



HAL
open science

État des lieux des pratiques de pose d'endoprothèses coronaires et impact sur les complications au Centre Hospitalier d'Ajaccio

Benjamin Darmon

► **To cite this version:**

Benjamin Darmon. État des lieux des pratiques de pose d'endoprothèses coronaires et impact sur les complications au Centre Hospitalier d'Ajaccio. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01611043

HAL Id: dumas-01611043

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01611043>

Submitted on 5 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE
PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

PRESENTE ET PUBLIQUEMENT SOUTENU DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

Le 29 septembre 2017

Par DARMON Benjamin
Né le 21 juillet 1988 à Montpellier

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

ÉTAT DES LIEUX DES PRATIQUES DE POSE D'ENDOPROTHÈSES CORONAIRES
ET IMPACT SUR LES COMPLICATIONS AU CENTRE HOSPITALIER D'AJACCIO

JURY :

Président : Monsieur le Professeur VANELLE Patrice

Membres : Madame le Docteur PEYRIERE Hélène

Madame le Docteur MINETTI Valérie

Madame le Docteur DE FRANCESCHI Marie-Anna



27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION

<i>Doyen</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

A.H.U.

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Remerciements

❖ Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Patrice VANELLE

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.
Veuillez recevoir mon plus profond respect.

Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

Je vous remercie du temps que vous avez consacré à l'évaluation de ce mémoire.
Veuillez recevoir ici ma plus grande considération.

Madame le Docteur Valérie MINETTI

Je te remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury. Je n'oublierai jamais ta faculté à enseigner ton métier avec sérieux tout en ayant une accessibilité et une proximité de tous les instants. Tu étais pour moi un véritable repère au sein de la pharmacie et tu as su me prodiguer de précieux conseils pour l'élaboration de ce travail.
Reçois ici ma plus sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Marie-Anna DE FRANCESCHI

M'initier aux dispositifs médicaux pendant un an à tes côtés a été un plaisir de tous les instants.
Je te remercie de la confiance que tu m'as accordé en me proposant ce sujet de thèse et de m'avoir guidé tout au long de ce travail. Merci de ta patience et du temps que tu as accordé à rectifier mon travail et à combler mes égarements.

❖ A ceux qui ont contribué à ce travail

Monsieur le Docteur Christophe COUDERQ,

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et de m'avoir permis d'assister à de nombreuses sessions d'angiocoronarographies et d'angioplasties. Votre œil de cardiologue interventionnel, votre disponibilité, vos connaissances théoriques et pratiques et vos enseignements ont constitué un atout précieux pour élaborer ce mémoire. Merci d'avoir su m'aiguiller sur le bon chemin et pour votre soutien. Veuillez trouver le témoignage de ma plus profonde gratitude.

Les infirmiers du service d'angiocoronarographie du Centre Hospitalier d'Ajaccio,

Merci de m'avoir permis de me familiariser avec le monde de l'angioplastie. Vos explications ont constitué une aide précieuse pour mieux comprendre le fonctionnement d'une salle de cathétérisme et des actes que l'on y pratique.

Madame le Docteur Stéphanie GAYETTY,

Merci pour la formation que tu m'as apportée pendant un an, pour le temps passé à améliorer ce travail et pour ton soutien dans la dernière ligne droite.

❖ A ma famille et mes amis

A mes parents,

Pour m'avoir chéri depuis mon plus jeune âge et m'avoir permis de réaliser les études qui me plaisent. Merci pour votre soutien quotidien et des sacrifices que vous avez fait pour rendre heureux vos 3 enfants. J'espère, un jour, pouvoir être un aussi bon parent que vous l'avez été pour moi.

A mes frères,

Pour votre soutien indéfectible depuis notre plus tendre enfance. Merci pour tous les moments partagés depuis notre enfance. Malgré la distance qui nous sépare aujourd'hui, je me réjouis de constater que nous sommes toujours aussi soudés.

A Elodie,

Pour m'avoir supporté durant ces 4 années d'internat, pour veiller sur moi au quotidien et pour tout l'amour que tu me portes. Aujourd'hui, prouver aux yeux de tous que la distance n'a eu aucune emprise sur notre relation est ma plus grande fierté. Je ne pourrai jamais te remercier assez pour tout ce que tu fais pour moi.

A ma belle-famille corse,

Merci pour votre soutien et pour m'avoir démontré tant de fois que les préjugés sur les corses n'ont pas de fondements. Merci pour votre accueil et votre bonne humeur !
Remerciement particulier à Julien pour la relecture attentive. (forzaACA !)

A Magui,

Merci d'avoir été comme une seconde mère durant les périodes difficiles. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est aussi grâce à toi. Merci pour l'écoute que tu as su m'offrir et pour toute l'aide que tu as su m'apporter.

A mes amis de Montpellier,

Arnaud (merci pour la relecture), Seb, Nicolas, Romain, Julien, Pascal, Thibaut, Elisa pour tous ces bons moments partagés depuis le lycée : Le CPE, le bac, le Macdo du samedi midi, la Mosson, les innombrables soirées, les bouteilles sabrées par Mr B, les sorties nocturnes à la recherche de films d'horreur, les départs, les retours, les nuits D4. Merci pour tout ce que vous m'apportez depuis toutes ces années.

Mention spéciale à A2, véritable grande sœur pour moi, merci pour ton soutien sans faille depuis toujours !

A mes amis de la fac de Montpellier,

Steph, Ju, Guillaume : pour toutes les sessions foot, 3B et toutes les soirées fac...

Laure : débattre pendant des heures sur tous tes potins me manque terriblement !

Jérôme : mon binôme de choc pour réviser l'internat ! On a su se soutenir mutuellement à un moment où on en avait tous les deux besoin...

William, Charlotte, Sophie, Laurie : la préparation de l'internat est difficile, mais ça l'était moins de l'effectuer avec vous. Les BU et notamment l'UPM sont nos QG à jamais.

Claire, Laura, Chloé, Marine, Emilie, Laurence : ces années fac ont été ponctuées par un monôme et surtout une préparation à cette soirée qui resteront gravés dans ma mémoire !

A mes amis et co-internes marseillais,

Claire : on garde habituellement le meilleur pour la fin mais je vais faire exception à la règle. Je pense que nous avons débuté l'internat de la meilleure des manières avec le début d'une belle amitié. Merci pour tous ces bons repas concoctés avec soin ! Reste telle que tu es, une belle personne.

Audrey G : crucruche et trutruffe ne se sont jamais trop éloignés pendant ces 4 années. Merci pour tous les bons moments partagés notamment pendant l'année commune dans l'open space ! (au fait, les meilleurs sont à la PFL !)

Audrey T, Amina, Tiphaine, Nicolas : le stage au labo nous aura montré l'importance de savoir se serrer les coudes entre internes. Malgré le travail important, travailler avec vous a été un plaisir.

Wakil : entre foot, macdo et footing, je crois que nos années de résidence à l'internat ont bien été remplies !

Doriane : un stage intense au préparatoire, même si avec Audrey nous avons formé un bon trinôme pour y arriver ! Ne change pas, big B.

Cyril : interne « couteau-suisse », ne comptant pas ses heures à la fac ou à l'hôpital, merci pour ta disponibilité et pour tes nombreux sauvetages de jour comme de nuit ! Je ne suis pas près d'oublier le nombre de sushis, burger, subway et autres pizzas que j'ai consommé avec toi dans l'open space ou ailleurs... Merci pour ta présence en garde, notamment pour garder les Urgences Timone pendant que j'allais faire les gaz médicaux !

Julie B(itch), Antho, Evariste, Clémence, Marie, Fanny, Marion, Nagham, Celia, Thibaut : je n'oublierai jamais tous les fous rires que nous avons partagés à la Timone et l'entraide qui a régné au sein de cette PUI.

William : je me souviendrai des sessions (raclées) badminton, des innombrables soirées malbouffes après une garde ou une journée à rallonge à l'hôpital, mais également d'un interne rigoureux qui ne craint pas le travail. Je me rappelle encore du bébé-interne arrivé tout droit de Nord... que le temps a passé... Ne change pas ! <3.

Clémence (laX) : ce semestre ajaccien avec toi fut mémorable à de nombreux points de vue. J'ai apprécié le binôme que nous avons formé. Merci de ta bonne humeur et pour ton sérieux. Par contre, essaye de ne pas casser les bars quand tu fentes dessus, ça serait bête de « mourir sur scène » !

Margaux : j'ai toujours été fasciné par ta faculté à masquer les ravages des soirées tardives quand il faut venir travailler le lendemain matin ! Merci d'avoir su faire tourner le secteur médicament. Garde ce grain de folie qui te caractérise !

Agathe : j'ai passé 6 mois géniaux à la PFL avec tous nos fou-rires, nos bêtises mais aussi nos craintes et nos espoirs de fin d'internat. Tout cela est en grande partie grâce à toi ! Merci aussi à Christophe, le meilleur des externes, capable de se muter en interne et d'assurer un travail parfait ! Une belle route t'attend (#smarter). Nous avons formé une belle équipe tous les 3.

Aux pharmaciens, préparatrices et personnels que j'ai rencontrés dans les PUI

Tout d'abord, merci aux pharmaciens de l'hôpital de Castelluccio (Victoria Orabona, Jérôme Grassi, Carole de Prémont) ainsi qu'aux préparatrices pour m'avoir initié au fonctionnement du monde hospitalier et pour tout ce que vous m'avez apporté aussi bien sur le plan professionnel que personnel.

Remerciement particulier à Jean Delorme, votre manière d'aborder les problèmes et d'y répondre a profondément changé ma manière de penser en tant que pharmacien. Merci également aux autres pharmaciens de la Timone et Sainte Marguerite (Caroline Brunet, Mélanie Fuchs, Bénédicte Deluca, Stéphane Honoré, Marie-Anne Estève, Nicolas Coste, Valérie Minetti, Bertrand Pourroy, Pierre Bertaut-Peres, Valérie Amirat Combralier, Christophe Jean et Rémi Brun) pour avoir transmis leur savoir et leurs connaissances à tant d'internes. Mention spéciale à Isa et Martine qui gèrent le secteur MDS d'une main de maître, Laurence qui règne sur son préparatoire, Christophe toujours partant pour donner un coup de main, Stéphanie aux essais, et toutes celles que j'oublie...

Merci aux pharmaciens de l'hôpital Notre Dame de la Miséricorde (Sandra, Marie-Anna, Stéphanie, Florence et bien sûr Emma) j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec vous et je ne suis pas prêt d'oublier tout ce que j'ai appris durant cette année. La jeunesse et l'énergie de votre équipe est ce qui fait votre force pour maintenir le bateau à flots.

Merci à Angelica (#TeamPaillettes), Julien, Janick et Nanette pour tous les fous-rires, pendus, et autres batailles navales...

Merci à Nicole François, pharmacien de la plateforme de stérilisation de l'AP-HM, votre faculté à être constamment disponible en cas de besoin, tout en sachant nous donner une autonomie complète dans notre travail constitue un critère de choix pour étudier la stérilisation. Petit coucou aussi aux 2 cadres avec qui j'ai pris grand plaisir à travailler : Mumu et Sylvie ainsi qu'à toutes les PPH de la stérilisation : Steph, Lauriane (les rats quittent le navire !), Aurélie, Justine, Céline, ... Si la stérilisation à la PFL tourne aussi bien, vous y êtes vraiment pour quelque chose. C'était un plaisir de trouver des préparatrices aussi autonomes et débrouillardes (#PPHdequalité). Enfin pour finir, merci à Laeti (qui doit être en train de « rouler » pour encore quelques jours) pour nous avoir formé au fonctionnement d'une stérilisation aussi importante que celle de l'AP-HM et de nous avoir aidé dans nos missions. Je garderai de formidables souvenirs de nos après-midis avec toi, Agathe et Christophe. Ne change jamais !

Enfin, merci aux pharmaciens de l'hôpital de Salon de Provence (Michèle Larue, Michèle Maestracci, Véronique Pasquier, Mireille Barugola, Aude Magdelaine et Ibtissem Kerrad), votre professionnalisme m'aura permis de terminer mon internat de la plus belle des manières. J'ai beaucoup appris grâce à vous, non seulement sur la pharmacie, mais également sur le management et la gestion des relations avec les autres professionnels de santé. Merci aussi à l'ensemble des préparatrices qui réalisent un très bon travail au quotidien. Coucou particulier à Carole la meilleure bien sûr, Stéphanie la polyvalente, Marine qui a géré parfaitement mes services, Elizabeth à la Rea, Raphaëlle ma binôme au top pour gérer les urgences, Dodo à la réception et tout le reste de l'équipe. Vous me manquerez toutes !

**« L'Université n'entend donner aucune approbation,
ni improbation aux opinions émises dans les thèses.
Ces opinions doivent être considérées comme
propres à leurs auteurs. »**

Abréviations

AAP : Anti Agrégant Plaquettaire

ACC : American College of Cardiology

ACT : Angioplastie Coronaire Transluminale

AHA : American Heart Association

ALD : Affection Longue Durée

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

ARS : Agence Régionale de Santé

ASA : Amélioration du Service Attendu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BMS : Bare Metal Stent

BOAMP : Bulletin Officiel des Annonces des Marchés Publiques

CAPEX : Contrat d'Amélioration des Pratiques en Etablissement de Santé

CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins

CAQOS : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins

CBU : Contrat de Bon Usage

CCTP : Cahier des Clauses Techniques Particulières

CE : Communauté Européenne

CHA : Centre Hospitalier d'Ajaccio

CME : Commission Médicale d'Etablissement

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

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CSP : Code de la Santé Publique

DES : Drug-Eluting Stent

DM : Dispositif Médical

DMI : Dispositif Médical Implantable

EACTS : European Association for Cardio-Thoracic Surgery

ECG : Electrocardiogramme

ESC : European Society of Cardiology

FDA : Food and Drug Administration

FFR : Fractional Flow Reserve

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjours

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL-C : High Density Lipoprotein-Cholesterol

HT : Hors Taxes

ICAM-1 : InterCellular Adhesion Molecule 1

IVUS : IntraVascular UltraSound

JAL : Journal habilité à recevoir des Annonces Légales

JOUE : Journal Officiel de l'Union Européenne

LDL-C : Low Density Lipoprotein-Cholesterol

LNE/G-MED : Laboratoire National de métrologie et d'Essais/Groupement pour l'évaluation des dispositifs MEDicaux

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

MACE : Major Adverse Cardiovascular Events

M-CSF : Macrophage Colony-Stimulating Factor

MCV : Maladies CardioVasculaires

MMP : MetalloProtéinases de la Matrice

MONICA : MONItoring trends and determinants in CARDiovascular diseases

NHLBI : National Heart, Lung and Blood Institute

NO : Monoxyde d'azote

OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ON : Organisme Notifié

PMSI : Programme Médicalisé des Systèmes de l'Information

Pd : Pression Distale

Pp : Pression Proximale

PTFE : PolyTetraFluoroEthylène

SA : Service Attendu

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance

TAA ou T2A : Tarification A l'Activité

TCFA : Thin Cap Fibro-Atheroma

TIMP : Tissue Inhibitor of MetalloProteinases

TLR : Target Lesion Revascularization

TVR : Target Vessel Revascularization

VCAM-1 : Vacular Cell Adhesion Molecule 1

Table des matières

Introduction	1
I) Physiopathologie artérielle	3
A) Rappel de physiologie cardiaque	3
1) Anatomie cardiaque	3
2) Structure et fonction artérielle	5
B) Maladies cardiovasculaires	8
1) Définition	8
2) Epidémiologie	9
3) Facteurs de risque	9
C) L'athérosclérose	12
1) Définition	12
2) Développement des lésions athérosclérotiques dans les artères coronaires	13
3) Profil histologique de la plaque développée	17
4) Remodelage vasculaire	19
5) Formes cliniques de l'athérosclérose dans les artères coronaires	19
II) Revascularisation et endoprothèses coronaires	23
A) Historique de la revascularisation	23
1) Pontage aortocoronarien	23
2) Angioplastie au ballonnet	23
3) Angioplastie au ballonnet avec pose d'endoprothèses coronaires	25
B) Circuit des dispositifs médicaux implantables	26
1) Définitions et mise sur le marché	26
2) Evaluation du DM en vue du remboursement par l'assurance maladie	30
3) Rôle du pharmacien dans la gestion des DMI	33
a) Référencement	33
b) Traçabilité et organisation du circuit des DMI	35
c) Matéiovigilance	38
4) Prise en charge financière des endoprothèses coronaires	39
a) Concept de la tarification à l'activité	39
b) Contrat de Bon Usage	41
C) Endoprothèses coronaires	43

1) Différents types d'endoprothèses coronaires	43
2) Caractéristiques des endoprothèses coronaires	46
3) Indications, non indications et contre-indications des endoprothèses coronaires	49
4) Limites de prise en charge des endoprothèses coronaires	51
5) Complications	51
6) De nouveaux horizons : endoprothèses coronaires résorbables, FFR et athérectomie rotationnelle	55
III) Présentation de l'étude au CHA	57
A) Contexte.....	57
B) Etude au Centre d'Hospitalier d'Ajaccio.....	58
1) Objectifs de l'étude	58
2) Matériels et méthode.....	59
a) Type d'étude.....	59
b) Source de données.....	59
c) Population de l'étude : critères d'inclusion et d'exclusion	59
d) Facteurs de risques	61
e) Motifs d'hospitalisation.....	62
f) Endoprothèses coronaires étudiées	63
g) Complications	65
3) Résultats et discussions	65
a) Taille et caractéristiques de l'échantillon initial	65
b) Evaluation du respect des recommandations concernant le nombre d'endoprothèses coronaires implantées	66
c) Evaluation du respect des indications LPPR.....	68
d) Profil des deux groupes.....	70
e) Etude de l'apparition de complications au sein des deux groupes.....	78
4) Axes d'amélioration	81
5) Limites de l'étude	81
Conclusion.....	82
Bibliographie.....	84
Liste des figures	93
Liste des tableaux	94

Introduction

Le mot athérosclérose a été inventé en 1904 par Félix Marchand. D'un point de vue étymologique, il provient de l'association des mots « athérome » (de *athêroma* en grec, qui signifie « kyste rempli de matière grasseuse ») et « sclérose » (de *skléros* en grec, qui signifie « dur »). L'athérosclérose constitue un mécanisme complexe, insidieux, qui représente l'une des principales étiologies des Maladies CardioVasculaires (MCV). De nombreuses études ont été menées, au cours des dernières années, afin d'établir le processus de développement des « plaques » d'athérosclérose. En effet, le développement de l'athérosclérose est corrélé à l'augmentation des maladies cardiovasculaires, notamment les coronaropathies qui sont des pathologies qui s'installent progressivement, aboutissant à l'obstruction des artères coronaires et engageant ainsi le pronostic vital du patient à court, moyen ou long terme.

Dans une société où l'athérosclérose est un problème majeur de santé publique, la prise en charge s'est considérablement améliorée, grâce à l'avènement des endoprothèses coronaires, plus communément appelées « stents coronaires ». En effet, la prise en charge endoluminale des maladies coronariennes, notamment des infarctus du myocarde, a constitué une évolution majeure dans la stratégie thérapeutique, permettant une réduction de la morbi mortalité (1). Cependant, cette avancée a engendré une augmentation des dépenses de santé, notamment liée au coût des endoprothèses coronaires. Afin de contrôler ces dépenses, le nombre d'endoprothèses coronaires implantées par patient ainsi que les indications ont été limités aux recommandations émises par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) et qui sont retranscrites sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR). Le respect de ces recommandations fait partie des obligations imposées par le Contrat de Bon Usage (CBU).

Cependant, il existe aujourd'hui un décalage entre les indications théoriques émanant à la fois de la LPPR et des sociétés savantes, et la pratique observée en service clinique. Il a ainsi été signalé une utilisation non négligeable des endoprothèses coronaires en dehors du cadre réglementaire (2).

Le secteur des dispositifs médicaux du Centre Hospitalier d'Ajaccio Notre Dame de la Miséricorde (CHA), s'est engagé dans une démarche qualité comprenant la rédaction de procédures et protocoles concernant le circuit des dispositifs médicaux. Concernant les

endoprothèses coronaires, l'instauration de prescriptions nominatives en 2010 ainsi que la mise en place traçabilité sanitaire et financière des implantations d'endoprothèses coronaires a complété cette démarche.

Dans un contexte de démarche d'amélioration continue de la qualité des soins pour sécuriser la prise en charge du patient et devant la présence de prescriptions hors indications d'endoprothèses coronaires, une étude a été réalisée pour évaluer les pratiques de pose au CHA et étudier les complications qui en découlent.

I) Physiopathologie artérielle

A) Rappel de physiologie cardiaque

1) Anatomie cardiaque

Le cœur, ou myocarde, est le seul muscle creux de l'organisme. Il mesure douze à treize centimètres pour un poids approximatif de trois cents grammes. Il comporte deux oreillettes et deux ventricules, séparés par des valves cardiaques, qui permettent d'assurer l'irrigation sanguine de l'ensemble des autres organes mais également du cœur lui-même par le biais des artères coronaires. La figure 1 schématise les différents secteurs cardiaques avec les flux sanguins associés.

