de resténose post-angioplastie, cela pourrait être dû soit à une absence de remodelage compensatoire, soit à la présence d'un remodelage constrictif (Glagov *et al.*, 1987).

Deux composantes jouent un rôle dans ce phénomène de remodelage constrictif menant à la resténose : la fonction endothéliale et la composition en collagène de la paroi.

La fonction endothéliale

Il est connu qu'une diminution du flux artériel entraîne une constriction du diamètre artériel, et qu'à l'inverse, un élargissement du diamètre artériel est provoqué par des mécanismes de remodelage artériel compensatoire. Le contrôle de ce mécanisme de remodelage est sous la dépendance du monoxyde d'azote (NO) provenant des cellules endothéliales. Or, chez les patients ayant subi une angioplastie, l'acte médical a pu endommager la composition de la paroi artérielle avec notamment une désendothélialisation et donc entraîner une diminution des concentrations de NO au niveau de la zone lésée. Ainsi, le remodelage artériel compensatoire ne pouvant plus se faire, le risque de diminution du diamètre artériel est majoré et s'accompagne d'une diminution du flux artériel et donc d'une resténose (Langille BL, Berdeck MP, Keeley FW *et al.*, 1989).

La composition en collagène de la paroi

Lors de l'apparition d'une resténose, on observe une production excessive de collagène au niveau de la *média* et de la *néo-intima* de l'artère coronaire concernée. Le collagène est un élément de la matrice extracellulaire. Lorsque celle-ci s'étend, elle réduit la lumière artérielle (Lafont A *et al.*, 1999).

Il faut noter que ce mécanisme de resténose apparaît des semaines voire des mois après l'intervention pratiquée chez le patient. Depuis l'utilisation des *stents*, ces derniers bloquent ce mécanisme de remodelage. D'après l'étude clinique qu'il a menée avec son équipe en 1996, Hoffman a constaté que la fréquence de resténose était plus importante au centre du *stent* (39% des cas) qu'à ses extrémités. En effet, même lorsque le *stent* est posé parfaitement au-dessus de la plaque d'athérosclérose, son épaisseur s'ajoute à celle des tissus en excès initialement. Au final, la mise en place du phénomène de resténose, conduit à une nouvelle accumulation tissulaire au niveau de la zone lésée, expliquant ainsi que la diminution de la lumière artérielle soit beaucoup plus élevée au centre du *stent* qu'à ses extrémités (Hoffman *et al.*, 1996).

III.2.1.3 La thrombose murale

On appelle « thrombose murale » une réaction cicatricielle, causée par le traumatisme de l'intervention de l'angioplastie. Cette thrombose se traduit par une agrégation plaquettaire localisée, suite à la libération de corps lipidiques présents dans la plaque d'athérosclérose.

Le mécanisme de resténose par thrombose murale peut également survenir suite à la pose d'un *stent*. En effet, lorsque le *stent* est inséré, il exerce une force sur la paroi artérielle au moment de son expansion. Ceci augmente alors le risque de rupture de la plaque et de libération de corps lipidiques. De plus, lors de la manipulation, le maillage du *stent* risque de léser la chape fibreuse de la plaque d'athérosclérose, ce qui peut conduire à une rupture de la plaque puis au déplacement de celle-ci. La libération des corps lipidiques conduit à la formation du thrombus plaquettaire, entraînant une diminution du diamètre de la lumière artérielle (Chanu B et Jacotot B, 2002; Orford JL *et al.*, 2002).

Actuellement, l'incidence de la resténose par thrombose murale a nettement diminuée, car les patients prennent un traitement anti-plaquettaire à la suite de l'angioplastie (Chanu B et Jacotot B, 2002; Orford JL *et al.*, 2002).

III.2.2 La resténose dans les cas post-angioplastie avec *stenting*

Comme on l'a expliqué précédemment, suite à la prise en charge des patients par angioplastie *stenting*, la resténose se met en place par le mécanisme de l'hyperplasie néo-*intimale*.

III.2.2.1 L'hyperplasie néo-*intimale*

III.2.2.2 Définition

L'hyperplasie néo-*intimale* correspond à une production cellulaire exacerbée, provoquée par une réponse inflammatoire. En effet, lors de l'angioplastie *stenting*, les gonflements du ballonnet ainsi que la pose du *stent*, entraînent un barotraumatisme au niveau de la paroi artérielle. Ceci altère sa constitution. Afin de réparer la paroi artérielle lésée, un mécanisme cicatriciel se met en place, avec une production cellulaire excessive, sous la dépendance de deux types de facteurs : des facteurs traumatiques et des facteurs moléculaires de signalisation intercellulaire.

III.2.2.3 Les différents facteurs

Les facteurs traumatiques

Le principal facteur traumatique est le barotraumatisme, causé par le ballonnet et le *stent*, comme exposé précédemment. Ce barotraumatisme entraîne une désendothélialisation qui se traduit par des changements dans la constitution de la paroi artérielle. Il y a ainsi un étirement des fibres élastiques de la *média* et de l'*adventice*, une activation des plaquettes, la sécrétion de facteurs de croissance par les cellules musculaires lisses et l'activation des leucocytes. L'ensemble de ces acteurs joue un rôle majeur dans la réaction inflammatoire et dans la prolifération néo-intimale, proportionnellement au degré de destruction de la paroi artérielle (Schwartz RS *et al.*, 1992).

De plus, à la suite du barotraumatisme, on observe une perte des facteurs protecteurs contre la resténose. En effet, le NO ne sera plus régulé (du fait de la désendothélialisation) et se retrouvera en quantité trop faible. Or, le NO régule la production de cellules musculaires lisses lors du remodelage artériel. En son absence, les cellules musculaires lisses vont proliférer de manière excessive, conduisant ainsi à la resténose (Assender JW, Southgate KM et Newby AC, 1991).

On constate que le phénomène de resténose est principalement lié à l'activation des cellules musculaires lisses, et à leur passage d'un phénotype spécialisé à un phénotype synthétique lors de leur migration de la *média* vers l'*intima*. Ceci leur permet de sécréter une plus grande quantité de composants de la matrice extracellulaire, tels que le collagène. C'est ce que l'on appelle l'hyperplasie néo-intimale (Chanu B et Jacotot B, 2002).

Les facteurs moléculaires de signalisation intercellulaire

Dans le phénomène d'hyperplasie néo-intimale, plusieurs facteurs moléculaires interviennent. Tout d'abord, le TGF- β (Transforming Growth Factor β) qui est un agent pro-fibrosant. Il est sécrété par les cellules musculaires lisses, les plaquettes et les lymphocytes. Après une angioplastie, ces types cellulaires se trouvent en proportion accrue au niveau des lésions. En conséquence, de fortes concentrations de TGF- β sont sécrétées. De plus, le TGF- β favorise la sécrétion de matrice extracellulaire par les cellules musculaires lisses. Ceci induit une auto-

amplification de la libération de TGF- β et majore le phénomène de resténose par hyperplasie néo-intimale (Majesky MW *et al.*, 1996).

Un autre facteur important, le bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) est également sécrété par les cellules musculaires lisses. Il favorise leur migration et leur prolifération, participant ainsi à l'activité hyperplasique néo-intimale (Olson NE *et al.*, 1993).

Enfin, un dernier facteur de croissance, le PDGF, (Platelet Derived Growth Factor), est libéré par les plaquettes activées par le phénomène de désendothélialisation. Le PDGF exerce une action de chimiotactisme sur les cellules musculaires lisses. Or, nous avons vu que, lors de leur migration, les cellules musculaires lisses changent de phénotype et passent à un phénotype synthétique. Ceci s'accompagne de la production de grandes quantités de collagène, constituant la matrice extracellulaire, et donc d'une diminution de la lumière artérielle des coronaires (Maresta A *et al.*, 1994).

Pour conclure sur ce mécanisme de resténose par hyperplasie néo-intimale, il est la somme de trois modifications touchant les cellules musculaires lisses : la prolifération, la migration et la synthèse de matrice extracellulaire.

III.2.2.4 La chronologie de la resténose par hyperplasie néo-intimale

Le processus de l'hyperplasie néo-intimale se met en place très tôt après la pose du *stent*, environ trois jours après l'intervention.

Suite au barotraumatisme causé par l'intervention, on constate dans un premier temps l'agglutination des plaquettes ainsi que de la fibrine au niveau des extrémités du maillage du *stent*. Quelques semaines plus tard, apparaît une inflammation, auto-amplifiée par la présence de macrophages. Cette réponse inflammatoire favorise la migration des cellules musculaires lisses au niveau de l'*intima* de l'artère ainsi que leur prolifération.

Au bout de trois mois, l'inflammation est toujours présente et un début de surplus de matrice extracellulaire commence à diminuer la lumière artérielle : c'est le processus de resténose qui se met en place. Enfin, à partir de 6 à 12 mois, l'inflammation se stabilise.

Ainsi, on peut donc dire que la resténose par hyperplasie néo-intimale est un phénomène qui débute très tôt, progresse lentement et évolue sur plusieurs mois.

(Virmani R *et al.*, 2003)

III.3 L'amélioration de l'efficacité de la prise en charge au cours du temps

III.3.1 Efficacité angioplastie seule *versus* angioplastie *stenting*

Pour répondre à cette question, Ashby et son équipe a mené une étude sur une population de 1289 patients ayant subi une angioplastie seule ou une angioplastie *stenting*, dans le but de déterminer si l'utilisation de *stents* apporte un mieux ou non. Il a été constaté que les taux d'intervention pour revascularisation après resténose sont moindres dans le groupe de patients ayant subi un *stenting* par rapport à ceux n'ayant été traité que par angioplastie : 5,8% des patients avec un *stent* ont eu recours à une revascularisation, contre 12,8% pour les patients qui avaient eu une angioplastie seule. Aussi, le diamètre de resténose un an après la prise en charge est plus faible dans le groupe de patient « *stentés* » que dans l'autre groupe (angioplastie seule). (Ashby *et al.*, 2002).

Toutefois, il est à noter que, dans les cas où ce sont les artères coronaires droites et circonflexes qui ont été traitées, il n'y a pas de différences significatives entre la resténose par *stent* et l'angioplastie seule. En effet, il semblerait que cette partie des coronaires réponde moins bien à la présence du *stent* (Ashby *et al.*, 2002).

Le bénéfice des *stents* sur l'angioplastie a également été prouvé par une étude clinique statistique, celle de Fischman *et al.* Dans cette étude, sur l'ensemble de la population étudiée, soit 410 patients ayant subi une angioplastie seule ou une angioplastie avec *stent*, il a été observé (comme indiqué sur la courbe de la *Figure 10*) que, 6 mois après la prise en charge, seulement 30% des patients « *stentés* » avaient souffert d'une resténose, contre 40% des patients sous angioplastie seule. De manière inattendue, il a été observé que le diamètre de la resténose était plus élevé dans le groupe de patients « *stentés* » (-0,75mm) que dans celui des patients avec angioplastie seule (- 0,43 mm). Toutefois, et c'est le plus important, la lumière artérielle reste

plus large chez les patients avec un *stent* que chez les autres, confirmant l'intérêt d'utiliser des *stents*.(Fischman *et al.*, 1994).