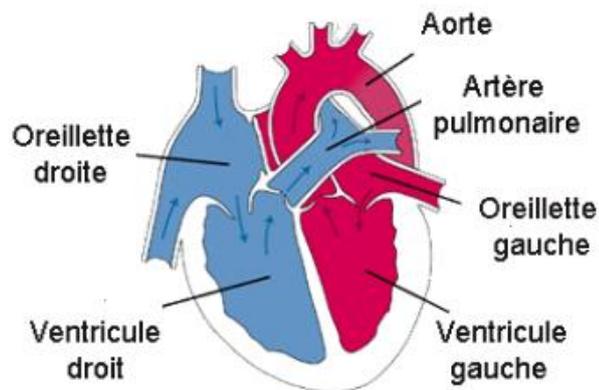


Figure 1 : Schéma du myocarde (3)

L'aorte ascendante, issue du ventricule gauche, donne naissance à l'artère coronaire droite et au tronc commun qui irriguent respectivement les oreillettes et ventricules droits et gauches du cœur.

Le tronc commun se divise en deux branches : l'artère InterVentriculaire Antérieure (IVA) et l'artère circonflexe.

Ces artères se divisent à nouveau afin de former un véritable réseau qui permet l'irrigation de l'ensemble du myocarde comme montré sur la figure 2.

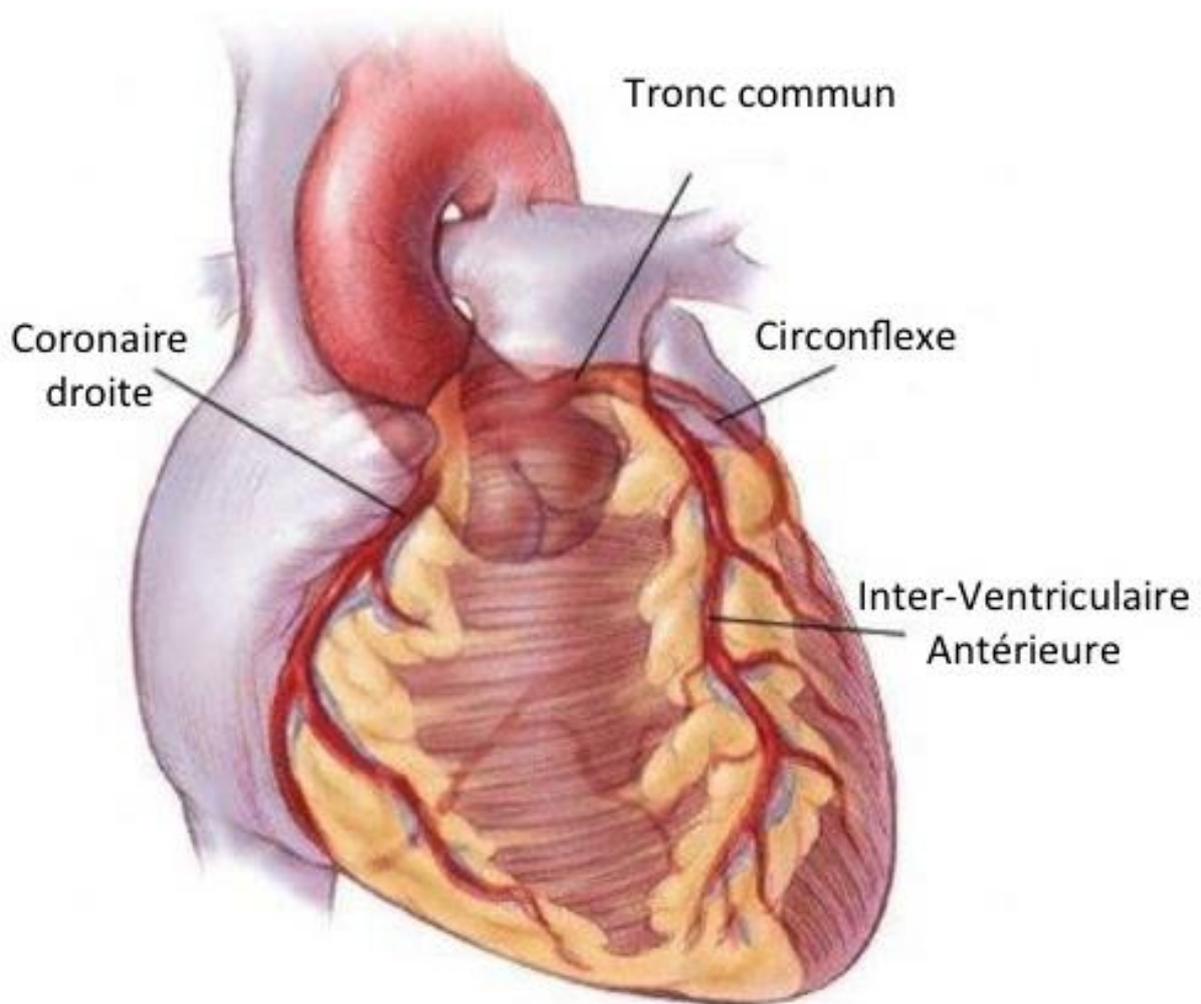


Figure 2 : Schéma des artères coronaires (4)

2) Structure et fonction artérielle

Comme indiqué sur la figure 3, une artère est constituée de trois feuillets concentriques : l'intima, la média et l'adventice.

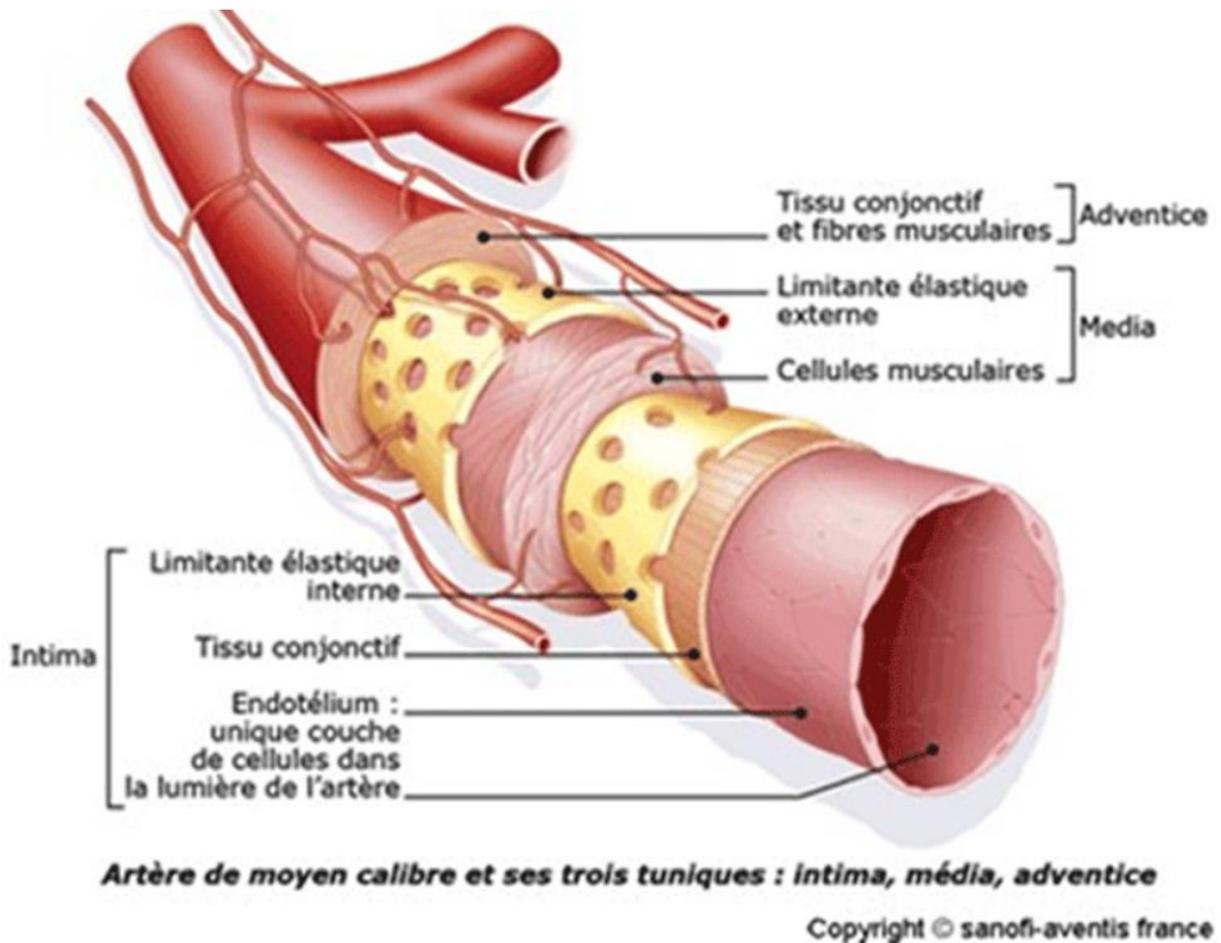


Figure 3 : Structure de l'artère (5)

Le système vasculaire a pour fonction première l'irrigation de l'ensemble des organes, permettant ainsi l'homéostasie grâce à l'apport de gaz, nutriments et métabolites. Il constitue une véritable surface d'échange pour les organes.

Les différents feuillets des artères possèdent également des fonctions qui leur sont propres :

Intima

L'intima est constituée d'une couche de cellules endothéliales pavimenteuses en contact avec le sang, reposant sur une lame basale et sur une couche de tissu conjonctif.

L'endothélium permet tout d'abord la filtration des éléments nutritifs qui pénètrent dans le milieu intérieur.

D'autre part, un équilibre se crée pour réguler le phénomène de la coagulation : les cellules endothéliales permettent d'inhiber la coagulation, alors que la lame basale la favorise. Ainsi, la coagulation est inhibée au sein du vaisseau sanguin alors que la moindre brèche de l'épithélium est immédiatement contrôlée par une coagulation locale par la lame basale. L'endothélium établit ainsi une balance entre les facteurs pro-coagulants et les facteurs anti coagulants.

L'endothélium est réceptif aux hormones qui influent sur la vasomotricité : les cellules épithéliales peuvent sécréter des molécules engendrant la vasoconstriction (endothéline 1, thromboxane A2) ou la vasodilatation (monoxyde d'azote (NO), prostacycline) des vaisseaux.

Les cellules endothéliales expriment également différents types de récepteurs (sélectines, molécules d'adhésion) permettant la diapédèse lors de l'inflammation (6) (7).

Dans certains organes, comme le cerveau, l'endothélium est légèrement modifié avec des jonctions plus serrées qui participent à l'étanchéité de la barrière hémato encéphalique.

Media

La média est composée de cellules musculaires lisses ainsi que de composants extracellulaires comme le collagène, l'élastine, le protéoglycane et les fibres élastiques. La structure exacte des artères varie selon le diamètre de l'artère considérée. L'ensemble de ce feuillet musculo élastique est délimité par une limitante élastique interne et une limitante élastique externe séparant ainsi la média de l'intima et l'adventice.

Il existe majoritairement trois types de fibres dans la média : les fibres musculaires, les fibres élastiques et les fibres de collagène.

Les cellules musculaires lisses peuvent induire une contraction des fibres musculaires afin de provoquer une vasoconstriction en cas d'afflux sanguin réduit afin de maintenir une pression sanguine adaptée.

La présence de fibres élastiques confère aux artères la capacité de vasodilatation nécessaire pour canaliser un afflux sanguin important entraînant une pression sanguine excessive.

Enfin, les fibres de collagène permettent à l'artère de s'opposer aux augmentations importantes de volume.

Adventice

L'adventice est le feuillet externe de l'artère qui enveloppe la média. Elle est composée de fibres élastiques et de tissu conjonctif ainsi que des vaisseaux irriguant la paroi artérielle et les terminaisons nerveuses du système nerveux autonome sympathique et parasympathique.

L'adventice est la partie la plus externe du vaisseau, elle comporte les terminaisons nerveuses qui seront à l'origine de la vasomotricité. Les artères les plus importantes sont irriguées par des *vasa vasorum* qui sont des micro vaisseaux permettant d'alimenter les cellules de la paroi.

Son tissu conjonctif fibrocellulaire mince et résistant joue le rôle mécanique de soutien de la paroi.

B) Maladies cardiovasculaires

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les MCV représentent la première cause de mortalité dans le monde avec 17.5 millions de morts par an soit environ 31% des décès toutes causes confondues. La prise en charge de ces pathologies constitue donc un réel enjeu de santé publique.

1) Définition

Les MCV correspondent à un ensemble de troubles touchant les vaisseaux sanguins ou le myocarde et dont l'OMS a explicité la liste (8) :

- ❖ Les cardiopathies coronariennes (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque),
- ❖ Les maladies cérébro-vasculaires (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau),
- ❖ Les artériopathies périphériques (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes),
- ❖ Les cardiopathies rhumatismales, affectant le muscle et les valves cardiaques et résultant d'un rhumatisme articulaire aigu, causé par une bactérie streptocoque,
- ❖ Les malformations cardiaques congénitales (malformations de la structure du cœur déjà présentes à la naissance),
- ❖ Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et de migrer vers le cœur ou les poumons).

2) Epidémiologie

Parmi les décès imputables aux MCV, il est distingué principalement les décès imputables aux cardiopathies coronariennes (ou « maladie coronaire »), qui représentent 7.4 millions de décès par an et les décès imputables aux Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), qui représentent 6.7 millions de décès par an (8).

En France, trois hôpitaux ont participé à l'étude MONICA (MONItoring trends and determinants in CARDiovascular diseases) qui a inclus, entre 1985 et 1995, sept millions de patients dans vingt et un pays à travers le monde. Cette étude, menée par l'OMS, a notamment permis de constater une nette diminution de la mortalité cardiovasculaire sur la période étudiée (9). Cette amélioration est principalement imputée à l'amélioration de la prise en charge en phase aigüe de l'infarctus du myocarde. Les résultats de l'étude ont également mis en évidence, en France, un gradient nord-sud avec une diminution de la morbi mortalité dans le sud par rapport au nord du pays notamment induit par des facteurs psychosociaux et environnementaux (10).

Ces conclusions mettent en exergue la nécessité d'améliorer la prise en charge de ces patients, à la fois sur le plan de la morbi mortalité que sur le plan financier. En effet, l'insuffisance coronaire constitue la troisième cause d'Affection Longue Durée (ALD) (11). Il est nécessaire d'identifier les principaux facteurs de risques de ces MCV afin de limiter la recrudescence de ces pathologies à travers une meilleure prévention. C'est pourquoi des programmes d'éducation thérapeutique sont mis en place dans de nombreux hôpitaux. D'une manière similaire, des actions nationales, européennes ou mondiales telles que la journée mondiale contre le tabac (31 mai) ou la promotion de l'activité physique et de l'alimentation contribuent à sensibiliser l'opinion publique contre ces facteurs de risques.

3) Facteurs de risque

De nombreux facteurs de risques associés aux MCV ont été identifiés. Si certains ne peuvent être modifiés, il est possible d'agir sur d'autres par des moyens préventifs.

Facteurs de risques « non modifiables » :

- ❖ **Age** : le risque est augmenté après 55 ans, dû à la perte d'élasticité des artères ainsi qu'à la prolongation de l'exposition aux autres facteurs de risques (12).

- ❖ **Sexe** : les femmes sont moins exposées que les hommes aux maladies coronaires. Il a été mis en évidence un effet protecteur de l'imprégnation ostrogénique qui se dissipe après la ménopause. La diminution du risque cardiovasculaire s'explique d'une part par une action métabolique et d'autre part par une action directe au niveau du cœur et des vaisseaux (13) (14).

Au niveau métabolique, il est observé une amélioration du rapport LDL-C/HDL-C (Low Density Lipoprotein-Cholesterol/High Density Lipoprotein-Cholesterol), accompagnée d'un effet favorable sur l'insulino-sécrétion et l'insulino-sensibilité.

Au niveau cardiovasculaire, une meilleure assimilation du monoxyde d'azote, une diminution de la production du thromboxane A2, une augmentation de la synthèse des prostacyclines et une limitation de la production des cellules spumeuses sont observées.

Ces effets cardiovasculaires concourent à la vasodilatation des vaisseaux et à l'augmentation de l'effet anti agrégant plaquettaire.

En février 2017, une étude finlandaise a d'ailleurs recommandé l'instauration d'un traitement hormonal substitutif dans les dix ans suivant la ménopause pour obtenir une protection maximale après l'arrêt de synthèse endogène des œstrogènes (15).

- ❖ **Facteurs héréditaires et génétiques** : l'hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote est la maladie génétique la plus fréquente en cardiologie. Elle entraîne une augmentation du LDL-cholestérol menant naturellement à la maladie coronaire. (16).

Facteurs de risques sur lesquels la prise en charge thérapeutique peut diminuer le risque de survenue des MCV

- ❖ **Tabagisme** : il favorise l'hypoxie tissulaire, le développement des lésions athéromateuses et une augmentation du risque de coagulation au sein de l'artère (thrombose artérielle). Le risque de MCV est multiplié par trois chez les fumeurs (17) alors que le tabac est également responsable de 36% des premiers infarctus du myocarde (18).
- ❖ **Hypertension artérielle** : au-delà d'une pression artérielle systolique de 115 mm de mercure, les risques de décès en lien avec une maladie coronarienne double chaque fois que la pression artérielle augmente de vingt milligrammes de mercure (19).
- ❖ **Diabète** : il entraîne un risque relatif d'athérosclérose de deux à quatre (20). Le diabète est également associé à des taux plus importants de complications chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques (21)(22).
- ❖ **Sédentarité** : en deçà de trente minutes d'activité physique par jour, le risque de maladies cardiovasculaires est multiplié par deux (23).
- ❖ **Obésité** : l'augmentation du risque de MCV du patient obèse (indice de masse corporel supérieur à 30) est liée à la démultiplication de l'impact des autres facteurs de risque et notamment de l'hypertension artérielle, du diabète et de la dyslipidémie.
- ❖ **Concentration en LDL-C élevée (dyslipidémie)** : il existe une relation entre le taux de LDL-cholestérol plasmatique et le développement de l'athérome. Une baisse du cholestérol total de 10% entraîne une diminution de 15% du risque d'apparition d'un évènement cardiovasculaire (24).
- ❖ **Concentration en HDL-C basse** : Le HDL-Cholestérol permet de réduire l'oxydation du LDL-Cholestérol, élément clé du développement de la maladie coronaire. La diminution de la concentration du HDL entraîne une augmentation du risque coronaire (25).

L'analyse de ces facteurs de risque permet de calculer un score de risque prédisposant aux MCV. Ce score de risque est calculé pour les pays européens grâce à l'outil Score (26), issu de l'ESC (European Society of Cardiology).

Il permet d'établir des classes parmi les patients afin d'établir, pour chaque classe, un risque global situé entre 0 et 15% et correspondant à la survenue d'un événement cardiovasculaire fatal dans les dix années à venir. Il prend en considération le pays, le sexe, l'âge, l'hypertension artérielle, le cholestérol total et le tabac.

L'utilisation de l'outil Score est limitée du fait qu'il ne s'adresse qu'aux patients en prévention primaire. C'est-à-dire qu'il nécessite que les facteurs de risque ne soient pas traités avant d'être correctement évalués. Ainsi la prise de statines ou d'anti hypertenseurs, par exemple, fausse les résultats du test.

La prévalence de ces facteurs de risques est donc intimement liée à l'apparition de modifications de la paroi artérielle, notamment l'athérosclérose puis, à plus long terme, de complications cardiovasculaires.

C) L'athérosclérose

1) Définition

Au sein des MCV, la maladie coronaire (ou coronaropathie) est principalement causée par l'athérosclérose qui est définie par l'OMS (27), depuis 1954, de la manière suivante :

L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyens calibres consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media.

Ces amas, notamment lipidiques, au niveau du feuillet le plus interne de la paroi artérielle génèrent une inflammation permanente c'est pourquoi l'athérosclérose est considérée comme une maladie inflammatoire chronique (28).

Ce dépôt peut se développer pour former des lésions athéromateuses plus communément appelées « plaques d'athérome ».

2) Développement des lésions athérosclérotiques dans les artères coronaires

Le processus d'athérosclérose comporte plusieurs étapes et se développe insidieusement pendant de nombreuses années avant d'avoir un retentissement au niveau clinique (29) (30) (31).

L'American Heart Association (AHA) a établi une classification composée de six stades de développement :

Stade 1

Le premier stade se caractérise par l'apparition de cellules spumeuses isolées au niveau de l'intima. Ces cellules correspondent à des macrophages qui contiennent des quantités importantes de lipides au niveau de leur cytoplasme qui donnent l'aspect spumeux. Invisible du point de vue macroscopique, elles s'aperçoivent en microscopie et se caractérisent par des tests immunohistochimiques.

Le processus débute passivement par un déséquilibre entre les entrées et les sorties d'une lipoprotéine appelée LDL-C au niveau de la paroi artérielle. Ce déséquilibre est favorisé par une concentration élevée de LDL-C dans le sang qui entraîne mécaniquement une entrée excessive de LDL-C dans la paroi artérielle par diffusion passive. Le LDL-C présent dans l'intima favorise alors le recrutement des monocytes circulants via une surexpression des récepteurs ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule 1, plus communément appelé CD54) et VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1, plus communément appelé CD106). Ces récepteurs se lient aux intégrines $\alpha 4$ et $\beta 2$ présentes à la surface des monocytes circulants et qui sont recrutées par le biais des chemokines. Les monocytes adhèrent à la paroi puis traversent l'endothélium vasculaire par le phénomène de diapédèse et se transforment en macrophages sous l'influence de M-CSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor). Les macrophages, qui ont un rôle d'épuration du cholestérol, vont capter les LDL-C oxydés, via les récepteurs Scavenger, pour se transformer en cellules spumeuses. Ils sécrètent ainsi des cytokines pro-inflammatoires engendrant une réaction inflammatoire chronique. Cette inflammation engendre

la production de cytokines anti-inflammatoires. Il existe ainsi un équilibre entre la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires alors que la synthèse de métallo-protéases provoque la dégradation progressive de la matrice extra cellulaire.