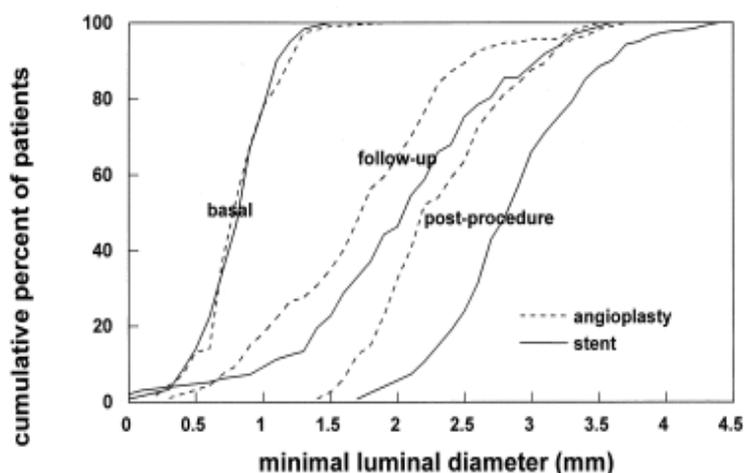


Figure 10: Comparaison de l'évolution de la resténose au court du temps entre angioplastie seule et stenting (d'après Fischman *et al.*, 1994)

En conclusion, l'utilisation des *stents* a vraiment amélioré la prise en charge des patients. Non seulement, la fréquence de resténose est moindre chez les patients ayant subi une angioplastie *stenting*, mais dans le cas où il y ait quand-même une resténose, la lumière artérielle reste plus large. Ceci permet de conserver une espérance de vie plus longue chez les patients *stentés* que chez les autres (Figure 11).

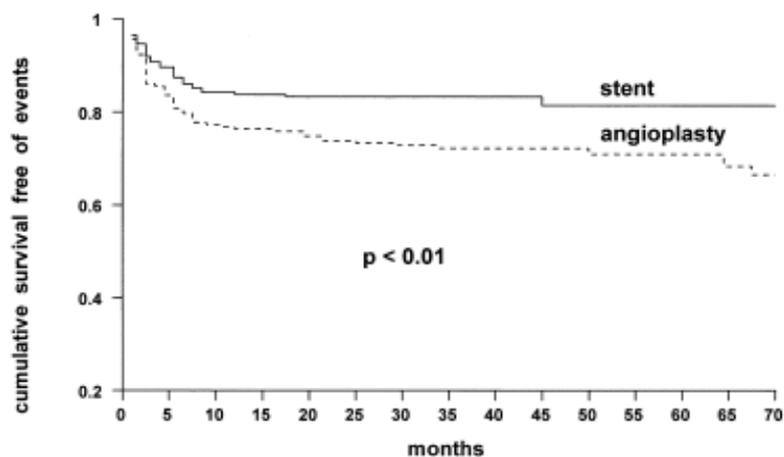


Figure 11: Courbes de survie, libre de toute resténose, en fonction du temps, chez les patients ayant subi une angioplastie seule ou avec stenting (d'après Fischman et al., 1994)

Deux études majeures (BENESTENT I et BENESTENT II) ont démontré l'importance de l'utilisation des *stents* par rapport à l'angioplastie seule, pour diminuer l'incidence de la resténose. Les conclusions de ces études sont données dans le paragraphe ci-dessous.

Etudes BENESTENT

L'étude BENESTENT II a comparé l'évolution de patients et l'apparition ou non d'une resténose, chez tous ceux ayant subi soit une angioplastie seule, soit une angioplastie avec *stent* (*Palmaz-Schatz*, voir *Figure 6*). Tous ces patients ont été traités de la même manière après l'intervention, c'est-à-dire avec un traitement anti-agrégant plaquettaire. 827 patients ont été inclus dans l'étude de manière randomisée. Le critère principal de l'étude portait sur l'incidence d'événements tels que le décès du patient, la survenue d'un infarctus et/ou d'une resténose, six mois après la prise en charge, voir *Tableau 6* (Serruys PW et al., 1998).

Tableau 6: Etude BENESTENT II (Serruys PW et al., 1998)

	Angioplastie+ Stents	Angioplastie seule	Significativité *P<0,05 ; **P<0,01
Critère principal : décès du patient	12,80%	19,30%	*
Survie à 12 mois sans événement	89,00%	79,00%	**
Resténose	16,00%	31,00%	**

L'étude a montré une significativité en faveur du *stent* : 12,8% de décès seulement contre 19,3% pour l'angioplastie seule. En ce qui concerne la resténose, son taux de survenue est réduit de moitié : il se produit 16% de resténose chez les patients « *stentés* » contre 31% chez ceux n'ayant eu qu'une angioplastie seule. Un an après l'intervention, les observations confirment l'efficacité de l'utilisation des *stents*, contre la survenue de la resténose (Serruys PW et al., 1998).

Toutefois, ces résultats sont à nuancer car les patients inclus dans l'étude répondent à des caractéristiques précises : artères de taille supérieure ou égale à 15mm, ne possédant pas de lésions ostiales, ni de lésions de bifurcations, etc. Or, ces critères ne sont pas représentatifs de l'ensemble de la population touchée par la pathologie coronaire mais correspondent plutôt à un patient « modèle » (voir Partie III.3.4 sur les sous-groupes) (Serruys PW et al., 1998).

III.3.2 Efficacité *stent* nu versus *stent* actif

Une autre étude, l'étude RAVEL, a été menée afin d'étudier l'efficacité des *stents* nus par rapport aux *stents* actifs. Les 238 patients qui ont été suivis, présentent des lésions *de novo* comprises entre 3 mm et 15 mm de longueur, et une plaque d'athérosclérose inférieure à 18 mm de long. L'objectif de cette étude a été de comparer le taux de survenue de resténose chez des patients porteurs d'un *stent* nu comparé à ceux porteurs d'un *stent* actif. Les *stents* utilisés chez tous ces patients sont les mêmes dans les deux groupes : ils ont une longueur de 18 mm et pour les *stents* actifs, ils sont recouverts de sirolimus (Toussaint et al., 2003).

Au bout de six mois d'étude, 26% des patients porteurs d'un *stent* nu souffrent d'une resténose, alors qu'aucun événement n'est survenu dans le groupe de patients porteurs du *stent* actif ($P < 0,0001$).

De plus, dans le groupe de patient porteur du *stent* actif aucune variation du diamètre intraluminal n'est observée entre la fin de l'intervention et le contrôle au 6^{ème} mois. On en déduit que les *stents* actifs par rapport aux *stents* nus apportent un bénéfice non négligeable, en terme de survenue d'une resténose. Il est donc préférable, lorsque c'est possible, de favoriser la pose d'un *stent* actif (Toussaint *et al.*, 2003).

Comme on l'a vu précédemment, il y a différents types de *stents* actifs, classés selon leur *design* et selon la concentration de la molécule pharmacologique qu'ils portent. Il est donc important de vérifier si ces deux critères peuvent influencer la survenue de la resténose. C'est ce que nous allons discuter dans le paragraphe suivant.

III.3.3 Efficacité entre *stents* actifs

III.3.3.1 Entre les différents *designs*

L'hypothèse est que, selon son *design*, le *stent* pourrait avoir un effet sur la mise en place du mécanisme de l'hyperplasie néo-intimale.

Dans un essai clinique régi par l'équipe de Kastrati *et al.*, une cohorte de 3370 patients pris en charge par angioplastie *stenting*, avec divers *designs* de *stents* a été suivie. Ces *stents* sont de type tubulaire, de type multi-*design* et d'un type particulier correspondant à un mélange de *stent* tubulaire et de *stent* en anneau. L'essai s'est déroulé sur une période de 4 ans. A la fin de cette période, les auteurs de l'étude ont constaté que le pourcentage de resténose variait de 2,5% à 32% en fonction du *design*. Ils n'ont donc rien pu conclure sur l'impact du *design* dans la survenue de resténose, au cours du temps (Kastrati *et al.*, 2001).

III.3.3.2 Entre les différences de concentration de substance active

Les *stents* actifs sont aussi distingués les uns des autres par la concentration en substance active qui leur est incorporée.

Deux études, ELUTES et TAXUS1, ont été menées sur 192 patients, afin d'explorer la conséquence de ces variations de concentrations en substances actives. Les *stents* étudiés avaient des concentrations en paclitaxel (agent anti-mitotique) allant de 0 à 2,7 g/mm² (Toussaint *et al.*, 2003).

Ces patients ont été suivis régulièrement par angiographie. Les résultats obtenus ont montré que l'efficacité de la substance active est dépendante de la dose incorporée dans la structure du *stent*. S'il n'y a pas de substance active, on observe 21% de resténose. Avec 0,2 g/mm² de substance active, on observe 20% de resténose, avec 0,7 g/mm²: 12% , avec 1,4 g/mm²: 14% et enfin avec 2,7 g/mm² de substance active, seulement 3% de resténose. Ainsi, on peut conclure que plus la concentration en substance active au niveau du *stent* est forte, plus elle diffusera au niveau local, et moins le risque de resténose sera élevé. (Toussaint *et al.*, 2003).

Enfin, pour juger de l'efficacité d'une pratique thérapeutique, il est important de tenir compte des disparités entre les patients eux-mêmes. Dans les paragraphes qui suivent, nous allons nous attacher à discuter le cas des patients diabétiques ainsi que le cas des patients d'âge avancé.

III.3.4 Quelques exemples d'efficacité chez les populations particulières

III.3.4.1 Le diabétique

Les personnes diabétiques souffrent davantage de pathologies cardiaques. En effet, il a été montré que les personnes diabétiques produisent des plaques d'athérosclérose beaucoup plus diffuses que les patients non diabétiques (Toussaint *et al.*, 2003). Ainsi, suite à une prise en charge du patient diabétique par angioplastie seule, le risque de resténose est plus élevé chez ce dernier que chez des patients non diabétiques. Par exemple, l'étude BARI (étude randomisée sur un sous-groupe de patients diabétiques), a montré qu'à la suite d'une angioplastie seule, la mortalité à 5 ans était plus élevée dans le sous-groupe de diabétiques (34,5%) que chez les patients non diabétiques pris en charge de la même manière (19%) (BARI, 1997). De plus, il est à noter que l'utilisation des *stents* n'apporterait que très peu d'amélioration chez ces patients

diabétiques. Le seul bénéfice observable est celui résultant de la mise en place d'une thérapie, après l'intervention, qui pourrait réduire ainsi la survenue de la resténose (Toussaint *et al.*, 2003).

III.3.4.2 Le sujet âgé

Chez le sujet âgé, la complication de l'athérosclérose croît proportionnellement avec l'âge, car c'est l'ensemble du corps humain qui se modifie et s'affaiblit au cours du temps. Il y aura par exemple, plus de calcifications étendues, le mécanisme cardiaque sera plus faible, etc. Chez ces patients d'un âge avancé, la nécessité d'une revascularisation, suite à l'occlusion d'une artère coronaire après rupture ou fissure de plaque, demandera une prise en charge d'autant plus délicate que les risques de complications sont plus élevés. La pose d'un *stent* ne représente donc qu'une alternative « possible » dans le traitement de l'athérosclérose chez ces patients.

Par contre, il est intéressant de noter que le risque de resténose n'est pas plus élevé chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes (Toussaint *et al.*, 2003).

En conclusion, on peut dire que l'utilisation des *stents* a des effets bénéfiques chez l'ensemble des patients affectés par l'athérosclérose. Toutefois, une critique peut être faite concernant les résultats de certaines études dans lesquelles il semblerait que les patients doivent être des patients « modèles » répondant à un ensemble de critères précis, pour qu'une efficacité optimale puisse être décrite.