Stade 2

Le stade 2 correspond à l'accumulation des cellules spumeuses au niveau de l'intima et à leur organisation en amas formant des stries lipidiques. Ces stries de couleur jaune sont visibles macroscopiquement et caractérisées par une forme allongée, parallèle au courant sanguin. Elles comportent des couches stratifiées de cellules spumeuses et peuvent être mises en évidence par une coloration par le rouge Soudan III ou IV (29). La présence de stries est notée très précocement, avant l'âge de dix ans. Elles peuvent régresser ou évoluer vers des lésions pré athéromateuses.

Des cellules musculaires lisses contenant de nombreux lipides intracellulaires migrent dans l'espace sous endothélial. A ce stade les lipides sont presque exclusivement localisés au sein des cellules. Il existe cependant de petites particules vésiculaires dispersées qui peuvent être mises en évidence en microscopie électronique.

Stade 3

Le stade 3 ou pré-athérome est un stade de transition vers les lésions dites « avancées ». Il se caractérise par la présence de lipides, en faibles quantités, au niveau extra cellulaire en plus des cellules spumeuses. Ces lipides extra cellulaires sont issus de la mort cellulaire des cellules spumeuses. La libération des lipides au niveau extracellulaire leur permet de se regrouper en agrégats visibles en microscopie électronique.

Stade 4

Le stade 4 ou athérome correspond à une accumulation importante, mais bien défini, de lipides dans l'intima. Les agrégats de lipides se sont regroupés et ont désormais formé un « cœur lipidique » séparé de la surface endothéliale par du tissu intimal normal.

C'est la première phase « avancée » de l'athérosclérose, qualifiée comme telle en raison de la désorganisation intimale importante provoquée par le cœur lipidique. Ceci entraîne néanmoins un épaissement de la paroi artérielle sans conséquences pour la lumière artérielle.

Stade 5

Le stade 5 est caractérisé par une augmentation de la production de tissu fibreux isolant le cœur lipidique de la lumière artérielle : c'est la constitution de la « chappe fibreuse ».

Le stade 5 ou fibroatheroma (Va) se décompose en 2 sous stades : 5b et 5c.

Le stade 5b est caractérisé par des lésions largement calcifiées alors que le stade 5c est caractérisé par du tissu fibreux avec peu de lipides et une absence de calcium (32).

Les cellules de la media et de l'adventice peuvent désormais contenir des lymphocytes et des cellules spumeuses.

Les lésions de types 4 et 5 sont responsables d'une grande partie de la mortalité et de la morbidité des patients du fait du rétrécissement de la lumière artérielle qui provoque une inadéquation entre les besoins en oxygène et les apports que peut fournir le myocarde.

Stade 6

Le stade 6 correspond à des lésions dites compliquées avec l'apparition de complications liées à une rupture de la plaque.

Le stade 6 se divise en 3 sous stades : 6a, 6b et 6c.

On parle de stade 6a lorsqu'on observe une perturbation en surface (fissure ou ulcérations), de stade 6b lorsqu'il y a un hématome ou une hémorragie et de stade 6c en cas de thrombose.

Le type 6abc représente l'ensemble de ces complications.

Le tableau 1 reprend l'ensemble de ces six stades.

Stade et histologie	Progression des stades	Apparition	Retentissement clinique
Lésions stade 1 (lésion initiale) : Cellules spumeuses isolées		A partir de la naissance	Silencieux
Lésions stade 2 (stries lipidiques) : Accumulation lipidique intracellulaire		A partir de la naissance	Silencieux
Lésions stade 3 (lésion intermédiaire) : Lipides extracellulaire		Après 20 ans	Silencieux
Lésions stade 4 (athérome) : Formation du cœur lipidique		Après 20 ans	Silencieux ou symptomatique
Lésions stade 5 (fibroathérome) : Formation de la chape fibreuse		Après 30 ans	Silencieux ou symptomatique
Lésions stade 6 (complications) : Perturbation en surface, hémorragie, thrombose		Après 30 ans	Silencieux ou symptomatique

Tableau 1 : Développement des lésions de l'athérosclérose (31)

L'évolution de la plaque peut entraîner deux complications majeures qui aboutissent à une finalité similaire. La première est une complication aiguë, elle concerne la rupture de la plaque d'athérome qui peut provoquer une thrombose aiguë et la formation d'un caillot oblitérant.

La seconde est une complication à plus long terme. Le développement de la plaque s'accroît aux dépens du diamètre artériel qui va progressivement diminuer. Sans traitement, le phénomène se poursuit jusqu'à occlusion complète de l'artère.

Quelle que soit la complication, l'athérosclérose menace le pronostic vital à court terme (thrombose) ou à plus long terme (occlusion).

3) Profil histologique de la plaque développée

Le profil histologique de la plaque peut varier dans son architecture ainsi que dans sa composition.

La plaque d'athérome « stable » comporte une épaisse chape fibreuse avec de nombreux macrophages et molécules de collagènes de type I et III qui garantissent la résistance mécanique de la plaque.

Il existe, au sein de la plaque, un équilibre entre d'une part les trois classes de MetalloProtéinases de la Matrice (MMP) (la collagénase interstitielle MMP-1, les gélatinases MMP-2 et MMP-9 et la stromélysine MMP-3), et d'autre part leurs inhibiteurs endogènes appelés Inhibiteurs Tissulaires de MMP (TIMP). La sur-activation des MMP entrainerait une déstabilisation de la plaque et la dégradation de la chape fibreuse et de la matrice (33).

La plaque d'athérome « instable » ou « vulnérable » est très riche en lipides et comporte une chape fine d'où son nom : plaque « TCFA » (Thin Cap Fibro-Atheroma), c'est-à-dire plaque fibreuse à chape fine.

Ces plaques TCFA sont constituées d'un cœur lipidique important présentant des macrophages activés et d'une chape fibreuse formée de cellules inflammatoires ainsi que de cellules musculaires lisses en quantités peu importante. L'épaisseur de la chape fibreuse est inférieure à 65 micromètres et la présence de macrophages et de collagène de type I et III est faible (33). Elles présentent, de par leur composition, un risque plus important de rupture ou d'érosion, pouvant entraîner des conséquences cliniques majeures, notamment l'infarctus du myocarde.

Le développement des plaques d'athérome peut avoir des retentissements cliniques, mais cette évolution peut également être silencieuse et objectivée par l'imagerie médicale des vaisseaux sanguins au cours d'un examen appelé angiographie.

La classification de l'American College of Cardiology (ACC) en association avec l'AHA a permis de distinguer trois types de lésion (Tableau 2) selon des critères angiographiques (34) (35).

Les lésions de type A sont celles qui seront les plus simples à traiter. Les lésions de type B sont qualifiées d'intermédiaire alors que les lésions de type C sont les plus complexes.

Leurs caractéristiques principales sont listées dans le tableau 2.

Type A	Type B	Type C
Lésion courte (< 10 mm)	Lésion tubulaire (< 20 mm)	Lésion diffuse
Accessible facilement	Tortuosité modérée en amont	Tortuosité extrême
Angle < 45°	Angle > 45° et < 90°	Angle > 90°
Sans branche	Bifurcation	Collatérale dans la lésion
	Occlusion < 3 mois	Occlusion > 3 mois
Contours lisses à l'angiographie	Lésion irrégulière	Greffon veineux dégénéré
Lésion concentrique	Lésion excentrique	
Non calcifiée	Calcification modérée	
Non-ostiale	Ostiale	
Sans thrombus	Thombus	

Tableau 2 : Classification angiographique des lésions d'après la ACC/AHA (35)

4) Remodelage vasculaire

Le terme de remodelage vasculaire est utilisé pour définir les variations durables du diamètre d'une artère consécutivement à des lésions de l'athérosclérose.

Lors du développement primitif de la plaque, il n'y a pas obligatoirement d'impact sur la lumière artérielle.

En effet, dans un premier temps, le développement de la plaque de l'artère lésée est compensé par une augmentation progressive du calibre du vaisseau afin de conserver le débit sanguin tant que la sténose n'excède pas 40% du diamètre de la lumière de l'artère (36).

Ce mécanisme est défini comme le remodelage compensateur. Il explique le fait que certaines plaques de volume important n'entraînent pas toujours de conséquences cliniques.

Dans un second temps, ce mécanisme finit par être dépassé et ne peut plus compenser le développement de la lésion : la lumière artérielle diminue et il apparaît une sténose serrée (36).

5) Formes cliniques de l'athérosclérose dans les artères coronaires

L'athérosclérose peut toucher toutes les artères du corps humain mais les artères de gros et moyens calibres sont préférentiellement impactées. Les artères coronaires sont considérées comme des artères de moyens calibres selon les références. En effet, le diamètre d'une artère coronaire varie entre deux et quatre millimètres alors que celui d'une artère sous clavière, par exemple, est de dix millimètres. De par leur petite taille, leur atteinte est souvent secondaire, cependant elle est majeure en terme de morbi mortalité. L'accumulation de lipides à ce niveau génère une souffrance myocardique directe, avec mise en jeu du pronostic vital à court ou moyen terme. Etant donné l'impact clinique majeur de l'atteinte d'une de ces artères, le travail mené se focalisera sur les lésions de l'athérosclérose qui siègent dans les artères coronaires.

La maladie coronaire peut présenter un retentissement clinique sous différentes formes :

- L'angor stable, communément appelé angine de poitrine, qui survient lors d'un effort important ou d'un choc émotionnel. Il se manifeste par des douleurs qui sont, dans le cas typique, si caractéristiques que l'interrogatoire du patient suffit à en identifier la cause. La douleur ressentie est décrite dès 1768 par Heberden comme étant rétro sternale, constrictive en barre, brutale, irradiante vers la mâchoire, le dos et le bras gauche et cédant aux dérivés nitrés. Elle découle d'une souffrance myocardique à la suite d'un stress ou d'un effort physique important et qui est la conséquence de l'inadéquation entre les besoins en dioxygène du myocarde et les apports de la circulation coronarienne. Cette douleur s'estompe généralement à l'arrêt de l'activité physique ou au repos. Ce n'est pas considéré comme une urgence.

- Le Syndrome Coronarien Aigu (SCA) englobe les situations d'insuffisance coronaire aiguë causées par une obstruction partielle ou totale d'une part, et transitoire ou définitive d'autre part, au niveau d'une artère coronaire. Le SCA est en général provoqué par la rupture de la coque fibreuse d'une plaque d'athérome, son contenu pro-thrombogène est alors exposé au flux sanguin entraînant une thrombose artérielle.

L'électrocardiogramme (ECG) permet de différencier les SCA avec sus-décalage du segment ST (infarctus du myocarde) des SCA sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou SCA sans onde Q).

ECG sans sus décalage du segment ST

ECG avec sus décalage du segment ST

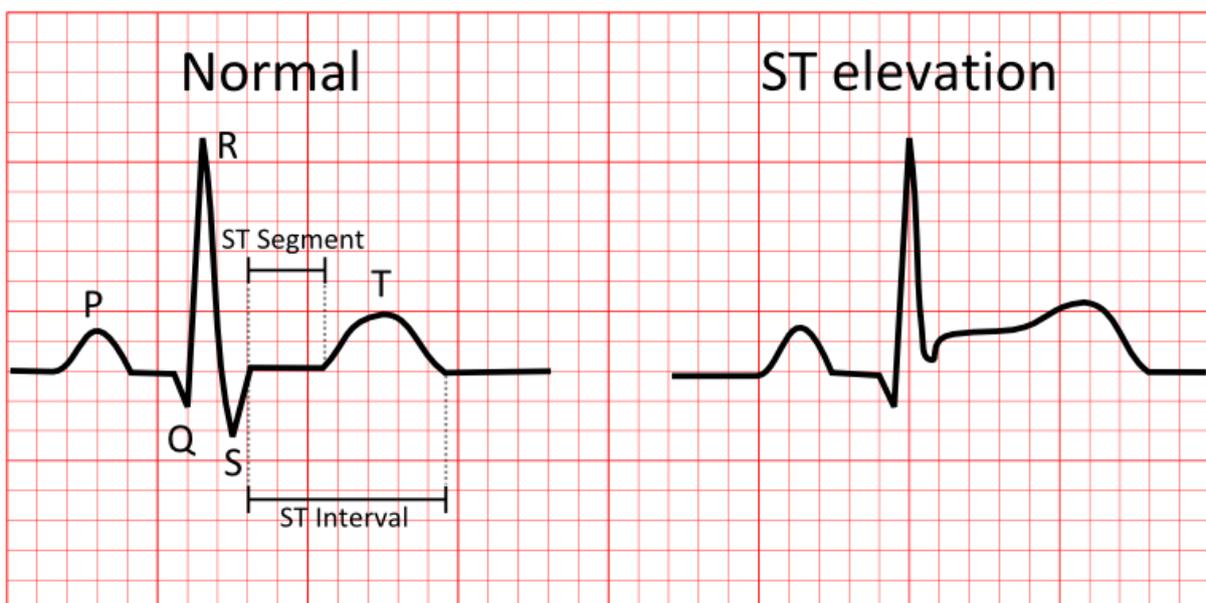


Figure 4 : Schéma d'un ECG lors d'un SCA. (37)

Le SCA sans décalage du segment ST est issu de la rupture d'une plaque qui a conduit à la formation d'un caillot qui a réduit brutalement le diamètre de l'artère. Le patient ressent une douleur au repos similaire à celle d'une crise d'angor et il n'est pas retrouvé un décalage du segment ST à l'ECG.

Les troponines sont parfois augmentées mais peuvent également être normales. Un SCA sans sus décalage du segment ST est considéré comme une urgence relative car il peut à tout moment se transformer en SCA avec décalage du segment ST.

Le SCA avec décalage du segment ST, ou infarctus du myocarde, est issu de la rupture d'une plaque d'athérome qui a conduit à la formation d'un caillot oblitérant complètement l'artère. L'occlusion totale provoque une ischémie myocardique, responsable d'une douleur similaire à celle d'une crise d'angor mais qui ne cède pas aux dérivés nitrés ni au repos. Le patient souffre de manière prolongée et l'ECG retrouve un décalage du segment ST avec des troponines qui sont constamment augmentées. Les SCA avec décalage du segment ST sont des urgences absolues. Après trente minutes, l'ischémie myocardique laisse place à la nécrose qui se manifeste en phase aigüe par la libération de radicaux libres pouvant entraîner des troubles du rythme évoluant potentiellement vers le décès. En phase chronique, une fibrose se développe au niveau de la zone infarctée, diminuant les capacités contractiles du myocarde et menant à l'insuffisance cardiaque.

Le principe du traitement en urgence repose principalement sur la reperfusion de l'artère touchée au plus vite par fibrinolyse et/ou angioplastie. La fibrinolyse est issue de l'injection d'un produit fibrinolytique comme Ténecteplase (Métalyse®) en bolus par voie intraveineuse. Ce produit se fixe au niveau du thrombus et permet la transformation de plasminogène en plasmine qui dégrade rapidement la matrice fibrineuse du thrombus. Cela entraîne la dispersion du caillot et un rétablissement du flux sanguin. Cette prise en charge peut être effectuée rapidement en tout lieu et permet le transport du patient en unité de cardiologie spécialisée. Il existe cependant de nombreuses contre-indications à ce produit liées à des complications hémorragiques : néoplasie, anévrisme, ulcère évolutif, intervention chirurgicale récente, prise d'anticoagulant oraux, accidents hémorragiques. La plupart du temps ces éléments ne peuvent être vérifiés et l'injection de Métalyse® ne sera effectuée que lorsqu'il n'y a pas de salle d'angiocoronarographie directement accessible. Dans le cas contraire, l'angioplastie constitue une solution plus sûre et possède un meilleur taux de succès pour la reperfusion.

L'angioplastie peut être effectuée en première intention ou après fibrinolyse et sera en général suivie d'une pose d'endoprothèses coronaires afin d'obtenir des résultats durables.

Le choix du traitement par fibrinolyse ou angioplastie est dictée par les recommandations de l'ESC (38) et de la Haute Autorité de Santé (HAS) (39).

II) Revascularisation et endoprothèses coronaires

A) Historique de la revascularisation

1) Pontage aortocoronarien

A la fin des années 1960, les premiers traitements chirurgicaux apparus pour traiter l'insuffisance coronaire étaient basés sur des pontages de la zone lésée. On parle alors de « pontage aorto-coronarien » en installant une véritable dérivation qui permet de court-circuiter la lésion.

Pour ce faire, il est nécessaire d'ouvrir le sternum afin d'accéder au cœur. Le chirurgien décide alors de la nécessité d'utiliser une circulation extra corporelle si le cœur doit être stoppé. Le chirurgien prélève ensuite soit la veine saphène au niveau des jambes, soit une artère mammaire interne dans la poitrine. Ces greffons seront utilisés afin de revasculariser le cœur en shuntant la zone lésée par l'athérome (40).

En 2014, il s'est déroulé en France environ 20 000 pontages coronariens, soit l'équivalent d'environ une revascularisation sur sept (166 000 revascularisations) (11).

Le faible taux de revascularisation par pontage aorto-coronarien s'explique par le fait que les pontages sont presque exclusivement réservés aux patients diabétiques dans certains cas de lésions pluritronculaires (41). Par exemple, en cas de lésions tri-tronculaires, les recommandations actuelles préconisent le pontage aorto-coronarien en première intention depuis l'étude Syntax qui a confirmé leur supériorité à trois ans (42) (43).

2) Angioplastie au ballonnet

L'Angioplastie Coronaire Transluminale (ACT) est une technique endo-luminale permettant la dilatation d'une artère dans le but de restaurer le flux sanguin suite à un rétrécissement du diamètre de l'artère.

C'est en 1977 que Gruentzig effectue la toute première dilatation d'artère coronaire à l'aide d'un cathéter à ballonnet appelé « ballon » (44), posant ainsi les bases de l'angioplastie telle qu'on la connaît aujourd'hui.

L'ACT utilise un abord percutané artériel au niveau de l'artère radiale ou fémorale. L'artère radiale constitue désormais l'abord utilisé en première intention, notamment car elle est corrélée à une compression vasculaire plus rapide et à un risque hémorragique plus faible en fin d'intervention. La technique utilisée est la technique dite de Seldinger. Elle consiste à effectuer une ponction artérielle à l'aide d'un trocart creux. Un guide métallique est ensuite inséré à l'intérieur du trocart jusque dans l'artère. Le trocart est retiré en le faisant coulisser jusqu'à l'autre extrémité du guide. Il sera remplacé par un dilateur qui sera, à son tour, glissé le long du guide dans le but d'augmenter la taille du point de ponction afin de pouvoir insérer un cathéter de diamètre plus large. Le dilateur est à son tour retiré puis le cathéter voulu est inséré avant de retirer le guide métallique. L'opérateur dispose maintenant d'un accès artériel par lequel une sonde dite « porteuse » est insérée sous contrôle radiologique, après injection de produits de contraste iodés. Cette sonde permet le passage d'un cathéter-guide jusqu'au niveau de la zone lésée. Une fois le guide en place, un cathéter à ballonnet est inséré le long du guide jusqu'à la lésion puis, après un dernier contrôle radiographique, il est dilaté pendant plusieurs dizaines de secondes à une pression comprise entre 10 et 20 atmosphères. Cette pression, exercée si nécessaire à plusieurs reprises, permet d'écraser la plaque contre la paroi artérielle. Ce geste permet de restaurer temporairement le diamètre de l'artère grâce à trois mécanismes (45) :

- ❖ Tassement de la plaque athéromateuse,
- ❖ Etirement des parois saines adjacentes,
- ❖ Refoulement de la plaque d'athérome en périphérie de l'artère,

Ces réactions de la paroi artérielle peuvent générer des complications per-opératoires, notamment une dissection de l'intima qui peut aboutir à l'occlusion de l'artère (thrombose), créant un infarctus dans le territoire d'aval dans les minutes suivant la dilatation et jusqu'à 48 heures après.

De plus, un phénomène de recul élastique (recall ou recoil) se produit, réduisant ainsi le diamètre artériel au niveau du site dilaté et pouvant provoquer une nouvelle sténose resténose dans 30 à 50% des cas (45).

Pour pallier à ces problèmes majeurs, il est né l'idée d'utiliser des armatures métalliques : les endoprothèses coronaires, vulgarisé sous le nom de « stents coronaires ». Il s'agit d'endoprothèses insérées dans l'artère par la technique de Seldinger à l'issu d'une dilatation par ballonnet, et implantées définitivement au niveau de la zone lésée pour jouer le rôle de support pour l'artère.

3) Angioplastie au ballonnet avec pose d'endoprothèses coronaires

De nos jours, l'angioplastie au ballonnet est en règle générale systématiquement suivie d'une pose d'endoprothèses coronaires.