Enfin, bien qu'une efficacité moindre ait été observée dans certains sous-groupes, l'angioplastie avec pose de *stent* reste la pratique chirurgicale la plus intéressante, sur l'ensemble des patients, comparativement à l'angioplastie seule.

Conclusion

L'avancée des connaissances dans la physiologie cardiaque a permis de mieux comprendre les acteurs responsables de la formation de l'athérosclérose physiologique et pathologique (les cellules musculaires lisses, les lymphocytes, les macrophages et les cellules endothéliales). En parallèle, la prise en charge des patients atteints de pathologies cardiaques a également progressé, notamment avec la mise en place des *stents* au cours de l'angioplastie. Cette utilisation croissante des *stents* a apporté un bénéfice à la santé publique, ainsi qu'à la qualité de vie des patients, en rendant possible une revascularisation durable de la coronaire touchée. En effet, chez ces patients, les risques de complications tels que la resténose, demeuraient un point noir dans leur prise en charge.

L'évolution du *stent* sous toutes ses formes, a contribué à limiter le mécanisme de resténose voire à en éviter la survenue. A cela, s'ajoute l'évolution des pratiques médicales, la grande habileté des professionnels de santé et leurs implications multidisciplinaires, qui ont permis d'établir des stratégies thérapeutiques mieux adaptées au patient lui-même. Dans un premier temps, les *stents* nus ont apporté un bénéfice clinique non négligeable pour la prise en charge des patients en réduisant la resténose mais uniquement sur du court terme. Ensuite, le développement des *stents* contenant des substances actives au sein de leur structure, les *stents* actifs, a donné à ces pratiques d'angioplastie *stenting* une efficacité accrue. En effet, ce nouveau dispositif médical améliore la qualité de vie des patients éligibles à une telle prise en charge. Suite à de nombreuses études menées par des experts dans le domaine de la Cardiologie, les *stents* actifs ont relevé le défi de diminuer l'incidence de la resténose, comparativement aux *stents* nus. Le diamètre de l'artère est également moins rétréci dans le cas où les *stents* actifs sont préférés aux *stents* nus.

De plus, aujourd'hui, la variété des *stents* permet aux professionnels de santé de choisir au mieux le type de *stent* à poser, en tenant compte de l'état de santé du patient, et de la gravité de la plaque d'athérosclérose à traiter.

Les laboratoires pharmaceutiques ont eu la volonté de développer des *stents*, car cela représente un marché porteur et très fructueux. Toutefois, cela a conduit certains laboratoires à quelques dérives non déontologiques et à un non-respect des bonnes pratiques et bonnes conduites habituelles. C'est le cas par exemple d'un laboratoire qui a mis sur le marché non seulement le

stent accompagné de son traitement anti-agrégant plaquettaire, mais également son auto-générique, empêchant ainsi l'entrée de ses concurrents sur le marché. Ce laboratoire a été jugé pour « dénigrement » et a reçu une amende.

Il est d'autant plus important de veiller à ce que de telles dérives ne se produisent plus, que ces dispositifs médicaux représentent un coût élevé pour toute la société. En effet, non seulement le prix de ces dispositifs médicaux est élevé, mais en plus, la partie médicamenteuse du *stent*, doit être prise en charge par la Sécurité Sociale.

Pour conclure, nous pouvons dire que le *stent* est un dispositif médical qui a prouvé son efficacité dans le traitement de l'athérosclérose, et qui n'a cessé de progresser jusqu'à ce jour, notamment par l'apparition des *stents* bio-résorbables. Ces derniers apportent encore une fois des nouvelles alternatives thérapeutique. Mais à quel prix ?

Liste bibliographique

- Aikawa M, Voglic S.J, Sugiyama S, Rabkin E, Taubman M.B, Fallon J.T, Libby P. Dietary Lipid Lowering Reduces Tissue Factor Expression in Rabbit Atheroma. *Circulation* 1999;100:1215-1222.
- Angioplastie coronarienne: intérêt et limites des « stents actifs ». HAS. HAS [en ligne]. HAS, 2012. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/fiche_de_bon_usage_-_angioplastie_coronarienne_interet_et_limites_des_stents_actifs.pdf
- Angioplastie immédiate ou dissociée de l'acte de coronarographie diagnostique dans la maladie coronaire stable. HAS. HAS [en ligne]. HAS, 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/fiche_pertinence_angioplastie.pdf
- Antiagregants plaquettaires, Traitement d'entretien de la maladie coronaire. Ameli. Ameli [en ligne]. Ameli, 2014 Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/aide-a-la-pratique-memos/les-memos-de-bonne-pratique/antiagregants-plaquettaires.php>
- Article L5212-2. Legifrance. *Legifrance* [en ligne]. Legifrance, 2012. Disponible sur [:https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690308](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690308)
- Article L162-22-7. Legifrance. *Legifrance* [en ligne]. Legifrance, 2015. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.dociidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006741377&dateTexte=&categorieLien=cid>
- Article L165-1. Legifrance. *Legifrance* [en ligne]. Legifrance, 2014. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.doidArticle=LEGIARTI000029962676&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=vig>

- Ashby DT, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Narasimaiah R, Iakovou I, Polena S, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Comparison of clinical outcomes using stents versus no stents after percutaneous coronary intervention for proximal left anterior descending versus proximal right and left circumflex coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2002 May 15;89(10):1162-6.
- Assender JW, Southgate KM, Newby AC. Does nitric oxide inhibit smooth muscle proliferation? *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17:S 104- 105
- Barragan P, Rieu R, Garitey V, Roquebert PO, Sainsous J, Silvestri M, Bayet G. Elastic recoil of coronary stents : a comparative analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000 May;50(1):112-9.
- Bénard N. *Analyse de l'écoulement physiologique dans un stent coronarien : application à la caractérisation des zones de resténose pariétale. Thèse de Doctorat en Mécanique des milieux fluides, SPI&A, Université de Poitiers, UFR SFA pp 339.*
- Cayla G, Lattuca B, Schmutz L, Cornillet L, Ledermann B, Messner P. Durée de la bithérapie antiplaquettaire après mise en place d'un stent actif. Service de cardiologie, Centre hospitalier universitaire, Nîmes. 2014
- Carre F, Levy B. Guenard H. Physiologie cardiovasculaire. Guenard H. *Physiologie humaine.* Pradel, 2009. pp 97-192.
- Chanu B et Jacotot B. *Prévention secondaire des coronaropathies.* Masson 2002. 203 p
- Chapman J, Luc G, Forgez P, Lagrange D. Further resolution of the low density lipoprotein spectrum in normal human plasma: Physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation. *J Lipid Res.* 1988 Apr;29(4):442-58.
- Christiaens L. Stents actifs, indications et résultats. Société française de cardiologie. *Société française de cardiologie* [en ligne]. Société française de cardiologie, 2015.Disponible sur:

- http://www.sfcardio.fr/sites/default/files/Groupes/GACI/enseignement/DIUMars15/stents_actifs.pdf
- Coronarographie. *Vulgaris médical*. *Vulgaris médical* [en ligne]. Vulgaris médical, 2017. Disponible sur: <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/coronarographie>
 - Couppié P, De Poli F, Thalouarn C, Fellingier F, Hanssen M, Dickelé M.C. Le *stent* « actif » en 2005 : remplit-il ses promesses ? *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2005 Nov ; 54(6) : 325-331.
 - Danchin N, Blanchard D, Chevalier B, Eltchaninoff H, Ferrières J, Steg P.G, Machecourt J. Utilisation des stents actifs. Consensus d'experts de la Société Française de Cardiologie. *sfcardio*. *Sfcardio* [en ligne]. Sfcardio, 2007. Disponible sur: <http://www.sfcardio.fr/sites/default/files/pdf/Utilisation%20des%20stents%20actifs%20rev%2021%2011%202007.pdf>
 - Dee Unglaub S. Physiologie cardiovasculaire. *Physiologie humaine, une approche intégrée*. PEARSON Education, 2007. pp.432-471.
 - Directive européenne 93/42/CEE du conseil, du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. EUR-lex. *EUR-lex* [en ligne]. EUR-lex, 1993. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A31993L0042>
 - Emmerich J, Bruneval P. *L'athérosclérose*. John libbey eurotext, 2000. 143 p.
 - Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994 Aug 25;331(8):496-501.
 - Foire aux questions (FAQ) – CNEDiMTS. HAS. *HAS* [en ligne]. HAS, 2014. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1766352/fr/foire-aux-questions-faq-cnedimts?preview=true#toc_2_1

- Fuster V, Stein B, Ambrose J.A, Badimon J.J, Chesebro J.H. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation* 1990;82 (Suppl. II): Iipp47-59.
- Gimbrone M.A. Jr. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):722-6.
- Glagov S, Weisenberg E, Christopher K. Zarins, M.D., Regina Stankunavicius, M.P.H., and George J. Kolettis. Compensatory Enlargement of Human Atherosclerotic Coronary Arteries. *N Engl J Med.* 1987 May 28;316(22):1371-5.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987 May 28;316(22):1371-5.
- Glossaire. ANSM. *ANSM* [en ligne]. ANSM, 2017. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/D#term_16195](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/D#term_16195)
- Groupe Athérome coronaire et Cardiologie Interventionnelle. Société française de cardiologie. *Société française de cardiologie* Société française de cardiologie. Disponible sur <http://www.sfcardio.fr/groupe-atherome-coronaire-et-cardiologie-interventionnelle>
- Hexacath. *Hexacath* [en ligne]. Hexacath, 2015. Disponible sur: <http://hexacath.fr/>
- Hoffman R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1996 Sep 15;94(6):1247-54
- Jeunemaitre X. Athérosclérose. *INSERM* [en ligne], février, 2014. Disponible sur : [http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose.](http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose)

- Kamina P. Système cardiovasculaire. *Anatomie clinique*. Maloine, 2009. pp 63- 86.
- Kastrati A, Mehili J, Dirschinger J, Pache J, Ulm K, Schuhlen H, Seyfarth M, Schmitt C, Blasini R, Neumann FJ, Schomig A. Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol*. 87:34-39
- La coronarographie. Fédération française de Cardiologie. *Fédération française de Cardiologie*. Fédération Française de Cardiologie Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-examens-specifiques/la-coronarographie>
- Lafont A, Durand E, Samuel L, Besse B, Addad F, Levy B, Desnos M, Guerot C, Boulanger C. Endothelial Dysfunction and Collagen Accumulation. Two Independent Factors for Restenosis and Constrictive Remodeling After Experimental Angioplasty. *Circulation* 1999;100:1109-1115
- La maladie coronarienne, les traitements. Fédération française de cardiologie. *Fédération Française de Cardiologie* [en ligne]. Fédération Française de Cardiologie. Disponible sur : <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-traitements-des-maladies-cardio-vasculaires/la-maladie-coronarienne>
- Langille BL, Berdeck MP, Keeley FW. Adaptation of carotid arteries of young and mature rabbits to reduced blood flow. *Am J Physiol*, 1989, 256:H931-939
- Le déroulement d'une angioplastie coronaire. CardioParamed.com. *CardioParamed.com* [en ligne]. CardioParamed.com, 2017. Disponible sur : <http://www.cardio-paramed.com/fr/le-deroulement-examen-1.html>
- Lehot JJ, Staat P, French P.F, Vichova Z, Cannesson M. Endoprothèses coronaires et anesthésie. Elsevier Masson 2007

- Libby P. Molecular Bases of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 1995 Jun 1;91(11):2844-50

- Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med.* 2000 Mar;247(3):349-58

- Majesky MW, Lindner V, Twardzik DR et coll. Production of transforming growth factor β during repair of arterial injury. *J Clin Invest*, 1996;93:412-422

- Manzo Silberman S, Varenne O, Spaulding C. Limites des stents actifs. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* 2007 Sept ; 56 (Suppl 2) : S48-S52.