Les endoprothèses coronaires sont définies par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) comme des treillis métalliques cylindriques, de 8 à 38 mm de longueur, implantés de manière définitive au cours d'une angioplastie (11).

Suite à la dilatation de la lésion au ballonnet, le diamètre de l'artère est restauré. L'artère est prête à accueillir l'endoprothèse coronaire qui sera insérée par le cardiologue interventionnel, par l'abord artériel utilisé pour la dilatation, puis emmenée sur le site de la lésion grâce au cathéter guide. L'endoprothèse coronaire est déployée grâce au gonflement d'un ballonnet présent au centre de l'endoprothèse coronaire afin de lui donner la taille voulue. Une fois qu'elle est en place, le ballonnet est dégonflé et retiré grâce au guide. La mise en place de l'endoprothèse coronaire permettra des résultats durables en luttant contre un nouveau rétrécissement de l'artère.

Les endoprothèses coronaires appartiennent à la famille des dispositifs médicaux implantables et sont implantées de façon permanente.

B) Circuit des dispositifs médicaux implantables

1) Définitions et mise sur le marché

Le 21 mars 2010, l'article L5211-1 du Code de la Santé Publique (CSP) (46), a défini le dispositif médical (DM).

« Dispositif médical » :

« tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques ».

Cette définition est complétée par des directives européennes (47) (48) qui précisent leur champ d'utilisation :

« Dispositif médical » :

tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, ainsi que tout accessoire, [...] 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, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- de maîtrise de la conception,*

Certains dispositifs médicaux stériles, sont destinés à être implantés dans le corps humain, de façon plus ou moins définitive. Nous pouvons citer, par exemple, les implants ophtalmologiques, les implants orthopédiques ou encore les endoprothèses coronaires. Le CSP définit ainsi un « Dispositif Médical Implantable » (DMI) (49) :

DM implantable :

tout dispositif destiné à être implanté en totalité dans le corps humain ou à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil, grâce à une intervention chirurgicale et à demeurer en place après l'intervention.

Est également considéré comme dispositif implantable tout dispositif destiné à être introduit partiellement dans le corps humain par une intervention chirurgicale et qui est destiné à demeurer en place après l'intervention pendant une période d'au moins trente jours.

Les directives européennes (47) (48) introduisent et définissent également les termes de « dispositif médical actif » et le « dispositif médical implantable actif ».

DM actif :

Tout dispositif médical dépendant pour son fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle générée directement par le corps humain ou par la pesanteur et agissant par conversion de cette énergie. Les dispositifs médicaux destinés à transmettre de l'énergie, des substances ou d'autres éléments, sans modification significative, entre un dispositif médical actif et le patient ne sont pas considérés comme des dispositifs médicaux actifs. Tout logiciel autonome est considéré comme un dispositif médical actif.

DMI actif (49) :

tout dispositif médical actif qui est conçu pour être implanté en totalité ou en partie, par une intervention chirurgicale ou médicale, dans le corps humain ou, par une intervention médicale, dans un orifice naturel et qui est destiné à rester après l'intervention;

Afin d'éviter toute confusion entre DMI, DM actif et endoprothèse coronaire active, il apparaît essentiel de bien différencier :

- ❖ DM actif : possède une source d'énergie externe (non fournie par le corps humain ou la pesanteur : par exemple les stimulateurs cardiaques).
- ❖ DMI : les endoprothèses coronaires font partie des DMI. Au sein des endoprothèses coronaires, certaines sont dites « actives » car elles comportent une substance médicamenteuse active comme les immunosuppresseurs (sirolimus, everolimus, zotarolimus) ou les agents anticancéreux (paclitaxel).

Les dispositifs médicaux sont répartis en 4 classes : I, IIa, IIb et III selon la directive 93/42/CEE :

Ces classes reflètent la criticité du DM pour le patient, le personnel soignant ou tout autre utilisateur (50).

La criticité est analysée selon les critères suivants :

- temps de contact avec le patient,
- degré d'invasivité,
- destination ou zone anatomique concernée,
- mode d'utilisation (réutilisable, actif ou non).

- Les DM de classe I présentent un risque faible. Ils comprennent par exemple les compresses ou les béquilles. Ils ne sont soumis à aucun contrôle externe : le fabricant établit une auto certification en élaborant un dossier. Ce dossier n'est cependant pas soumis à une validation d'un organisme avant apposition du marquage CE (Communauté Européenne).
- Les DM de classe IIa présentent un risque modéré. Ils comprennent par exemple les lentilles de contact, les couronnes dentaires ou les appareils d'échographie. Ils sont soumis à un contrôle de production avec la mise en place d'un système d'assurance qualité. Le marquage CE est certifié par un organisme indépendant.
- Les DM de classe IIb présentent un risque élevé. Ils comprennent par exemple du produit de désinfection de lentilles ou des implants passifs dans le domaine de

l'orthopédie ou l'ophtalmologie. Ils sont soumis à un contrôle qualité du produit fini avec la mise en place d'un système d'assurance qualité. Le marquage CE est certifié par un organisme indépendant.

- Les DM de classe III présentent le risque le plus élevé. Ils comprennent notamment des produits en interaction avec le système cardio circulatoire (comme les endoprothèses coronaires) ou avec le système nerveux central. Ils sont soumis à un contrôle de la conception et de la fabrication avec la mise en place d'un système d'assurance qualité incluant un contrôle de libération du lot. Tout d'abord, il est nécessaire de démontrer la conformité en développant un dossier technique justifiant la conformité aux exigences essentielles décrites par la directive 93/42 (51). Ensuite, il est nécessaire pour les fabricants de fournir des résultats d'études cliniques. En France, le fabricant doit obtenir l'autorisation de l'ANSM afin d'effectuer une étude clinique. Les études de phase III doivent établir à la fois la sécurité et l'efficacité du DM. La directive européenne 2007/47/CEE, transposée dans la législation française par le décret n° 2009-482 du 28 avril 2009 (52), a clarifié l'obligation de fournir des études cliniques : elles sont indispensables sauf si le fabricant peut fournir les données cliniques d'une autre étude, qu'il a lui-même réalisée ou disponible dans la littérature, pour un DM similaire dont l'équivalence avec son DM a été démontré.

L'union européenne a confié la certification de conformité des DM de classe II et III aux Organismes Notifiés (ON). Ces ON, de droit public ou privé, autorisent le marquage CE qui constitue l'expression de la conformité du DM aux exigences de performance et de sécurité des directives européennes pour la mise sur le marché. La directive européenne 93/42/CEE rend obligatoire le marquage CE pour les DM. En France, le marquage CE peut être octroyé par un ON public : le Laboratoire National de métrologie et d'Essais/Groupement pour l'évaluation des dispositifs MEDicaux (LNE/G-MED). Le fabricant a également la possibilité d'obtenir le marquage CE par le biais d'autres organismes notifiés, présents dans d'autres pays européens. En effet, le marquage CE attribué est reconnu dans l'ensemble des pays membres de l'union européenne (accord de reconnaissance mutuelle). Ces organismes ne possèdent pas forcément les mêmes exigences, c'est pourquoi il est recommandé de vérifier quel organisme a délivré le marquage CE, et si celui-ci a des exigences similaires à celles demandées en France. L'identité de l'ON qui a validé le marquage CE peut être déduite à partir d'un code propre à chaque ON : 0459 pour le G-MED par exemple.

Après avoir obtenu le marquage CE, le fabricant peut mettre son DM sur le marché européen. Néanmoins, pour obtenir une prise en charge sur le territoire français, le laboratoire doit subir l'évaluation d'une commission spécialisée de la HAS.

2) Evaluation du DM en vue du remboursement par l'assurance maladie

Pour obtenir un accord de remboursement par l'assurance maladie, les laboratoires doivent obtenir l'aval d'une commission spécialisée : la CNEDiMTS (53) :

La CNEDiMTS est la commission de la HAS qui évalue, en vue de leur remboursement par l'assurance maladie, les dispositifs médicaux et les technologies de santé, y compris ceux financés dans le cadre des prestations d'hospitalisation.

Cette commission possède également d'autres rôles :

- Emettre des recommandations sur des bases scientifiques et donner un avis sur l'inscription de DM sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables,
- Informer les professionnels de santé,
- Evaluer le bon usage des dispositifs médicaux,
- Contribuer à l'amélioration des pratiques professionnelles.

La LPPR, définie par l'assurance maladie et prévue à l'article L-165-1 du Code de la sécurité sociale, est une nomenclature qui répertorie notamment des dispositifs médicaux pour traitements et matériels d'aide à la vie, aliments diététiques et articles pour pansements, des orthèses et prothèses externes, des dispositifs médicaux implantables et des véhicules pour handicapés physiques.

Pour rendre un avis sur la possibilité de remboursement d'un DM via la LPPR, la CNEDiMTS analyse d'abord le dossier fourni par le fabricant. Ce dossier contient une identification et une description du produit, les études cliniques et des propositions de modalités de prescription et d'utilisation. La commission s'appuie également sur les données de la littérature et éventuellement sur l'avis d'experts indépendants. A ce stade, la CNEDiMTS évalue le rapport bénéfice/risque.

Dans un second temps, elle va juger deux critères (54) :

- le Service Attendu (SA),
- l'Amélioration du Service Attendu (ASA)

L'article R165-2 du Code de la Santé Publique (55) précise les critères selon lesquels le SA d'un DM sera évalué :

1° L'intérêt du produit ou de la prestation au regard, d'une part, de son effet thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap ainsi que des effets indésirables ou des risques liés à son utilisation, d'autre part, de sa place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap compte tenu des autres thérapies ou moyens de diagnostic ou de compensation disponibles ;

2° Son intérêt de santé publique attendu, dont notamment son impact sur la santé de la population, en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie, sa capacité à répondre à un besoin thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap non couvert, eu égard à la gravité de la pathologie ou du handicap, son impact sur le système de soins et son impact sur les politiques et programmes de santé publique.

Après évaluation de ces critères, la CNEDiMTS rend son résultat : les DM dont le SA est insuffisant ne sont donc remboursables. Par exemple, les endoprothèses coronaires biorésorbables ne sont pas, à ce jour, inscrites sur la liste LPPR. Cette évaluation peut être reconduite quelques mois plus tard, en fonction des évolutions thérapeutiques.

Lorsque le SA est jugé suffisant pour être inscrit sur la LPPR, la CNEDiMTS apprécie l'ASA.

L'ASA mesure le progrès apporté par rapport au dispositif dit de « référence » en termes d'efficacité, d'effets indésirables, d'efficience ou de commodités d'emploi. Dans le cas, que nous étudions, il s'agirait de comparer une nouvelle endoprothèse coronaire par rapport à une endoprothèse coronaire utilisée couramment aujourd'hui.

Elle est définie pour chacune des indications présentes dans la LPPR et sera réévaluée après cinq ans.

Niveau d'ASA	Amélioration apportée
ASA I	Amélioration majeure
ASA II	Amélioration importante
ASA III	Amélioration modérée
ASA IV	Amélioration mineure
ASA V	Absence d'amélioration

Tableau 3 : Cotation du niveau de l'ASA (56)

Le niveau de l'ASA va conditionner la valorisation du produit pour le remboursement. Une ASA de niveau I à IV peut engendrer un tarif de remboursement plus important que la référence alors qu'une ASA de niveau V ne permettra pas d'obtenir un remboursement équivalent à la référence (Tableau 3).

L'avis de la CNEDiMTS comportera également les recommandations et modalités d'utilisation, l'encadrement éventuel de la prescription ainsi que le conditionnement le mieux adapté.

Le rapport de la commission est ensuite envoyé au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) (57) qui fixera son prix définitif de remboursement en accord avec le ministre chargé de la santé.

Après la validation des instances de santé du DM étudié, les pharmaciens consultent les conclusions et les avis d'évaluation de la CNEDiMTS afin de constituer un premier avis sur l'utilité du DM dans leurs hôpitaux respectifs.

3) Rôle du pharmacien dans la gestion des DMI

a) Référencement

Le référencement d'un dispositif médical au sein d'un établissement de santé public, doit respecter le code des marchés publics. Un marché public est défini comme un contrat conclu par des pouvoirs adjudicateurs avec des opérateurs économiques pour répondre à leurs besoins. La notion de « pouvoir adjudicateur » désigne tous les acheteurs publics ou privés, soumis aux règles de l'ordonnance n° 2015-899 du 23 juillet 2015 relative aux marchés publics. Les pouvoirs adjudicateurs et entités adjudicatrices sont soumis aux règles de l'ordonnance n° 2016-65 du 29 janvier 2016 pour la passation des contrats de concession.

La première étape, primordiale, avant toute mise en concurrence, est la définition des besoins. C'est à ce niveau que le rôle du pharmacien est prépondérant :

- Analyse des besoins internes qualitatifs : recensement des besoins lors de COMEDIMS (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles) ou par le biais de demande de référencement.
- Analyse des besoins internes quantitatifs : en s'appuyant par exemple sur l'état des consommations.
- Analyse externe : étude de marché, suivi des évolutions technologiques et produits de substitution. La connaissance la plus approfondie possible des spécificités techniques des dispositifs existants est nécessaire.
- Evaluation et valorisation des améliorations et gains attendus.

La cellule des marchés choisit ensuite le type de procédure qui sera utilisé au niveau de la pharmacie en fonction du montant du marché, de l'urgence du référencement et du choix de la mise en concurrence. Le décret 2016-360 du 25 mars 2016 et l'ordonnance 2015-899 du 23 juillet 2015 ont néanmoins fixé des limites de prix pour les appels d'offre et les marchés à procédure adaptée :

- Appel d'offre : marché de montant estimé supérieur à 209 000€ hors taxes (HT) avec mise en concurrence. Procédure de choix mais longue.
- Marché à procédure adaptée : marché de montant estimé inférieur à 209 000€ HT. Demande ponctuelle ou urgente.
- Marché négocié : marché de montant estimé inférieur à 209 000€ hors taxes mais sans mise en concurrence (Offres irrégulières ou inacceptables, absence d'offre, situation de monopole, cas d'urgence).

Le pharmacien participe à l'allotissement, qui correspond à l'expression de besoins, c'est-à-dire à la rédaction des lots ; il détermine les critères de choix et leur pondération.

Les informations concernant l'allotissement seront retranscrites dans le Cahier des Clauses Techniques Particulières (CCTP) qui comporte également l'ensemble des informations sur le marché :

- Forme et durée du marché,
- Quantification,
- Modalités d'exécution et de livraison,
- Modalités d'établissement des prix,
- Modalités de paiement/facturation,
- Conditions de livraison,
- Caractéristiques et étiquetage du produit,
- Documents liés à la qualité, aux garanties et à la qualification.

Une étape de publicité permet la mise en concurrence avec un accès égal aux commandes publiques pour toutes les entreprises. Le choix des supports des publications est fonction du montant des marchés estimés : internet, presse spécialisée, Bulletin Officiel des Annonces des Marchés Publiques (BOAMP), Journal habilité à recevoir des Annonces Légales (JAL), Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE).

Dans le cadre des appels d'offre, le délai de réception des offres ne peut être inférieur à 35 jours après parution de l'avis d'appel public à candidature (ce délai peut être réduit à 30 jours si les offres sont ou peuvent être transmises par voie électronique).

D'autre part, en situation d'urgence justifiée, l'acheteur peut établir un délai maximal qui ne peut être inférieur à 15 jours (Décret n° 2016-360 du 25 mars 2016 relatif aux marchés publics).

La cellule de marchés accuse ensuite réception. Après la réception des dossiers, les plis sont ouverts et enregistrés.

Le pharmacien évalue alors les différentes offres des candidats selon les critères qui avaient été indiqués dans le dossier de consultation. L'attribution d'une note permet de classer chaque offre pour chaque lot.

Les critères techniques et cliniques sont étudiés à partir :

- Des dossiers fournisseurs et leurs fiches techniques,
- Des essais visuels à l'aide de spécimens,
- Des tests hospitaliers à partir d'échantillons.

Les essais effectués à partir d'échantillons dans les unités de soins constituent les tests les plus pertinents, ils permettent d'avoir un retour de l'utilisation « réelle ».

La cellule des marchés informe les candidats de leur attribution ou non aux différents lots pour lesquels ils ont soumissionné.

L'ensemble des résultats sont publiés sur les mêmes supports que lors de la publication.

Dès lors, le pharmacien peut effectuer les commandes de dispositifs médicaux, selon les accords du marché signés entre le pouvoir adjudicateur et les différents opérateurs économiques retenus. Il peut désormais organiser la gestion du circuit des DM au sein de l'hôpital et plus particulièrement des DMI.

b) Traçabilité et organisation du circuit des DMI

Compte tenu de leur statut de DMI de classe III, les endoprothèses coronaires font l'objet d'un circuit particulier mais également d'une traçabilité spécifique régis par l'arrêté du 26 janvier 2007 (58) .

Dans le cadre du respect de l'article R5212-38 (59) le pharmacien doit conserver les éléments de traçabilité suivants pour chaque endoprothèse coronaire utilisée :

- L'identification de chaque dispositif médical : dénomination, numéro de série ou de lot, nom du fabricant ou de son mandataire,
- la date de la délivrance du dispositif médical au service utilisateur,
- l'identification du service utilisateur.

Afin de respecter cette législation particulière, il a été décidé, au sein du Centre Hospitalier d'Ajaccio, d'établir des ordonnances nominatives. Ces prescriptions réalisées a posteriori mentionnent les éléments obligatoires de traçabilité ci-dessus. Y figurent également les différentes indications des DMI issues de la LPPR afin d'assurer le suivi de l'indication qui conditionnera le remboursement. En effet, un des rôles du pharmacien est de s'assurer du bon usage des DM et notamment du respect des indications.

Les indications des DMI sont classées par la CNEDiMTS en trois groupes d'indications :

- Groupe 1 : Les indications figurant sur la LPPR.
- Groupe 2 : Les indications reconnues par la CNEDiMTS et/ou des situations temporairement acceptables, pour lesquelles une preuve d'efficacité a été démontrée.
- Groupe 3 : Les situations non acceptables (absence d'efficacité, rapport bénéfice/risque défavorable).

En fonction des hôpitaux et de l'organisation mise en place, cette ordonnance est informatisée ou au format papier. De plus en plus, les centres hospitaliers s'informatisent, ceci constitue une obligation du CBU qui exige « un projet d'informatisation de la traçabilité complète des DMI prévus aux art. R5212-36 à R5212-42 du Code de la Santé Publique ».

D'autre part, les DMI nécessitent une prescription nominative comme l'exige l'arrêté du 26 janvier 2007. Au regard de l'urgence de l'utilisation des DMI, il est impossible de procéder à une dispensation à la pharmacie sur présentation de l'ordonnance. Pour pallier à ce problème, les DMI sont, en général, mis à disposition sous la forme de dépôts situés directement dans les services concernés. Ce dépôt est octroyé au service suite à une demande de dépôt du chef de service à la pharmacie. A la suite d'une négociation, une certaine quantité définie de DMI est

allouée au service pour constituer son stock selon ses besoins. La régularisation et donc le renouvellement d'une pose se fait par le biais d'une prescription nominative. La dispensation nominative est donc réalisée a posteriori au moment du renouvellement du dépôt. L'analyse pharmaceutique du respect des indications mentionnées dans la LPPR ne peut donc être réalisée, uniquement, après utilisation.

Cette organisation permet néanmoins de traiter les patients dans l'urgence et de conserver un stock adéquat et suffisant pour une prise en charge optimale des patients.

Après utilisation du DMI, la prescription nominative est retournée à la pharmacie et le pharmacien analyse alors la prescription réalisée par le médecin. Il vérifie la conformité de l'ordonnance par la présence des éléments de traçabilité précédemment cités pour les DMI. Il valide ensuite toutes les prescriptions dont les indications appartiennent aux groupes 1 et 2. Les indications de groupe 3 ne peuvent être acceptées sans argumentation faisant référence à des publications scientifiques internationales à comité de lecture ou à des travaux de sociétés savantes. D'autre part, le médecin doit mentionner sur l'ordonnance « prescription hors indications » et le patient doit en être informé. Le suivi des indications des DMI sera présenté en Commission Médicale d'Etablissement (CME) et envoyé à l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) ainsi qu'à l'Agence Régionale de Santé (ARS) (60).

La dispensation, ou le renouvellement de dépôt, d'une endoprothèse coronaire prescrite en dehors du cadre des indications LPPR ou recommandations CNEDiMTS implique l'approbation du pharmacien qui l'effectue. Le pharmacien peut donc être considéré comme responsable aux yeux des instances de santé et peut être mis en cause pour ne pas avoir respecté les indications officielles. Le pharmacien constitue le verrou permettant le bon usage des dispositifs médicaux implantables.

Après régularisation du dépôt, le pharmacien peut alors d'une part enclencher les commandes nécessaires au renouvellement du stock de la pharmacie et d'autre part établir la traçabilité financière et sanitaire des dispositifs médicaux utilisés. La traçabilité sanitaire joue notamment un rôle majeur lors d'alerte de matériovigilance, pour identifier les lots incriminés.

c) Matériorvigilance

D'après l'article R665-48 du CSP, la matériovigilance correspond à la surveillance des dispositifs médicaux après leur commercialisation afin d'éviter qu'il ne se produise ou reproduise des incidents ou risques d'incidents graves en prenant les mesures préventives ou correctives nécessaires (61).

Les incidents correspondent à tout événement délétère qui aurait pu arriver mais qui ne s'est pas produit.

Les incidents graves tels que définis par l'article L.5212-2 du code de la santé publique (62) sont : la mort du patient (ou de l'utilisateur) ou une dégradation grave de son état de santé. La déclaration des incidents graves est obligatoire. L'article précise que le fabricant, les utilisateurs ou les tiers ayant connaissance d'un incident ou risque d'incident potentiellement en lien avec un DM doivent le signaler immédiatement à l'ANSM. Cette déclaration se fait principalement par voie électronique via des formulaires disponibles sur le site de l'ANSM.

On parle de matériovigilance descendante lorsqu'un hôpital reçoit une alerte du laboratoire ou de l'ANSM et de matériovigilance ascendante lorsqu'un hôpital fait remonter un dysfonctionnement sur un DM.

En cas d'alerte, la traçabilité des DMI est donc vitale pour identifier rapidement les produits et les lots incriminés ainsi que les patients chez lesquels ils ont été utilisés (63).

La mise en quarantaine des produits incriminés par une alerte de matériovigilance doit être appliquée aussi bien pour les stocks de la pharmacie que ceux des services. La pharmacie est responsable de la centralisation de ces produits en quarantaine en attendant les instructions des laboratoires et des instances de santé.

La matériovigilance constitue un élément majeur contribuant à la qualité des soins et à la sécurité du patient.

4) Prise en charge financière des endoprothèses coronaires

a) Concept de la tarification à l'activité

La tarification à l'activité (TAA ou T2A) est le mode de financement des établissements de santé publics et privés en France. Ce mode de financement est issu de la loi nommée « Plan Hôpital 2007 » qui est effective depuis 2004 en France (64).

Elle consiste à valoriser les activités médecine, chirurgie, obstétrique et désormais de soins de suite et réadaptation via une estimation des coûts calculée chaque année par le ministère de la santé. Cette estimation est effectuée sur plusieurs années à partir d'un échantillon d'établissements.

La psychiatrie n'est pour l'instant pas inclus dans la T2A.

La collecte d'informations administratives et médicales sur l'ensemble des patients pris en charge se fait au moyen du Programme Médicalisé des Systèmes de l'Information (PMSI).

Le PMSI utilise le système de Groupe Homogène de Séjours (GHS) et de Groupe Homogène de Malades (GHM).

Le principe de ce système est de classer le séjour d'un patient hospitalisé dans un GHM qui sera associé à un ou plusieurs GHS.

Le GHM est un ensemble de patients dont le diagnostic et les frais médicaux engagés sont similaires.

Le GHS correspond au forfait par lequel l'assurance maladie indemnise l'hôpital pour l'ensemble des coûts inhérents au GHM associé lors de son séjour à l'hôpital (hébergement, pharmacie, imagerie, médecine ou autres). Ce forfait est national, bien qu'il soit ajusté par un coefficient géographique.

Chaque GHS est donc associé à une certaine somme d'argent allouée par l'assurance maladie et qui est donc perçue pour chaque séjour de patient dont l'hôpital fait la déclaration (65). Cette déclaration se fait par le biais d'un codage.

Ce codage joue donc un rôle crucial, au niveau financier, car il conditionne les remboursements perçus par l'hôpital. Afin de percevoir les remboursements représentatifs des frais engagés durant un séjour, un codage précis et exhaustif est donc nécessaire.

Les recettes hospitalières sont donc désormais directement liées à leurs activités.

Cependant, certains dispositifs médicaux ne sont pas inclus dans ces forfaits de GHS car leur coût d'achat est trop important pour le prix du GHS. Même s'il n'atteint pas forcément le prix du GHS, il mobilise la majeure partie des ressources financières du GHS.

On parle alors de dispositif médical « en sus du GHS ». Les dispositifs médicaux en sus du GHS sont inscrits sur la LPPR, au même titre que les autres DM, mais elle mentionnera pour ces produits les indications strictes qui donnent droit au remboursement indiqué. Ce remboursement particulier, effectué pour chaque unité utilisée sur un patient, est un complément du GHS dès lors que l'indication est conforme à celles mentionnées sur la LPPR.

Lorsque le médecin prescrit une endoprothèse coronaire en utilisant une indication de groupe 1 ou 2, l'assurance maladie remboursera l'endoprothèse coronaire. Concernant les indications de groupe 3, l'indication mentionnée par le médecin sera évaluée au cas par cas avant de donner lieu ou non au remboursement de l'établissement de soins.

Les établissements de santé possèdent des tarifs d'achats différents, notamment en fonction des réponses aux appels d'offres. Il existe alors trois situations distinctes :

- Le prix payé par l'hôpital pour son DMI est exactement celui indiqué par la LPPR : dans ce cas l'hôpital sera remboursé exactement à hauteur du prix d'achat.
- Le prix payé par l'hôpital est plus élevé que celui de la LPPR : l'hôpital sera remboursé par le prix indiqué par la LPPR, engendrant une perte financière pour l'hôpital. Le rôle du pharmacien est de s'assurer, notamment lors de la réévaluation des tarifs de remboursement, que cette situation n'arrive pas.
- Le prix payé par l'hôpital est moins élevé que celui de la LPPR : l'hôpital sera remboursé du prix qu'il a payé et le gain obtenu, en fonction de la différence entre le prix d'achat et le tarif de remboursement, profite aussi bien à l'établissement qu'à l'assurance maladie. En effet, cet excédent se partage, à part égale, entre les deux institutions. Ceci constitue une source de recettes supplémentaires pour l'établissement de santé. Notons que les tarifs de remboursement sont régulièrement mis à jour ; ils diminuent à chaque réévaluation, avec un gain qui décroît donc d'années en années.

Il est important de préciser que ce remboursement par l'assurance maladie est conditionné au respect des engagements pris par l'établissement par le biais du CBU.

b) Contrat de Bon Usage

Le contrat de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux a été instauré afin d'améliorer et de sécuriser, au sein de l'hôpital, le circuit des médicaments, des produits et prestations cités à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale, et de garantir leur bon usage (66). Cela se traduit par le biais d'un calendrier mentionnant les objectifs à atteindre pour l'établissement ainsi que les indicateurs de suivi des résultats.

Créé par le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 (67), le CBU est un accord de cinq ans (70) conclu entre (69) :

- le directeur de l'ARS,
- le représentant de l'établissement de santé après avis de la CME et de la Commission du Médicaments et du COMEDIMS,
- l'assurance maladie.

Par ce contrat, l'établissement de Santé s'engage à mettre en œuvre un plan d'actions consistant à améliorer la prescription et la gestion des produits de santé. Les CBU comportent une majorité de mesures phares communes à toutes les régions, mais également certains aspects plus spécifiques à chaque région. Parmi les mesures communes à toutes les régions, y figurent notamment (60) :

- la prescription et dispensation à délivrance nominative,
- la traçabilité de la prescription à l'administration,
- le bon usage des produits de santé,
- le suivi par la pharmacie à usage intérieur de la consommation individuelle par patient, par prescripteur, par service,
- le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse,
- le développement des pratiques pluridisciplinaires pour la continuité du parcours de soins,
- le développement d'un système d'amélioration de la qualité,
- l'informatisation des circuits des produits de santé,
- le respect de la conformité des indications pour les médicaments et DM hors GHS.

Les dispositifs médicaux hors GHS doivent être encadrés par le pharmacien pour en garantir le bon usage et notamment le respect des indications de la LPPR et des référentiels de bon usage (68). Il existe, au sein du CBU, un indicateur « DMI » qui consiste à réaliser un suivi quantitatif et qualitatif des indications de pose des DM hors GHS. Pour chaque DM concerné, il doit également être vérifié le respect des indications (indications dites « LPPR ») ou, si tel n'est pas le cas, fournir les justifications précises issues de publications scientifiques à comité de lecture. L'indicateur DMI exige, entre autre, le nombre total d'implants posés respectant les indications mentionnés par la LPPR par rapport au nombre total nombre d'implants posés (69).

Le respect des engagements pris dans le CBU garantit à l'établissement le remboursement à 100% des dispositifs médicaux remboursables en sus du GHS (70).

En cas de non-respect du CBU, le directeur de l'ARS informe l'hôpital avec une mise en demeure d'apporter les améliorations nécessaires avant de diminuer les remboursements des molécules et produits hors GHS jusqu'à 70% ou d'envisager une rupture de contrat, en fonction de l'atteinte des objectifs.

L'arrêté du 27 avril 2017 intègre désormais le CBU au sein du CAQES (Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiéce des Soins) qui regroupe également le CAQOS (Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins) et le CAPES (Contrat d'Amélioration des Pratiques en Etablissement de Santé) (71).

Le CAQES est désormais un contrat conclu pour une durée indéterminée.

C) Endoprothèses coronaires

1) Différents types d'endoprothèses coronaires

Les premières endoprothèses coronaires (ou stents) apparues sur le marché étaient des endoprothèses coronaires dites nues ou inactives, puis sont arrivées les endoprothèses coronaires dites actives.

Endoprothèses coronaires inactives (BMS : Bare Metal Stent)

La LPPR définit trois catégories d'endoprothèses coronaires inactives (72) :

- Endoprothèse coronaire dite stent métallique nu non résorbable,
- Endoprothèse coronaire dite stent couvert de PTFE (PolyTetraFluoroEthylène),
- Endoprothèse coronaire dite stent enrobé.

Les endoprothèses coronaires métalliques nus non résorbables sont constitués uniquement de la plate-forme métallique.

Les endoprothèses coronaires couvertes utilisent le PTFE. Elles possèdent l'avantage de protéger le flux sanguin d'une éventuelle migration d'éléments friables de la paroi et de leur prolifération au niveau de l'endoprothèse coronaire (73).

Les endoprothèses coronaires enrobées entraînent une diminution de l'inflammation et de la thrombogénicité. Le revêtement est en général à base de carbone, de phosphorylcholine ou de carbure de silicone et n'est pas biodégradable. Les endoprothèses coronaires enrobées sont les seules parmi les endoprothèses coronaires inactives qui bénéficient encore d'une prise en charge par la LPPR.

Le succès des endoprothèses coronaires survient principalement en 1994 à la suite de la publication de deux études majeures : STRESS (74) et BENESTENT (75).

L'étude BENESTENT reposait sur le suivi de 520 patients répartis en deux groupes. Dans le premier groupe, les patients étaient traités par angioplastie au ballonnet uniquement alors que dans le second groupe les patients étaient traités par angioplastie suivie d'une implantation

d'endoprothèses coronaires. Le critère principal était l'apparition durant les sept mois suivant d'un des événements indésirables suivant : mort, accident cérébrovasculaire, infarctus du myocarde, besoin d'un pontage coronaire ou d'une revascularisation. Dans le groupe des patients ayant reçu une endoprothèse coronaire, il a été constaté que seulement 20% des patients ont développé ces complications contre 30% dans le groupe traité par l'angioplastie au ballonnet seul. Ce bénéfice s'accompagnait néanmoins d'un séjour d'hospitalisation plus long, de transfusion sanguine et/ou de complications vasculaires périphériques plus importantes dans le groupe avec pose d'endoprothèses coronaires.

L'étude STRESS avait une méthodologie similaire et concluait à une tendance semblable malgré une puissance statistique insuffisante pour obtenir des résultats significatifs.

Ces DMI ont démontré leur supériorité par rapport à la dilatation au ballonnet seul (76). Cette amélioration de la prise en charge est liée à l'armature qui permet tout d'abord de contrer le recul élastique et donc de lutter plus efficacement contre la resténose (77). L'armature permet ensuite de plaquer l'intima lésée à la paroi pour éviter que la dissection intimale n'entraîne une thrombose aiguë (78).

La démocratisation des endoprothèses coronaires a cependant vu émerger de nouveaux problèmes. En effet, tout corps étranger laissé dans une artère engendre deux phénomènes : la thrombose aiguë, par contact entre le sang et le métal, et la prolifération néointimale engendrant la resténose.

L'instauration systématique d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire orale a permis de réduire le risque de thrombose aiguë (79).

Cette bithérapie se compose de 75 à 160 mg d'acide acétylsalicylique associés à 75 mg de clopidogrel pour une durée de quatre à douze semaines minimum. Elle sera poursuivie par une prophylaxie à vie par l'acide acétylsalicylique (80).

Malgré une nette amélioration de la prise en charge, le principal frein à l'emploi des endoprothèses coronaires nues réside dans la resténose importante (de l'ordre de 20 à 30%) dans les six mois suivant l'implantation de l'endoprothèse coronaire. Ces resténoses d'endoprothèses coronaires nues étant majoritairement liées à la prolifération des cellules musculaires lisses (prolifération néointimale) et contre lesquelles elles sont impuissantes.

L'idée de créer des endoprothèses coronaires comportant une substance anti mitotique (endoprothèses coronaires dites actives) s'est alors développée afin de pouvoir réduire les risques de resténose.

Endoprothèses coronaires actives (DES : Drug Eluting Stent)

Implantées pour la première fois chez l'homme en 2002 (45), les endoprothèses coronaires actives correspondent à des endoprothèses coronaires possédant une substance antimitotique permettant d'inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses et donc la resténose, ce qui représente l'atout majeur de cette nouvelle génération d'endoprothèses coronaires (81). On parle alors d'endoprothèse coronaire à libération contrôlée de principe actif.

Les premières substances utilisées comme principe actif étaient le paclitaxel ainsi que le sirolimus. Les générations actuelles ont évolué et intègrent d'autres substances telles que l'évérolimus, le biolimus et le zotarolimus.

Le problème majeur des endoprothèses coronaires actives réside dans l'obligation d'instaurer une bithérapie anti agrégante plaquettaire beaucoup plus longue qu'un traitement par endoprothèse coronaire nue, en raison du temps de cicatrisation plus important nécessaire pour endothélialiser les mailles recouvertes de la substance anti prolifératrice. En effet, l'ANSM et la HAS préconisent une durée d'un mois de bithérapie anti agrégante plaquettaire pour une endoprothèse coronaire inactive (hors contexte d'infarctus du myocarde) et six à douze mois pour une endoprothèse coronaire active.

Les endoprothèses coronaires actives seront ainsi déconseillées dans les situations suivantes :

- Chirurgie programmée nécessitant l'arrêt de la bithérapie,
- Observance incertaine du patient (notamment patients âgés, poly médicamenteux),
- Néoplasie,
- Autre contre-indication majeure à des anti agrégants anti plaquettaires (AAP).

Elles sont théoriquement réservées aux patients possédant des lésions coronaires à haut risque de resténose (patient diabétique, lésion dans des vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 3 mm ou lésion de longueur supérieure à 15 mm de long).

Elles seront également placées chez des patients victimes de première resténose d'une endoprothèse coronaire nue, d'occlusion coronaire totale, de sténose du tronc commun gauche non protégé ou de lésions pluritronculaires à haut risque de resténose, lorsque l'angioplastie est préférée au pontage coronarien après discussion médico-chirurgicale (39).

2) Caractéristiques des endoprothèses coronaires

Il existe une multitude d'endoprothèses coronaires qui possèdent des caractéristiques différentes en fonction de leur composition et de leur mode de fabrication, définissant ainsi leurs avantages et désavantages. Ces caractéristiques sont listées ci-dessous :

Propriétés des endoprothèses coronaires :

Taux de recouvrement : rapport entre la surface de contact endoprothèse coronaire/paroi et la surface du cylindre que l'endoprothèse coronaire occupe (environ 20%). L'augmentation de ce rapport correspond à une augmentation de la surface de contact, conférant ainsi une meilleure force radiale mais une augmentation du risque de prolifération néointimale. A l'inverse un rapport trop faible ne confère pas à l'endoprothèse coronaire une force radiale suffisante pour résister à l'écrasement avec des risques de protrusion au travers des mailles (82).

Conformabilité : capacité de l'endoprothèse coronaire à s'adapter à l'anatomie de la lésion. Elle est déterminée en déployant une endoprothèse coronaire dans un tube coudé et en effectuant la mesure de la distance, au niveau de la coudure, entre la paroi du tube et l'endoprothèse coronaire (83).

Flexibilité : capacité de l'endoprothèse coronaire à la flexion. Elle est déterminée par la mesure de la force, en Newton, à appliquer en son milieu pour lui imposer une courbure déterminée (83).

Résistance à l'écrasement ou force radiale : résistance à une force compressive externe appliquée sur l'endoprothèse coronaire (82). Plus la force radiale est importante, moins l'endoprothèse coronaire est flexible ou conformable. Il faut donc trouver le juste équilibre.

Tractabilité : reflet d'un test réalisé in vitro consistant à insérer le couple endoprothèse coronaire/ballon dans un tuyau de plexiglas contenant des tortuosités et de mesurer la force nécessaire, en Newton, pour déplacer le couple au travers (83).

Épaisseur : Conditionne le taux de resténose qui augmente avec l'épaisseur des mailles de l'endoprothèse coronaire (84) (85).

Raccourcissement : diminution de la longueur de l'endoprothèse coronaire après déploiement. En cas de raccourcissement trop élevé, l'endoprothèse coronaire peut ne plus couvrir la totalité de la lésion.

Recul élastique ou recoil : diminution du diamètre de l'endoprothèse coronaire après déploiement. Il est lié à la pression exercée par la paroi sur l'endoprothèse coronaire ainsi que par l'élasticité de l'endoprothèse coronaire. Le recul doit être le plus faible possible car il demande un surdimensionnement de l'endoprothèse coronaire qui est responsable de lésions mécaniques (86).

Radio-opacité : permet le repérage de l'endoprothèse coronaire via l'imagerie avant et après largage.

Mode de confection : Il existe deux modes de confection des endoprothèses coronaires (87) :

- endoprothèse coronaire tubulaire : constituée d'un seul tenant, découpée au laser.
- endoprothèse coronaire modulaire : assemblage de différents modules soudés entre eux.

L'endoprothèse coronaire tubulaire a un recoil élastique moins important qui diminue donc le risque de resténose (86) en luttant plus efficacement contre le remodelage artériel (87).

Constitution des endoprothèses coronaires :

Acier inoxydable : matière dotée d'une très bonne biocompatibilité avec un recul élastique faible mais très thrombogène et rejetant du nickel qui pourrait augmenter la resténose chez un patient allergique à ce composé (88). La délivrabilité du principe actif est faible et il n'est pas compatible avec l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Chrome/cobalt : endoprothèse coronaire plus résistante à l'écrasement radial et plus dense que l'acier qui permet l'utilisation de mailles plus fines et donc une diminution de la resténose. Sa densité confère également une meilleure radio-opacité que l'acier.

Nitinol (alliage nickel/titane) : endoprothèse coronaire possédant une flexibilité très importante ainsi qu'une bonne biocompatibilité mais également un recul élastique très important demandant un surdimensionnement de l'endoprothèse coronaire responsable de lésions mécaniques.

Chrome/platine : l'alliage permet d'améliorer d'une part la radio-opacité et donc le bon positionnement de l'endoprothèse coronaire et d'autre part la cicatrisation de la paroi artérielle et donc les complications (89). La force radiale est cependant moins importante mais avec une bonne délivrabilité du principe actif.

Titane : doté d'une bonne biocompatibilité et d'un renforcement de la force radiale ce qui diminue la prolifération intimale et l'inflammation.

Carbone : le carbone implanté à la surface de l'endoprothèse coronaire améliore la biocompatibilité et évite les réactions allergiques en empêchant le relargage.

PTFE ou Ethylène-propylène : matériaux des stents couverts, il n'y a pas de supériorité par rapport aux stents métalliques concernant la resténose (90).

Paclitaxel, sirolimus, everolimus, zotarolimus : substance active du DES permettant une diminution de la prolifération néointimale et donc du risque de resténose.

3) Indications, non indications et contre-indications des endoprothèses coronaires

Toutes les endoprothèses coronaires actives et inactives ne possèdent pas les mêmes indications.

Il sera comparé ici les indications, non indications et contre-indications (Tableau 4 et 5) des endoprothèses coronaires utilisées au centre hospitalier d'Ajaccio :

- une endoprothèse coronaire inactive de type enrobée (Pro-kinetic®),
- cinq endoprothèses coronaires actives (Nobori®, Ultimaster®, Promus®, Resolute Integrity®, Xience Xpedition®).

Indications	Nobori	Promus Premier	Resolute Integrity	Ultimaster	Xience Xpedition	Pro-Kinetic
Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo patients à haut risque de resténose (diabète, lésion > 15 mm, diamètre du vaisseau < 3 mm)	X	X	X	X	X	
Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives	X	X	X		X	
Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé		X			X	
Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h)		X	X		X	
Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu		X	X		X	
Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur		X	X		X	
Sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires						X
Sténoses longues (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm						X
Sténoses de greffons veineux						X
Occlusions coronaires totales						X
Accidents aigus de l'angioplastie : dissections, occlusions						X

Tableau 4 : Indications des principales endoprothèses coronaires

Situations de contre-indications	Nobori®	Promus Premier®	Resolute Integrity®	Ultimaster®	Xience Xpedition®	Pro-Kinetic®
Infarctus du myocarde < 72 heures	X			X		
Fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30%	X	X	X	X	X	
Intolérances (traitement AAP, héparine, métal du stent, produit de contraste angiographique)	X	X	X	X	X	
Femmes enceintes	X	X	X	X	X	
Sténoses du tronc commun gauche non protégé	X		X	X	X	
Lésions présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle	X	X	X	X	X	

Situation de non-indications						
Lésions de bifurcation	X	X	X	X	X	
Lésions de l'interventriculaire antérieure proximale	X	X	X	X	X	
Sténose de greffons veineux	X	X	X	X	X	

Tableau 5 : Contre-indications et non indications des principaux endoprothèses coronaires

Il existe ainsi une hétérogénéité importante concernant les indications de remboursement d'une part entre les endoprothèses actives et inactives, mais également entre les différents modèles d'endoprothèses coronaires actives.