- Maresta A, Balducelli M, Cantini L, Casari A, Chioin R, Fabbri M, Fontanelli A, Monici Preti PA, Repetto S, De Servi S et al. Trapidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the randomized, double-blind STARC study. Studio Trapidil versus Aspirin nella Restenosi Coronarica. *Circulation.* 1994 Dec;90(6):2710-5

- Mehran R, Dangas R, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Angiographic patterns of in stent restenosis. Classification and implication for long term outcome. *Circulation.* 1999 Nov 2;100(18):1872-8.

- Meyer P, Barragan P, Blanchard D, Chevalier B, Commeau P, Danchin N, Fajadet J, Grand A, Lablanche JM, Machecourt J, Metzger JP, Monassier JP, Neimann JL, Puel J, Ste PG. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la formation des médecins coronarographistes et angioplasticiens, l'organisation et l'équipement des centres de coronarographie et d'angioplastie coronaire. Recommandations de la Société française de cardiologie. *Recommandations de la Société française de cardiologie* [en ligne]. 2000 Disponible sur : <http://www.sfcardio.fr/sites/default/files/pdf/reco0002-22.pdf>

- Mise sur le marché des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM/DMIA/DMDIV). ANSM. *ANSM* [en ligne]. ANSM 2017. Disponible sur :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/\(offset\)/0#dm](http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/(offset)/0#dm)

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, FrankRuschitzka, ManelSabate, Senior R, Taggart DP, (UK), E. van der Wall E, Vrints C.J.M. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *sfcario. Sfcario* [en ligne]. Sfcario, 2013. Disponible sur: http://www.sfcario.fr/sites/default/files/pdf/coronary_artery%20_disease.pdf
- Nigon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman J. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res.* 1991 Nov;32(11):1741-53.
- Nordestgaard B.G, Nielson L.B. Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 1994 Aug;5(4):252-7.
- Olofsson S.O., Lennart A., Boren J. The assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 1999 Aug;10(4):341-6
- Olson NE, Chao S, Linder V, Reidy MA. Intimal smooth muscle cell proliferation after balloon catheter injury : the rôle of basic fibroblast growth factor. *Am J Pathol.* 1992 May; 140(5): 1017–1023.
- Orford JL, Lennon R, Melby S, Fasseas P, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, Berger PB. Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era : analysis of a single center registry. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 6;40(9):1567-72.
- Packard C.J. Understanding coronary heart disease as a consequence of defective regulation of apolipoprotein B metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 1999 Jun;10(3):237-44.

- Paclitaxel. Vidal. *Vidal* [en ligne]. Vidal 2013 Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/4403/paclitaxel/>

- Philippe F. *Coronarographie et angioplastie coronaire*. Masson, 2002. pp 126.

- Présentation du service. CHU de Poitiers. *CHU de Poitiers* [en ligne]. CHU de Poitiers 2017 Disponible sur: <http://www.chu-poitiers.fr/specialites/cardiologie/presentation-du-service/>

- Quelques définitions. Cardio-paramed. *Cardio-paramed.com* [en ligne]. Cardio-paramed.com 2017 Disponible sur: <http://www.cardio-paramed.com/fr/quelques-definitions-1.html>

- Qu'est-ce que la matériovigilance ? ANSM. *ANSM* [en ligne]. ANSM 2017. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Qu-est-ce-que-la-materiovigilance/\(offset\)/0#dm](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Qu-est-ce-que-la-materiovigilance/(offset)/0#dm)

- Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci*. 2013; 9(10): 1057–1069.

- Rekhter M.D, Gordon D. Active proliferation of different cell types, including lymphocytes, in human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*. 1995 Sep;147(3):668-77

- Resolute Integrity. HAS. *HAS* [en ligne]. HAS 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1622853/fr/resolute-integrity

- Rieu R, Barragan F, Garitey V, Roquebert PO, Fuseri J, Commeau F, Sainsous J. Assessment of the trackability, flexibility, and conformability of coronary stents: a comparative analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003 Aug;59(4):496-503.

- Roger V, Go A, Lloyd-Jones D.M, Adam R, Berry A, Brown T, Carnethon M, Dai S, de Simone G, Ford E, Fox C, Fullerton H, Gillespie C, Greenlund K, Hailpern S, Heit J, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lichtman J, Lisabeth L, Makuc D, Marcus G, Marelli A, Matchar D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Paynter N, Rosamond W, Sorlie P, Stafford R, Turan T, Turner M, Wong N, Wylie-Rosett J on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics. *PMC*

- Rzuclidlo E.M, Martin K.A, Powell R.J. Regulation of vascular smooth muscle cell differentiation. *J Vasc Surg.* 2007 Jun;45 Suppl A:A25-32

- Schwartz RS, Hubert KC, Murphy JG et coll. Restenosis and the proportionnal neo-intimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Feb;19(2):267-74.

- Serruys PW, Kutryk M. *Handbook of coronary stents.* Dunitz third edition. 2000

- Serruys PW, Van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, Van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Klumgmann S, Morel MA. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet.* 1998 Aug 29;352(9129):673-81.

- Silbernagl S, Lang F. Cœur et circulation. Atlas de poche de physiopathologie. *Lavoisier,* 2011, 2^{ème} édition. pp190-259.