4) Limites de prise en charge des endoprothèses coronaires

Le coût important des endoprothèses coronaires (entre 500 et 850€ (91) (92)) a notamment exigé d'établir des recommandations de bon usage (93) et d'utiliser, dans la mesure du possible et dans l'intérêt du patient, des endoprothèses coronaires nues car leur prix est moins élevé.

Sachant qu'il est courant d'utiliser plusieurs endoprothèses coronaires par patient lors d'une même angioplastie, cela représente d'une part un impact économique important pour la collectivité et d'autre part une perte potentielle élevée pour l'hôpital s'il n'est pas remboursé.

La HAS a ainsi établi des limites pour encadrer le remboursement des endoprothèses coronaires. Au-delà des indications encadrées, la CNEDiMTS a prévu un nombre maximal d'endoprothèses coronaires à utiliser lors d'une revascularisation.

Ainsi, pour les endoprothèses coronaires inactives (comme Pro Kinetic®), elle préconise le remboursement d'une endoprothèse coronaire par lésion avec un maximum de deux endoprothèses coronaires par artère. En cas de dissection occlusive aiguë, la prise en charge peut atteindre trois endoprothèses coronaires par artère au maximum (94).

Dans le cas des endoprothèses coronaires actives (comme Xience Xpedition®, Ultimaster®, Resolute Integrity®, Promus Premier®, Nobori®), il est préconisé le remboursement d'une endoprothèse coronaire par patient. En cas de dissection occlusive aiguë ou de lésions pluritronculaires, la prise en charge est accordée jusqu'à trois endoprothèses coronaires par patient (95) (96) (97) (98) (99).

Ces limitations sont retranscrites dans la LPPR mais restent théoriques car elles ne sont pas systématiquement mises en œuvre.

5) Complications

Complications immédiates

Les complications immédiates sont liées principalement à l'intervention : allergie à l'iode (choc anaphylactique), potentialisation d'une insuffisance rénale, libération d'embols, tamponnade, thrombose.

Ces complications sont rares mais peuvent être graves et provoquer le décès.

Il existe également des complications à moyen et long terme qui sont intimement liées à la persistance de l'endoprothèse coronaire. Ils correspondent aux événements indésirables cardiaques majeurs appelés MACE (Major Adverse Cardiovascular Events). Parmi ces événements il est retrouvé : la resténose, la thrombose et le décès.

Complications à moyen et long terme

⇒ Resténose

La resténose est la principale complication cardiaque qui survient suite à l'angioplastie.

Il n'y a pas actuellement de consensus sur la définition de la resténose. Néanmoins, la plus employée dans la littérature internationale correspond à l'objectivation, par le biais d'un contrôle angiographique, de la présence d'une sténose supérieure à 50% du calibre artériel au niveau du site précédemment traité avec succès (100). Cette définition a été également adoptée par le National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (101).

En 2016, le Docteur Lee (102) formulait une définition plus récente de la resténose :

« La resténose clinique est définie comme une sténose dont le diamètre est supérieur à 50% ainsi que l'un des éléments suivants :

- Récidive de resténose dans le passé,
- Signes objectifs d'ischémie (ECG),
- Fraction du flux de réserve < 0.8 ,
- Surface luminale faible ($< 4 \text{ mm}^2$) aux UltraSons IntraVasculaire (IVUS),
- Resténose avec réduction de la lumière de plus de 70% même sans symptômes cliniques ».

La resténose apparaît habituellement dans les six mois qui suivent la procédure (103) (104).

On différencie la resténose clinique (objectivée par les Target Lesion Revascularization (TLR) et Target Vessel Revascularization (TVR)) de la resténose angiographique (objectivée par la diminution de la lumière de l'artère) car tous les patients qui subissent une réduction du diamètre artériel au niveau de l'endoprothèse coronaire ne sont pas symptomatiques. En effet seulement la moitié des resténoses angiographiques se traduisent par un impact clinique.

Une TLR est définie comme toute intervention percutanée répétée au niveau de la lésion précédemment traitée par angioplastie (105).

Une TVR est définie comme toute intervention percutanée répétée au niveau du vaisseau précédemment traité par angioplastie (21).

De nombreuses études (81) (103) (106) utilisent les TLR et/ou les TVR pour objectiver la resténose car elle constitue un prérequis aux TLR et TVR. Ces études obtiennent alors un taux global de complications induites par les sténoses.

La présence d'un corps étranger, comme une endoprothèse coronaire, dans la circulation induit une réaction physiologique. Durant les premiers mois, il existe deux mécanismes qui peuvent induire une resténose :

- Dans les jours qui suivent l'angioplastie, les plaquettes peuvent s'agréger au niveau des mailles de l'endoprothèse coronaire qui ne sont pas encore endothélialisées. Cette agrégation peut conduire à la formation d'un thrombus qui sera responsable du développement de la resténose.
- Plus tardivement, la libération de facteurs de croissance peut induire une réponse excessive au niveau intimal avec hyperplasie de cellules musculaires lisses et de matrice extra cellulaire qui provoquent un développement néo-intimal au sein de la zone traitée. En cas de prolifération néo-intimale importante, la lumière du vaisseau se réduit et peut causer une diminution du flux sanguin (107).

Parallèlement, l'angioplastie provoque des lésions au niveau de l'adventice, entraînant la prolifération et la migration de cellules musculaires lisses qui vont former une néo-adventice responsable du remodelage constrictif de l'artère (108). La réduction de diamètre de la lumière du vaisseau associée au remodelage constrictif de l'artère peut entraîner une crise d'angor ou un SCA.

Profils de risque de resténose

La HAS a défini deux profils de patients concernant leur risque de resténose (93):

-les patients dits à haut risque de resténose (au moins un des facteurs suivants)

- Patient diabétique,
- Lésion de longueur supérieure à 15 mm,
- Diamètre du vaisseau atteint inférieur à 3 mm.

-les patients dits à faible risque de resténose (aucun des facteurs sus-cités).

La resténose peut être réduite par les endoprothèses coronaires actives chez l'ensemble des patients (haut risque et bas risque) (107). Ce bénéfice est cependant plus marqué chez les patients à haut risque de resténose (comportant des facteurs de risques de resténose). Chez les patients à faible risque de resténose le bénéfice est toujours présent mais le nombre de patients à traiter pour éviter une resténose est beaucoup plus élevé. L'utilisation des endoprothèses coronaires actives, en regard du coût important qu'elles représentent et du rapport bénéfice/risque, est donc théoriquement recommandée aux patients à haut risque de resténose.

⇒ Thrombose

Le mécanisme de la thrombose débute par la libération du facteur tissulaire dans le sang suite à une érosion ou rupture de plaque. Cela entraîne l'activation des plaquettes au niveau de la rupture de plaque. Les plaquettes s'agrègent entre elles grâce au fibrinogène pour former des « ponts plaquettaires » provoquant la formation d'amas. L'agrégat plaquettaire formé active la coagulation engendrant la formation de fibrine qui va stabiliser l'ensemble et permettre sa croissance. Le caillot formé peut obstruer le passage du sang et provoquer un infarctus.

Le risque de thrombose perdure tant que l'endoprothèse coronaire n'est pas complètement endothélialisée par l'artère car il demeure une inflammation issue du contact entre l'endoprothèse coronaire et le sang. Ce délai s'étend à trois mois pour les endoprothèses coronaires inactives et jusqu'à un an pour certaines endoprothèses coronaires actives.

⇒ Réhospitalisation

Le critère réhospitalisation est un indicateur qualitatif et économique essentiel car, outre les problèmes de santé du patient, il est générateur de coûts élevés pour l'hôpital et la société.

La réhospitalisation et/ou une reprise d'angioplastie sont pénalisantes car elles entraînent un surcoût important :

- GHS,
- Traitement antiagrégant plaquettaire prolongé,
- Examens médicaux,
- Urgences,
- Transport en ambulance.

⇒ Décès.

6) De nouveaux horizons : endoprothèses coronaires résorbables, FFR et athérectomie rotationnelle

Les endoprothèses coronaires biorésorbables : un nouveau cap ?

Depuis 2010, une génération de stents actifs biodégradables et biocompatibles est disponible sur le marché. Ces endoprothèses coronaires permettent théoriquement de combiner les avantages des endoprothèses coronaires classiques (peu de resténose, pas de complications intinales), tout en évitant leurs complications tardives (thrombose, néoathérosclérose, AAP au long court). Les premières études (109) montrent une dégradation complète à deux ans, protégeant ainsi le patient de resténose tardive. Malgré ces premiers résultats encourageants sur des patients comportant des lésions simples, des études randomisées à large échelle devront être nécessaires sur des lésions plus complexes. Les résultats des études actuelles ne permettent pas de montrer une supériorité des endoprothèses biorésorbables sur les endoprothèses actives.

Apport de la Fractional Flow Reserve (FFR) ou Fraction du Flux de Réserve

Chez des patients possédant une atteinte sévère du réseau coronarien, il peut être compliqué de différencier les lésions qui sont silencieuses et quelles sont celles qui ont un réel impact clinique. Ceci est d'autant plus compliqué lorsque les lésions sont angiographiquement qualifiées d'intermédiaires (sténose de 40 à 70%) (110).

La FFR est une technique simple qui peut aider les cardiologues interventionnels à prendre la meilleure décision en permettant d'évaluer le retentissement hémodynamique d'une sténose.

La FFR consiste à évaluer la pression proximale (Pp) et la pression distale (Pd) de la lésion après dilatation maximale par l'adénosine pour supprimer les résistances du système. Le rapport Pd/Pp permet d'obtenir l'impact hémodynamique de la sténose. Une sténose ayant un ratio > 0.8 est considérée comme fonctionnellement non significative. En revanche, un ratio inférieur à 0.8 est signe d'un retentissement significatif (111).

L'étude DEFER (112) et l'étude FAME2 (113) ont permis de montrer l'excellent pronostic (moins de 1% de décès par an) des patients dont la FFR était supérieure à 0,75 et qui n'avait pas subi d'angioplastie (traitement médical seul) malgré des sténoses intermédiaires. Il a été

conclu de ces études que les patients dont la FFR était supérieure à 0.75 ne devaient pas subir d'angioplastie.

Dès 2010, la FFR est apparue dans les recommandations européennes de l'ESC et de l'European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) avec un niveau de recommandation de classe I (114) mais ce n'est que depuis le 12 novembre 2015 que la FFR est inclus dans un GHS majoré. Cette prise en charge permet sa démocratisation en France alors qu'elle est en passe de devenir un élément décisif avant l'utilisation des endoprothèses coronaires.

Athérectomie rotationnelle

Le concept d'athérectomie rotationnelle existe depuis plusieurs dizaines d'années. Son utilisation reste rare car limitée, mais d'une aide précieuse pour les lésions extrêmement calcifiées ou lorsque les lésions sont infranchissables ou qu'elles ne peuvent être dilatées par le ballon. Cela va permettre de préparer la lésion afin de pouvoir effectuer l'angioplastie.

L'athérectomie rotationnelle consiste à utiliser une fraise en rotation à très haute vitesse autour d'un axe (deux cent mille tours par minute). La fraise est recouverte de particules de diamant qui permettent de réduire les plaques, y compris les plus calcifiées, en micro particules de diamètre inférieur à cinq microns qui seront absorbés par le système réticulo-endothélial.

Les propriétés élastiques de la paroi saine garantissent sa protection contre la fraise, contrairement au tissu constituant la plaque va être réduite par abrasion, comme montré sur la figure 5.

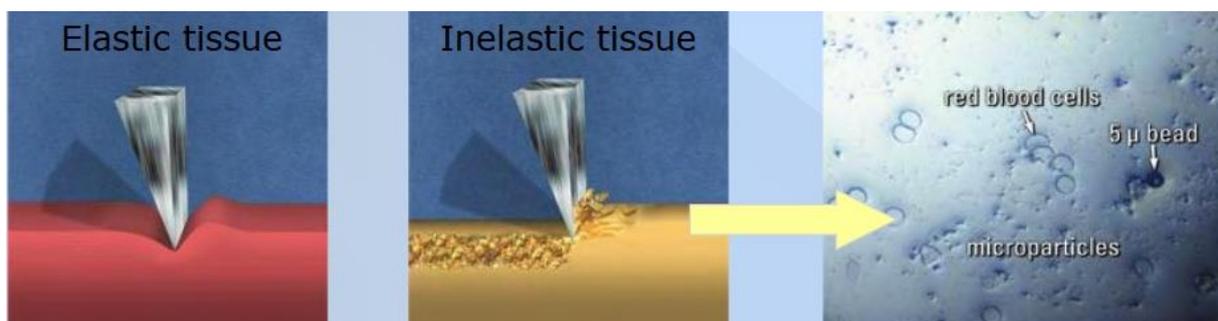


Figure 5 : Schéma des interactions entre la fraise et les différents types de tissus (115)

L'athérectomie rotationnelle fait partie des recommandations de l'AHA (116) pour les lésions fibreuses ou très calcifiées mais n'est pas encore inclus dans un GHS.

III) Présentation de l'étude au CHA

A) Contexte

Le Centre Hospitalier Général Notre Dame de la Miséricorde d'Ajaccio est le principal établissement de santé de Corse du sud (2A). Situé dans le centre d'Ajaccio, cet hôpital polyvalent comporte 265 lits de MCO (119 en Médecine, 96 en Chirurgie et 50 en Gynéco-Obstétrique) ainsi que 64 lits de moyen séjour et 210 lits de long séjour. Le CHA comporte également un service dédié aux urgences, un service de réanimation ainsi qu'un service de médecine hyperbare.

Le service de cardiologie du CHA possède une salle d'angiocoronarographie qui a permis la pose de plus d'un millier d'endoprothèses coronaires chez plus de 450 patients durant l'année 2015 (2,3 endoprothèses coronaires par patient en moyenne). En se référant à l'étude du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) (11), publiée en juin 2016, l'établissement se situe dans la moyenne haute en ce qui concerne le nombre d'endoprothèses coronaires posées par patient sur le territoire français ($1,5 \pm 0,8$ endoprothèses coronaires par patient en France). Cette étude fait figure de référence sur l'usage des endoprothèses coronaires car elle regroupe de manière exhaustive les pratiques de pose sur l'ensemble du territoire français.

Circuit des endoprothèses coronaires au CHA :

Le service d'angiocoronarographie possède l'ensemble des endoprothèses coronaires sous forme de dépôt au sein de la salle de cathéterisme. A la fin de l'angioplastie, le médecin rédige le compte rendu dans le logiciel dossier patient DX Care®. Il réalise en parallèle une ordonnance nominative manuscrite qui permet de tracer a posteriori, pour chaque modèle d'endoprothèse coronaire, les unités posées ainsi que les échecs de pose. L'ordonnance manuscrite comprend d'une part des données sur le patient par le biais d'une étiquette d'hospitalisation et d'autre part des caractéristiques sur le(s) endoprothèse(s) coronaire(s) utilisée(s) (nombre d'endoprothèses coronaires, indication, nom du fabricant, service utilisateur, date de délivrance, dimensions et numéro de lot). Les ordonnances sont ensuite transmises à la pharmacie pour validation par un pharmacien ou un interne, puis les commandes

sont lancées pour régulariser le dépôt. Le pharmacien ou l'interne effectue ensuite la traçabilité sanitaire légale en utilisant un fichier Microsoft Excel® qui trace, mois par mois, l'ensemble des poses d'endoprothèses coronaires.

Lors de la réception de la commande, les endoprothèses coronaires sont tracées à la pharmacie comme réceptionnées puis sont envoyées dans la salle d'angiocoronarographie pour renouveler le dépôt initial.

Au regard de l'importance :

- du respect du nombre d'endoprothèses coronaires par patient prises en charge par la LPPR,
- du respect des indications LPPR, nécessaire pour le CBU,
- de renforcer la sécurité du circuit et de l'utilisation des endoprothèses coronaires vu leurs complications potentielles,

la pharmacie a souhaité faire un état des lieux des pratiques de pose des endoprothèses coronaires.

B) Etude au Centre d'Hospitalier d'Ajaccio

1) Objectifs de l'étude

Une étude a été réalisée au sein du service d'angiocoronarographie du centre hospitalier d'Ajaccio.

L'étude a un double objectif.

Le premier objectif est d'évaluer le respect de la LPPR concernant d'une part le nombre d'endoprothèses coronaires implantées sur chaque patient et d'autre part leurs indications.

Le second objectif est d'établir les différences de profil entre les patients qui ont bénéficié d'une pose d'endoprothèses coronaires dans le cadre d'une indication LPPR et ceux dont la pose a été effectuée hors du champ des indications LPPR, puis de comparer l'incidence des complications entre les deux groupes au CHA.

2) Matériels et méthode

a) Type d'étude

L'étude réalisée est une étude observationnelle, transversale, monocentrique, ouverte, en groupes parallèles. Elle est issue de l'analyse rétrospective des bases de données de la pharmacie et du service de cardiologie du CHA.

b) Source de données

Les données sont issues d'une part des prescriptions nominatives (format papier) des endoprothèses coronaires du service d'angiocoronarographie qui sont conservées à la pharmacie après avoir été tracées et facturées selon la réglementation en vigueur (117).

D'autre part, les comptes rendus des angiocoronarographies et des angioplasties ainsi que les dossiers patients présents sur le logiciel de prescription DX Care® ont été utilisés pour compléter les données. Ces comptes rendus comportent :

- une partie concernant le patient (identification du patient, les antécédents et les facteurs de risque cardiovasculaires)
- une partie sur l'implantation effectuée (date de pose, nom du médecin, indication, endoprothèses coronaires utilisées, déroulement de la procédure avec les éventuelles complications et les conclusions de l'intervention).

L'analyse du dossier patient a permis de suivre les réhospitalisations engendrées par les éventuelles complications de l'angioplastie.

c) Population de l'étude : critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients ayant bénéficié d'une angioplastie avec la pose d'au moins une endoprothèse coronaire dans le service d'angiocoronarographie du CHA entre le 1^{er} juillet 2015 et le 31 décembre 2015 ont été inclus dans l'étude. Le suivi de ces patients a ensuite été réalisé jusqu'au 15 octobre 2016.

Seuls les patients ayant été pris en charge par un des cinq cardiologues titulaires ont été inclus dans l'étude pour constituer la population initiale. Les patients pris en charge par les cardiologues intérimaires n'ont ainsi pas été inclus dans la population initiale.

Population initiale : 240 patients

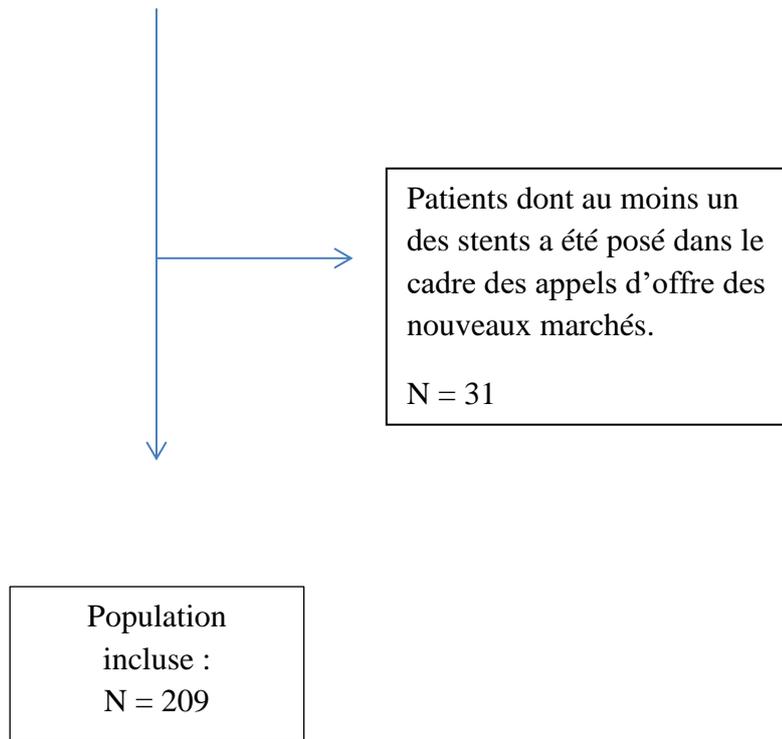


Figure 6 : Population incluse dans l'étude

La population initiale était égale à 240 patients.

Dans le cadre des appels d'offre pour le renouvellement des marchés des dispositifs médicaux, des essais sur de nouvelles gammes d'endoprothèses coronaires ont été réalisés. Ces endoprothèses n'étant pas référencées au sein de l'établissement, le suivi de ces patients n'a pu être effectué. Ainsi, les patients ayant bénéficié des endoprothèses coronaires en essai ont été exclus de l'étude.

Au final, 209 patients ont pu être inclus dans l'étude pour un total de 479 endoprothèses coronaires implantées.

Dans la population incluse, nous avons la possibilité de former des groupes soit en fonction du respect des indications, soit en fonction du nombre d'endoprothèses coronaires par patient. Nous avons décidé de les constituer en fonction du respect des indications en raison des résultats divergents rencontrés dans la littérature. De plus, il a déjà été prouvé a de nombreuses reprises

que la multiplication des endoprothèses coronaires avait un impact sur les complications et une telle analyse n'aurait eu que peu d'intérêt.

Ainsi, l'étude évaluera en premier lieu le respect concernant le nombre d'endoprothèses coronaires par patient. Dans un second temps, l'étude du respect des indications permettra de constituer les deux groupes pour évaluer par la suite les différences de profil.

La constitution des deux groupes est effectuée de la manière suivante :

- Le groupe A correspondra aux patients dont au moins une des endoprothèses coronaires posées n'est pas conforme aux indications retenues dans la LPPR.
- Le groupe B correspondra aux patients dont l'ensemble des endoprothèses coronaires posées est conforme aux indications retenues dans la LPPR.

d) Facteurs de risques

Les différents facteurs de risques étudiés sont :

- Le tabac
- HTA
- L'hypercholestérolémie
- Le diabète

Les patients tabagiques correspondent à ceux qui consommaient régulièrement du tabac au moment de la survenue de l'accident. Les anciens patients tabagiques qui étaient sevrés au moment de l'accident n'ont pas été considérés comme consommateur de tabac. Cette information a été relevée lors de l'interrogatoire par le médecin et renseigné dans le dossier patient informatisé.

L'HTA est définie par une tension artérielle systolique supérieure à 140 mm de mercure ou une tension artérielle diastolique supérieure à 90 mm de mercure. Ces mesures doivent avoir été constatées en cabinet médical lors de trois consultations en 3 à 6 mois (118). Les patients dont

l'ordonnance habituelle faisait état d'une ou plusieurs molécules anti hypertensives ont été considérés comme atteints d'hypertension.

L'hypercholestérolémie se définit par une concentration en LDL-cholestérol supérieure à 1.6g/L (119). Pour détecter les patients souffrant d'hypercholestérolémie, il a été pris en compte l'ensemble des patients dont l'ordonnance habituelle indiquait la prise d'hypocholestérolémiant (fibrate, statine, ezetimibe).

Le diabète a été comptabilisé au sein de la population étudiée qu'il soit de type I ou II. Pour ce faire, il a été relevé sur l'ordonnance la présence soit d'insuline, soit d'anti diabétiques oraux.

e) Motifs d'hospitalisation

Il existe deux motifs d'hospitalisation d'un patient :

Hospitalisation en urgence : L'hospitalisation en urgence a été définie soit par l'apparition d'un SCA soit par l'objectivation d'une douleur thoracique ou d'un dosage de troponine élevé ayant motivé une visite au service des Urgences suivi d'une hospitalisation en cardiologie.

Hospitalisation programmée : L'hospitalisation programmée correspond à toute visite dans le service de cardiologie effectuée sur rendez-vous.

f) Endoprothèses coronaires étudiées

Le CHA s'est doté de quatre gammes d'endoprothèses coronaires actives et d'une gamme d'endoprothèses inactives qui sont détaillées dans le tableau 6.

Laboratoire	Endoprothèse coronaire	Type
BIOTRONIK	Pro-Kinetic®	Inactif
BOSTON	Promus Premier®	Actif
TERUMO	Nobori® ou Ultimaster®	Actif
MEDTRONIK	Resolute Integrity®	Actif
ABBOTT VASCULAR	Xience Xpeditio®	Actif

Tableau 6 : Endoprothèses coronaires référencées au CHA

Choix des endoprothèses coronaires au CHA

Le choix d'une gamme d'endoprothèse coronaire lors de l'angioplastie se fait d'une part sur les caractéristiques du patient et de la lésion, et d'autre part sur des critères économiques en fonction des marchés conclus avec les laboratoires pharmaceutiques.

Au cours de l'année 2015, le laboratoire Terumo a mis sur le marché une nouvelle endoprothèse coronaire active (Ultimaster®). L'avantage de cette endoprothèse coronaire est la présence de la substance active (sirolimus) uniquement sur sa face abluminale. Ainsi, la substance active n'est pas en contact avec le sang mais seulement présente au niveau des zones de contact de l'endoprothèse coronaire avec la paroi. Cela évite donc les effets immunosuppresseurs systémiques du sirolimus. De plus, l'endoprothèse coronaire Ultimaster® possède l'avantage de voir le sirolimus se résorber dans les 3 à 4 mois (120) (versus 6 à 9 mois pour Nobori® (121)), permettant de limiter la bithérapie antiplaquettaire à 3 mois (122).

Le CHA a donc fait remplacer en cours d'année l'endoprothèse Nobori® qui était utilisé jusque-là par l'Ultimaster®.

Concernant les autres gammes d'endoprothèses coronaires, Resolute integrity® utilise le zotarolimus alors que le Xience Xpedition® et le Promus Premier® utilise l'évérolimus. Pour ces trois endoprothèses coronaires, la substance active est présente sur toute la surface de l'endoprothèse coronaire, y compris la face luminale entraînant une possible dissémination des immunosuppresseurs dans le système artériel.

Promus Premier®, à base de Platine/Chrome, possède une force radiale plus importante que les alliages à base de cobalt (Cobalt/nickel/chrome dans Resolute Integrity® et Cobalt/chrome dans Xience Xpedition®) (123). Promus Premier® possède également une meilleure conforméabilité que le Xience Xpedition® (124) mais moins bonne que le Resolute Integrity®. Resolute Integrity® possède des mailles d'une épaisseur supérieure aux deux autres (91 microns contre 81 microns pour Xience Xpedition® et 81 à 86 microns selon les modèles pour Promus Premier®), ce qui retarde le temps d'endothélialisation et donc le risque de resténose. En fonction des situations, le cardiologue peut donc sélectionner l'endoprothèse coronaire qui représente le meilleur choix vis-à-vis de la lésion à traiter.

Les endoprothèses coronaires des laboratoires Terumo (Nobori® et Ultimaster®), Medtronic (Resolute Integrity®), BOSTON (Promus Premier®) et Abbott Vascular (Xience Xpedition®) ont été testées lors des essais dans le cadre des appels d'offres. Après avis des cardiologues interventionnels et de la pharmacie, ils ont été mis en dépôt dans le service de cardiologie.

Biotronik constitue le laboratoire retenu lors des appels d'offres pour fournir les endoprothèses coronaires inactives (Pro-Kinetic®). Un seul laboratoire a été retenu en raison de l'utilisation minoritaire de ce type d'endoprothèse coronaire.

Pour l'ensemble des endoprothèses coronaires actives et inactives, seules les indications étant répertoriées sur la LPPR ont été considérées comme conformes aux recommandations officielles.

g) Complications

Les trois complications étudiées sont la resténose, la réhospitalisation ou le décès du patient.

La resténose est définie comme l'objectivation, par le biais d'un contrôle angiographique, de la présence d'une sténose supérieure à 50% du calibre artériel au niveau du site précédemment traité avec succès (100).

La réhospitalisation est définie comme une hospitalisation non programmée en lien avec la précédente angioplastie. Le motif d'hospitalisation aux urgences doit faire état de douleurs évocatrices d'un SCA.

Le critère décès représente tout décès quelle qu'en soit l'origine.

3) Résultats et discussions

a) Taille et caractéristiques de l'échantillon initial

La population étudiée était constituée de 209 patients dont l'âge moyen s'élevait à 69 ans avec un âge minimum de 41 ans et un âge maximal de 100 ans (âge médian = 70 ans).

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (76%) avec un sexe ratio de 3,2.

Caractéristiques de la population

Nombre d'endoprothèses coronaires implantées	479
Nombre de patients	209
Age moyen	69,3 ans
Sexe ratio (H/F)	3,2

Tableau 7 : Caractéristiques de la population étudiée

b) Evaluation du respect des recommandations concernant le nombre d'endoprothèses coronaires implantées

Il est pris en charge uniquement une endoprothèse coronaire active par patient, sauf en cas de dissection occlusive aigüe ou de lésions pluritronculaires. Dans ces deux situations, la prise en charge peut atteindre trois unités par patient.

Il n'a pas été possible d'étudier la pertinence de l'implantation d'endoprothèses coronaires entre une et trois unités en raison de l'absence de mention systématique d'une éventuelle dissection occlusive aigüe ou de lésions pluritronculaires (recommandations CNEDiMTS et LPPR).

Par contre, nous avons tout de même pu analyser les patients pour lesquels il a été implanté plus de trois endoprothèses coronaires. Cette situation ne devrait théoriquement jamais arriver d'après la LPPR.

Une seule endoprothèse coronaire a été implantée chez 86 patients (41%), 2 endoprothèses coronaires ont été implantées chez 56 patients (27%) et 3 endoprothèses coronaires ont été implantées chez 28 patients (13%).

Enfin, chez 39 patients (19%) au moins 4 endoprothèses coronaires ont été implantées :

- 19 patients (9%) ont reçu 4 endoprothèses coronaires,
- 9 patients (4%) ont reçu 5 endoprothèses coronaires,
- 6 patients (3%) ont reçu 6 endoprothèses coronaires,
- 5 patients (2%) ont reçu 7 endoprothèses coronaires ou plus.

Nombre d'endoprothèses coronaires par patient	Proportion de patient
1	86 (41%)
2	56 (27%)
3	28 (13%)
+ de 3	39 (19%)
4	19 (9%)
5	9 (4%)
6	6 (3%)
7	5 (2%)

Tableau 8 : Nombre d'endoprothèses coronaires par patient

Les patients ayant bénéficié d'un nombre d'endoprothèses coronaires supérieur à trois étaient des patients atteints de lésions bitronculaires dans 67% des cas et tritronculaires dans 28% des cas. Enfin, seuls 5% des patients possédaient des lésions monotronculaires et n'ont reçu que quatre endoprothèses coronaires.

Ces patients possédaient des lésions qui ont pu être traitées lors d'une seule intervention dans 33% des cas mais qui ont exigé une deuxième intervention dans 67% des cas en raison de la durée de la première procédure et de la quantité d'iode utilisée. Ceci confirme l'atteinte complexe de la majorité des patients.

Nombre d'endoprothèses coronaires implantées	Type de lésions			Nombre d'interventions nécessaires	
	Monotronculaires	Bitronculaires	Tritronculaires	1	2
4	2 (11%)	13 (68%)	4 (21%)	10 (53%)	9 (47%)
5		9 (100%)		2 (22%)	7 (78%)
6		2 (33%)	4 (66%)	1 (17%)	5 (83%)
7		2 (40%)	3 (60%)		5 (100%)
Total 39 patients	2 (5%)	26 (67%)	11 (28%)	13 (33%)	26 (67%)

Tableau 9 : Types de lésions et nombre d'interventions selon le nombre d'endoprothèses coronaires implantées

Dans les dossiers faisant état de lésions tritronculaires, une discussion systématique avec le médecin traitant, la famille et le patient, était mentionnée concernant le projet thérapeutique à envisager pour le patient (hors revascularisation en urgence). Cette discussion incluait la possibilité de revascularisation par pontage coronaire. La justification majeure de préférer l'angioplastie au pontage chez ces patients étaient une préférence du patient ou la présence de lésions distales qui rendaient compliquer un pontage.

Le profil de ces patients, tel qu'il est décrit dans les dossiers cliniques, décrivait des lésions souvent longues, tortueuses avec une atteinte multiple des différents secteurs des artères coronaires, demandant parfois un traitement en plusieurs temps. Ces atteintes ne sont que rarement compatibles avec un traitement répondant au maximum de trois endoprothèses coronaires indiqué par la LPPR. En effet, certaines atteintes pluritronculaires possèdent parfois

plusieurs lésions au sein de la même artère, ce qui nécessite de multiplier le nombre d'endoprothèses coronaires si l'on veut effectuer un traitement complet.

Bien que la LPPR ne prévoit pas de prendre en charge plus de trois unités par patient, certaines situations cliniques nécessitent tout de même un nombre supérieur d'endoprothèses coronaires. Dans la littérature, l'essai Prague (125) a conclu qu'il n'y avait pas de bénéfices à traiter toutes les lésions coronaires qui ne sont pas responsables de l'infarctus. Cet essai a tout de même été critiqué en raison de la sélection des patients possédant une atteinte coronaire relativement faible. Ces résultats doivent cependant être nuancés. En effet, les études PRAMI, CvLPRIT et DANAMI3-PRIMULTI, qui comportaient des patients dont l'atteinte coronaire était plus sévère, ont démontré le bénéfice d'un traitement complet des lésions, y compris celles qui ne sont pas en lien avec l'infarctus (126).

Même si l'intérêt de la revascularisation complète fait encore débat, il semble clair que la multiplication des endoprothèses coronaires conditionne, en partie, le risque de resténose. En 2013, une étude coréenne a démontré qu'au-delà de trois endoprothèses coronaires, le risque de resténose augmentait avec le nombre et la longueur des endoprothèses coronaires implantées (127).

Dans ce cadre, l'apport de la FFR semble donc indispensable d'une part pour déterminer quelles sont les lésions à traiter afin d'optimiser la prise en charge par angioplastie et le rapport bénéfice/risque du patient sur le long terme, et d'autre part afin de satisfaire aux exigences de figurant dans la LPPR.

Quoi qu'il en soit, il semble important de réévaluer les limitations de remboursement instaurées par la LPPR afin de prendre en considération les patients atteints de lésions complexes et l'évolution des pratiques et des technologies.

c) Evaluation du respect des indications LPPR

Les 209 patients inclus dans l'étude ont reçu un total de 479 endoprothèses coronaires dont 62 (12.9%) ne correspondaient pas à une indication LPPR. Deux groupes ont ainsi pu être constitués :

Groupe A (38 patients soit 18%)

- Parmi ces patients, la pose d'au moins une endoprothèse coronaire n'avait pas d'indication conforme à la LPPR.

Dans ce groupe, un total de 87 endoprothèses coronaires ont été implantées. 62 d'entre elles n'avaient pas une indication conforme à la LPPR.

Groupe B (171 patients soit 82%)

- 392 endoprothèses coronaires ont été implantées chez 171 patients, pour lesquelles les indications correspondaient à celles de la LPPR.

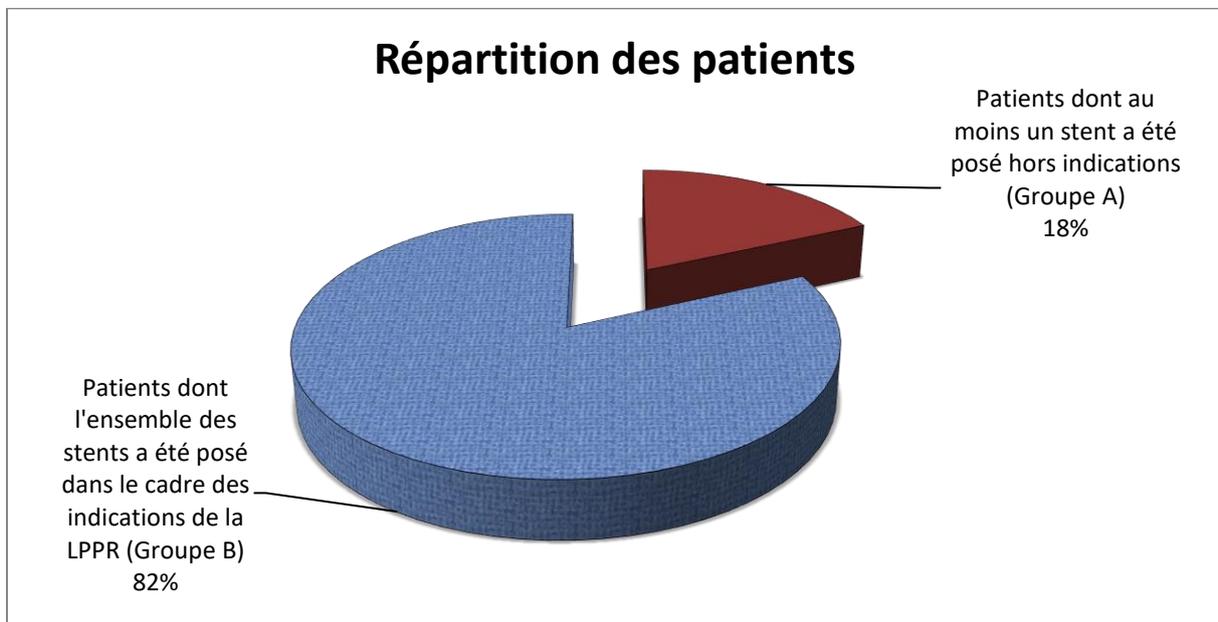


Figure 7 : Répartition des patients dans les deux groupes

Au moment de l'analyse rétrospective des ordonnances de 2015, aucune justification médicale n'a été retrouvée lors de l'utilisation d'endoprothèses coronaires hors indications. Il a donc été impossible de travailler sur des causes redondantes d'utilisation hors indications.

Au total, la pose d'endoprothèses coronaires hors indications concernait 18% de patients de la cohorte et 12.9% des endoprothèses coronaires totales posées. Des résultats comparables ont été publiés par les hôpitaux universitaires de Strasbourg en 2014 dans laquelle les endoprothèses coronaires actives étaient posées dans 87% des cas dans le respect des indications LPPR (128), soit 13% de non-conformité.

L'utilisation hors indications n'est pas prohibée, particulièrement dans le domaine des endoprothèses coronaires, dans lequel les indications de la LPPR sont beaucoup plus restrictives que celles rencontrées dans la littérature. En revanche, dans le cadre du CBU, à défaut de pouvoir diminuer l'utilisation hors indications des endoprothèses coronaires, une amélioration peut et doit être apportée afin de pouvoir justifier toute prescription qui ne correspond pas aux indications figurant sur la LPPR.

Dans l'optique d'améliorer nos pratiques, la pharmacie a renforcé sa vigilance concernant l'usage hors indications et a mis en place un renvoi systématique au service de cardiologie toute prescription mentionnant une indication ne figurant pas dans la LPPR et qui n'est pas justifiée. De plus, des discussions avec les cardiologues ont été engagées afin de leur rappeler l'intérêt vital de respecter les indications et, le cas échéant, pouvoir fournir les justificatifs. En effet, en cas de non remboursement d'endoprothèses coronaires, cela pourrait avoir un impact économique extrêmement important sur les budgets de la pharmacie (de l'ordre de plusieurs dizaines de milliers d'euros par an) ainsi qu'une potentielle diminution de la prise en charge des produits hors GHS.

La différence importante de population des deux groupes (38 vs 171 patients) n'a pas permis de prouver les résultats qui suivent par le biais de tests statistiques en raison d'un manque de puissance statistique. Ainsi, les résultats correspondront à une observation obtenue des conséquences de nos pratiques au sein du CHA.

d) Profil des deux groupes

Critères démographiques

La cohorte de patients comportaient 76% d'hommes pour 24% de femmes, ce qui est parfaitement représentatif du sexe ratio habituellement observé en France dans cette population de patients (11).

D'autre part, le pourcentage d'hommes est légèrement plus élevé dans le groupe de pose hors indications par rapport au groupe de pose dans le cadre des indications de la LPPR (82% dans le groupe A vs 74% dans le groupe B).

	Tous les patients (N= 209)	Patients Groupe A (N = 38)	Patients Groupe B (N = 171)
Homme	158 (76%)	31 (82%)	127 (74%)
Femme	51 (24%)	7 (18%)	44 (26%)
Age moyen (ans)	69.3	67.6	69.7

Tableau 10 : Critères démographiques des deux groupes

Bien que l'âge moyen semble ne pas différer entre les deux groupes (67 ans dans le groupe A vs 69 ans dans le groupe B), l'étude de l'âge des sous-groupes permet d'affiner cette analyse.