- Sirolimus. Vidal. *Vidal* [en ligne]. Vidal 2015 Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/21782/sirolimus/>

- Stary H.C. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Springer* 1992; 421: 277.

- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Sep;15(9):1512-31.

- Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997 Aug 22;272(34):20963-6.

- Stemme S, Holm J, Hansson G.K. T lymphocytes in human atherosclerotic plaques are memory cells expressing CD45RO and the integrin VLA-1. *Vasc Biol* 2000;20:10-17.

- Stemme S, Rymo L, Hansson G.K. Polyclonal origin of T lymphocytes in human atherosclerotic plaques. *Lab Invest* 01 Dec 1991, 65(6):654-660

- Stents coronaires actifs : les conclusions de la Haute Autorité de Santé. HAS. *HAS* [en ligne]. HAS, 2009 Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_869552/fr/stents-coronaires-actifs-les-conclusions-de-la-haute-autorite-de-sante

- Sudheer A, Nanda A. Charles Stent and the mystery behind the word “stent”. *JNS* 2013 Sep;119(3):774-7

- Tedgui A., Mallat Z. Atherosclerotic plaque formation. *La Revue du Praticien* 1999 Dec 1;49(19):2081-6.

- The bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) investigators. Influence of diabetes on 5 year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation*. 1997;96:1761-1769

- Toussaint JF, Jacob MP, Lagrost L, Chapman J. *L'athérosclérose, physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques*. ed Masson, 2003. 775 p.

- Van der Wal A.C, Becker A.E, Van der Loos C.M, Das P.K. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):36-44.

- Van Lenten B.J. Navab M., Shih D., Fogelman A.M., Lusis A.J. The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends Cardiovasc Med* 2001 Apr-May;11(3-4):155-61.

- Virmani R, Kolodgie F.D, Burke A.P, Farb A, Schwartz S.M. Lessons From Sudden Coronary Death : A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 May;20(5):1262-75.

- Virmani R, Kolodgie FD, Farb A, Lafont A. Drug eluting stents: are human and animal studies comparable? *Heart*. 2003 Feb; 89(2): 133–138.

- Widmaier E, Raff H, Strang K. Homéostasie: une base pour la physiologie humaine. *Physiologie humaine, les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. Maloine. 2013. pp 1-19.

- William J.K, Tabas I. The Response-to-Retention Hypothesis of Early Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995 May; 15(5): 551–561.

-

-

SERMENT DE GALIEN



Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé

L'arrivée des *stents* sur le marché des dispositifs médicaux a modifié la prise en charge des patients souffrant de pathologie cardiaque, l'athérosclérose. En effet, suite à l'approfondissement des connaissances des acteurs (les cellules musculaires lisses, les lymphocytes, les macrophages, les cellules endothéliales) agissant dans la formation de la plaque d'athérome physiologique et dans certains cas, de l'athérosclérose pathologique, la prise en charge des patients a été améliorée. Dans un premier temps, une angioplastie était pratiquée, complétée par une prise en charge médicamenteuse sur le long terme, afin d'assurer une revascularisation durable de la coronaire concernée. Malgré cette prise en charge, la menace de l'apparition d'une resténose était forte. Ce fut donc un axe d'amélioration dans la stratégie thérapeutique de cette maladie.

L'utilisation des *stents* dans cette pathologie a débuté avec les *stents* nus pour éviter l'apparition de la resténose. Des premiers résultats concluant ont été constatés dans cette prise en charge. Au vu de cette première réussite contre l'apparition de la resténose, les caractéristiques du *stent*, comme la taille ou encore le *design*, ont été améliorées. L'amélioration majeure réside dans l'utilisation d'une substance active directement logée au sein du dispositif médical afin d'agir efficacement au niveau local pour éviter des complications. Ce dernier type de *stent* a entraîné un bénéfice clinique majeur en matière de santé publique. En effet, par de nombreuses études menées par des experts dans le domaine, ces *stents* ont prouvé qu'ils réduisaient l'incidence de la resténose chez la majorité des patients et améliorait leur qualité de vie.

Cependant, bien que les *stents* aient permis une prise en charge très satisfaisante de l'athérosclérose, des inconvénients subsistent : leur coût reste élevé, et la prise en charge demeure délicate, car elle doit être adaptée au type de patients lui-même.

Mots clés : pathologie coronarienne- athérosclérose- plaque d'athérome- - angioplastie- *stent*-
- resténose.

Summary

The arrival of *stents* in the market of medical devices has modified the management of patients suffering from cardiac pathology, atherosclerosis. Indeed, with the deepening of the knowledge of the actors in the formation of physiological atheroma plaques (smooth muscle cells, lymphocytes, macrophages, endothelial cells) and in some cases pathological atherosclerosis, the management of patients has been improved. Initially, angioplasty was performed, supplemented by long-term medication management to ensure a permanent revascularization of the coronary concerned. Despite this management, the threat of the appearance of restenosis was high. It was therefore an axis of improvement in the therapeutic strategy for this disease.

The use of *stents* in this pathology began with bare *stents* to avoid the appearance of restenosis. In this case, initial results were found promising. With this first success against the appearance of the restenosis, the characteristics of the *stent*, like the size or the design, have been improved. The major improvement is the use of an active substance directly housed within the medical device in order to act effectively at the local level to avoid complications. This last type of *stent* has resulted in a major clinical benefit in terms of public health. Indeed, numerous studies carried out by experts in this field reported that these *stents* were proved to reduce the incidence of restenosis in the majority of patients and improve their quality of life.

However, despite *stents* have allowed a very satisfactory management of atherosclerosis, disadvantages remain: their cost stay high, and the management is still difficult to be adapted to the type of patients itself.

Key words: coronary artery disease - atherosclerosis - atheromatous plaque - angioplasty - *stent* - restenosis.