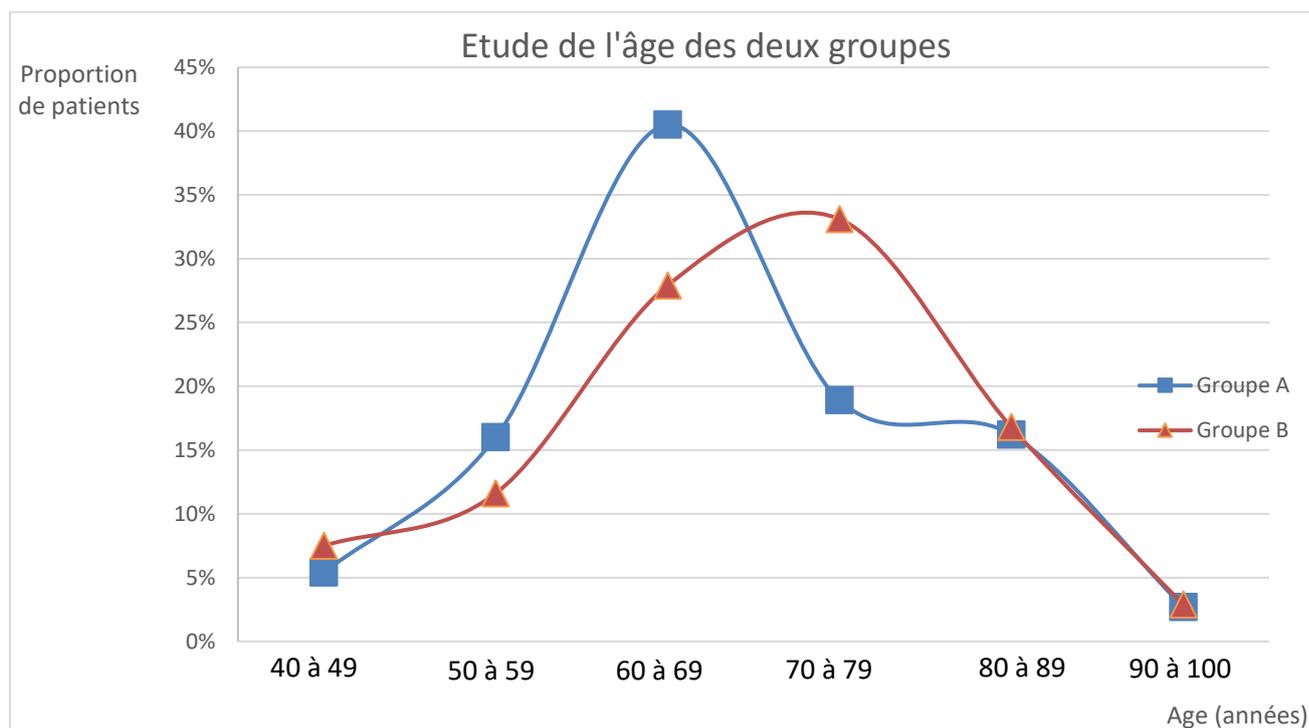


Figure 8 : Répartition de l'âge des patients dans les deux groupes

Les patients du groupe A sont majoritairement représentés dans la catégorie d'âge de 60 à 69 ans (40.5%) alors que les patients du groupe B sont plus présents dans la catégorie d'âge de 70 et 79 ans (33.1%).

Ainsi, il semble, que les patients qui bénéficient d'une pose d'endoprothèses coronaires hors indications possèdent globalement un âge légèrement moins avancé. La tendance qui se dégage serait donc une limitation de la pose d'endoprothèses coronaires hors indications chez les patients dont l'âge dépasse 70 ans, au profit des personnes plus jeunes.

Ceci peut s'expliquer par le fait que, chez les patients les plus âgés, il n'est pas forcément souhaitable de traiter l'ensemble des lésions visibles à l'angiocoronarographie, notamment lorsqu'elles sont trop complexes. En effet, en raison d'une espérance de vie plus faible et de comorbidités souvent importantes, le rapport bénéfice/risque n'est parfois pas en faveur d'une angioplastie chez la personne âgée lorsque les lésions n'ont pas de retentissement clinique.

Facteurs de risques

Quatre facteurs de risque des maladies cardiovasculaires ont été étudiés dans les deux groupes : tabac, hypercholestérolémie, hypertension artérielle et diabète.

Nombre de facteurs de risque	Groupe A	Groupe B
0	11 %	16 %
1	35 %	26 %
2	27 %	36 %
3	19 %	18 %
4	8 %	4 %
>1	89 %	84 %

Tableau 11 : Etude du nombre de facteurs de risques dans les deux groupes

Pour l'ensemble des patients de notre étude, il a été constaté une forte représentation des facteurs de risques parmi les deux groupes. En effet, respectivement 89% et 84% des patients dans les groupes A et B possèdent au moins un facteur de risque. Par conséquent, 11% de

patients pour le groupe A et 16% pour le groupe B ne possèdent pas de comorbidités prédisposant aux maladies cardiovasculaires.

Les proportions de patients possédant un, deux ou trois facteurs de risques semblent s'équilibrer au sein des deux groupes même s'il est noté une tendance à avoir plus de patients atteints par les quatre facteurs de risques dans le groupe A (8% vs 4% dans le groupe B).

Les résultats de cette première analyse (tableau 11) doivent être cependant nuancés car peu de patients diabétiques sont présents dans le groupe A. En effet, le diabète est l'une des indications de la pose des endoprothèses coronaires actives vu qu'il prédispose les patients à la resténose. Les patients diabétiques sont donc presque exclusivement présents dans le groupe B et les résultats en l'état ne sont pas comparables. L'étude des facteurs de risques a donc été effectuée en excluant des résultats le critère « diabète » afin de ne conserver que des critères comparables dans les deux groupes.

Nombre de facteurs de risques hors diabète	Groupe A	Groupe B
0	11 %	23 %
1	38 %	30 %
2	27 %	38 %
3	24 %	9 %
>1	89 %	77 %

Tableau 12 : Etude du nombre de facteurs de risques hors diabète dans les deux groupes

Cette seconde analyse (tableau 12) permet d'affiner les résultats en mettant en évidence une proportion moindre de patients n'ayant aucun facteur de risque dans le groupe A par rapport au groupe B (11% vs 23%).

Même si les proportions de patients atteints par un ou deux facteurs de risques ne semblent pas réellement diverger entre les deux groupes (38% vs 30% des patients possèdent un facteur de risque et 27% vs 38% des patients possèdent deux facteurs de risque), il semble y avoir une

proportion de patients atteint par trois facteurs de risques bien plus importante dans le groupe A que dans le groupe B (24% vs 9%).

Facteur de risque	Groupe A (N= 38)	Groupe B (N=171)	Moyenne nationale
Tabac	17 (46%)	60 (35%)	10%
Hypertension artérielle	25 (66%)	96 (56%)	70%
Hypercholestérolémie	19 (50%)	74 (44%)	53%
Diabète	7 (18%)	53 (31%)	27,5%

Tableau 13 : Répartition des facteurs de risques au sein des deux groupes

46% des patients du groupe A sont tabagiques alors qu'ils ne sont que 35% dans le groupe B. L'étude du SNIIRAM fait état d'une intoxication tabagique d'environ 10% des patients subissant une angioplastie. La différence entre nos résultats et ceux du SNIIRAM peuvent s'expliquer par le fait que seuls les patients ayant acheté des substituts nicotiques ont pu être comptabilisés comme fumeurs dans l'étude SNIIRAM alors que l'interrogatoire direct utilisé dans l'étude effectuée au CHA a permis de détecter un plus grand nombre de fumeurs. Ainsi les résultats du SNIIRAM sont largement sous-estimés par rapport à la réalité car seule une minorité de fumeurs utilise des substituts nicotiques.

Concernant l'HTA, 66% des patients sont concernés dans le groupe A contre 56% dans le groupe B. Les chiffres nationaux du SNIIRAM font état d'une atteinte d'environ 70% des patients, soit une atteinte un peu plus prononcée que dans notre cohorte.

Concernant l'hypercholestérolémie, 50% des patients sont concernés dans le groupe A et 44% dans le groupe B. Ces chiffres sont légèrement inférieurs à la moyenne nationale selon laquelle 53% des patients étaient également atteints.

Concernant le diabète, 18% des patients sont diabétiques dans le groupe A contre 31% dans le groupe B. La moyenne nationale est de 27,5% pour le SNIIRAM, soit une atteinte similaire à notre étude.

En résumé, les consommateurs de tabac semblent plus représentés dans le groupe A que dans le groupe B (46% vs 35%). Il est également noté la présence d'une proportion plus élevée de patients atteints par l'hypertension artérielle (66% dans le groupe A vs 56% dans le groupe B) et par l'hypercholestérolémie (50% dans le groupe A vs 44% dans le groupe B).

Cela va dans le sens de patients avec une atteinte plus sévère induite par de nombreux facteurs de risques et nécessitant des interventions plus complexes, pouvant être en lien avec une utilisation plus importante d'endoprothèses coronaires hors indications.

Motif d'hospitalisation

La population globale étudiée comporte 110 hospitalisations en urgence (53%) et 98 hospitalisations programmées (47%) dans le cadre d'une maladie stable. Les motifs d'hospitalisation sont donc relativement équilibrés. La moyenne nationale (11) en 2014 faisait état de chiffres similaires malgré une tendance à avoir une majorité de patients (58%) qui étaient hospitalisés en urgence contre 42% dans le cadre d'une maladie stable.

La pose d'endoprothèses coronaires, en dehors des indications de la LPPR, apparaît un peu plus importante en urgence que dans le cadre d'une angioplastie programmée (58% vs 52%).

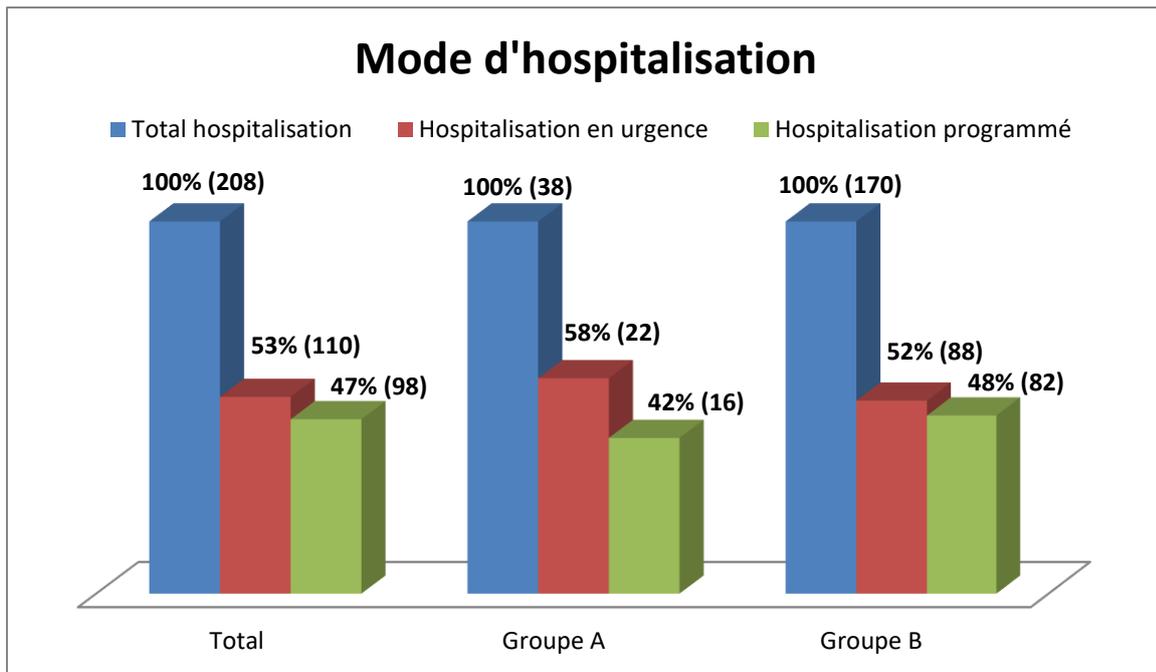


Figure 9 : Mode d'hospitalisation des deux groupes

Une des raisons principales de l'utilisation accrue d'endoprothèses coronaires hors indications lors de l'hospitalisation en urgence pourrait être le temps de réflexion plus court. De plus, l'état préoccupant du patient incite le cardiologue à effectuer une angioplastie car il n'a pas le temps d'envisager d'alternatives thérapeutiques.

Type d'endoprothèses coronaires implantées

Le service de cardiologie utilise 10% d'endoprothèses coronaires inactives et 90% d'endoprothèses coronaires actives.

Parmi les endoprothèses coronaires implantées hors indications (groupe A), la proportion d'endoprothèses coronaires inactives est plus importante (16%) que dans la population de l'échantillon (10%). Parallèlement, il est observé une proportion plus faible de d'endoprothèses coronaires actives posées hors indications (84% vs 90%).

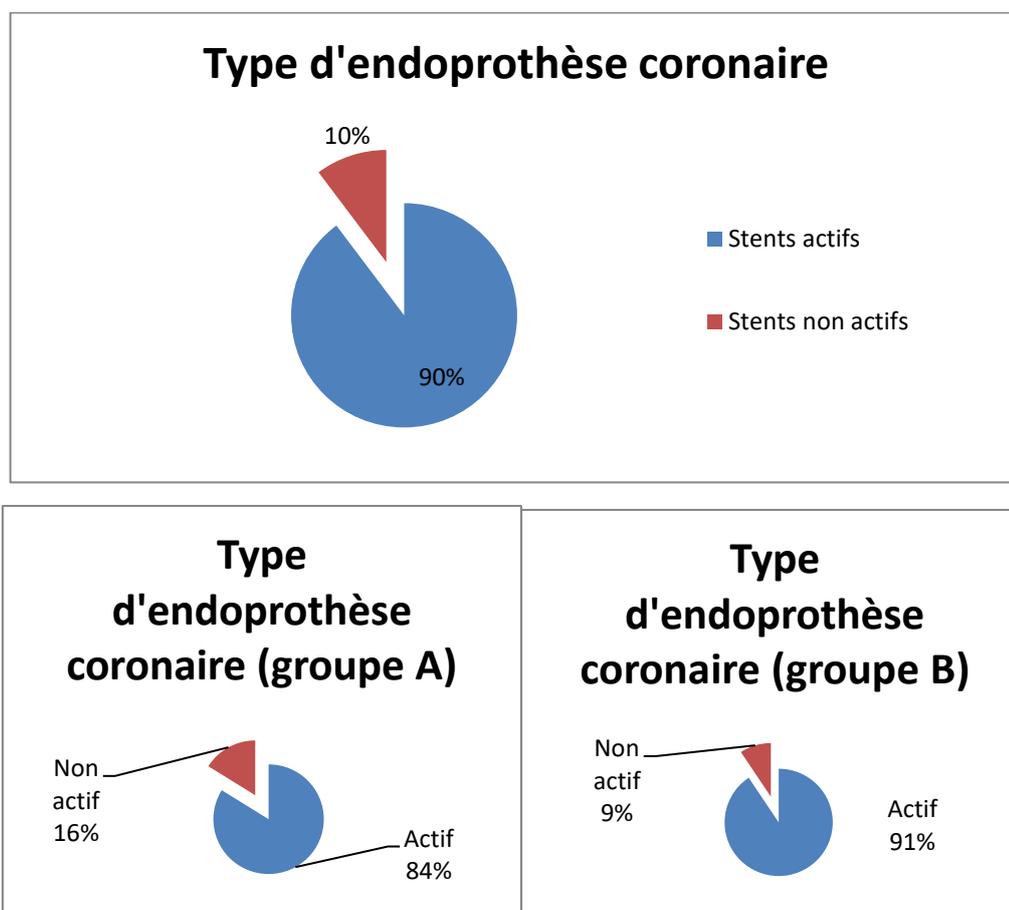


Figure 10 : Type d'endoprothèses

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les cardiologues possèdent un recul plus important vis-à-vis des endoprothèses coronaires inactives car elles représentent les premiers types d'endoprothèses coronaires mises sur le marché. Les cardiologues possèdent donc davantage d'expérience avec ce matériel.

De plus, il existe plusieurs contre-indications majeures à l'usage d'endoprothèses coronaires actives (chirurgie programmée, néoplasie, observance prolongée incertaine) qui peuvent conduire à l'utilisation d'endoprothèses coronaires inactives en raison d'un manque de temps nécessaire pour explorer ces contre-indications.

Enfin, dans les lésions très complexes, calcifiées, les endoprothèses coronaires inactives ont l'avantage d'être plus fines que les endoprothèses coronaires actives et sont donc souvent la seule possibilité d'accès à ces zones critiques.

Profil type du patient traité hors indications

Pour résumer, au CHA, le patient qui est traité avec des endoprothèses coronaires en dehors des indications officielles possède préférentiellement les caractéristiques du profil suivant :

- Sexe masculin,
- Agé de 60 à 69 ans,
- Atteinte importante de comorbidités,
- Hospitalisé en urgence,
- Implantation d'endoprothèses coronaires inactives.

e) Etude de l'apparition de complications au sein des deux groupes

Durant l'étude, nous nous sommes concentrés sur les complications suivantes :

- La resténose (incluant TLR et TVR),
- La réhospitalisation,
- Le décès,

Suivi des complications	Global	Groupe A	Groupe B
Resténose	16 (7.6%)	6 (15.8%)	10 (5.8%)
Réhospitalisation	20 (9,5%)	5 (14,3%)	15 (8,5%)
Décès	7 (3,1%)	1 (2,8%)	6 (3,2%)

Tableau 14 : Proportion de patients atteints par les complications

Complications	Risque relatif (RR)
Resténose	2.72
Réhospitalisation	1.68
Décès	0.88

Tableau 15 : Risque relatif des complications

Les résultats de l'étude démontrent les résultats suivants :

- Un taux global de 7.6% de resténose (soit 16 patients),
- Un taux de réhospitalisation de 9.5% (soit 20 patients),
- Un taux de décès au 15 septembre 2016 de 3.1% (soit 7 patients).

D'une manière générale, la littérature suggère que le taux de complications après implantation est en constante diminution depuis les débuts de l'angioplastie. En décembre 2002, une étude multicentrique américaine (103) avait mis en évidence un taux de 12% de TLR et un taux de 14.1% de TVR à 1 an, alors qu'en 2011, une autre étude (81) avançait le taux de 7.6% de TVR à 1 an.

Les taux de complications liées à la resténose ont diminué principalement suite aux améliorations apportées par les différentes générations d'endoprothèses coronaires depuis leur mise sur le marché avec notamment des mailles plus fines, des molécules moins agressives et des matériaux avec une meilleure biocompatibilité.

Au sein des groupes, il est constaté une proportion de 15.8% de resténose chez la population du groupe A alors qu'il n'y en a que 5.8% chez les patients du groupe B.

D'autre part les réhospitalisations imputables à un problème coronaire sont de 14.3% dans le groupe A et 8.5% dans le groupe B.

Enfin, le taux de décès est sensiblement le même avec 2.8% dans le groupe A et 3.2% dans le groupe B.

L'analyse des complications semble montrer qu'il n'existe pas de surmortalité dans le groupe A (RR = 0.88) mais une fréquence augmentée des complications : resténose (RR = 2.72), réhospitalisation (RR = 1.68).

Dans notre étude, l'augmentation des complications, et notamment du taux de resténose, semble être corrélée à l'utilisation hors indications des endoprothèses coronaires, mais ne semble pas induire davantage de décès pour autant.

Une des premières études sur l'utilisation des endoprothèses coronaires actives hors recommandations est américaine et a été publiée en 2008 (129). Elle visait à comparer l'utilisation d'endoprothèses coronaires inactives dans le cadre des indications retenues par la FDA (Food and Drug Administration, organisation américaine approuvant notamment les produits de santé) par rapport à l'utilisation dite « off-label » (non approuvé par la FDA) d'endoprothèses coronaires actives. Cette étude a pu montrer qu'il n'existait pas de surmortalité

avec l'usage hors recommandations des endoprothèses coronaires actives par rapport aux endoprothèses coronaires inactives. Il a été également observé une diminution des TLR et TVR dans le groupe des endoprothèses coronaires actives, même si cet élément est biaisé par le fait que les endoprothèses coronaires actives sont largement plus performantes que les endoprothèses coronaires inactives dans la lutte contre la resténose et donc les TLR et TVR. En 2009, une méta analyse (130), comprenant 9470 patients provenant d'essais cliniques randomisés et 182901 patients provenant d'études observationnelles, conclut à l'absence de différence vis-à-vis de la mortalité et des TVR concernant l'usage hors recommandations.

A l'inverse, d'autres études (131) (132) ont régulièrement pointé du doigt la relation entre l'augmentation des complications après un usage d'endoprothèses coronaires hors recommandations. Une des dernières études a été publiée en 2016 (133) et a réalisé un suivi sur cinq ans des patients après une pose hors indications. Dans cette étude coréenne, après un suivi d'un an il apparaît déjà une augmentation des complications dans le groupe hors indications qui sera confirmée après les cinq années de suivi.

Dans l'étude réalisée au CHA, un suivi plus long aurait pu être nécessaire pour jauger des variations d'incidence des complications, bien qu'en 2008 une méta analyse des essais TAXUS IV, V et VI ait prouvé qu'en cas d'absence de TLR dans les neuf mois suivant l'implantation de l'endoprothèse coronaire, les patients ont un taux beaucoup plus faible d'en développer dans les trois ans (134).

Les résultats sur de telles études sont relativement disparates et surtout compliqués à interpréter en raison de l'évolution rapide des générations d'endoprothèses coronaires et des différences qui existent entre les différents pays qui n'approuvent pas tous les mêmes indications (FDA, ANSM, sociétés savantes). D'autre part, le temps nécessité par le suivi de telles études ne permet pas toujours d'obtenir des résultats sur les générations actuelles des endoprothèses coronaires.

Enfin, les études ont bien souvent sélectionné des profils particuliers de patients, en excluant par exemple les patients avec des atteintes importantes et ont également elles-mêmes défini les patients qu'elles classaient comme « hors indications » avec des critères différents pour chaque étude.

4) Axes d'amélioration

Cette étude a d'abord permis de renforcer les relations entre le service de cardiologie et la pharmacie. Elle a également permis à la pharmacie du CHA de faire évoluer son circuit des endoprothèses coronaires avec une surveillance accrue des indications tracées par les cardiologues. En effet, il a d'ores et déjà été mis en place un retour systématique au service de l'ensemble des prescriptions mal renseignées, dont l'utilisation n'est pas conforme aux indications de la LPPR ou qui n'est pas dûment justifiée.

D'autre part, la FFR a fait son apparition et permet une analyse fonctionnelle pour optimiser les lésions à traiter et le nombre d'unités d'endoprothèses coronaires à utiliser pour les cas les plus complexes. L'étape suivante prévue consistera à acquérir et développer l'IVUS, un outil d'analyse morphologique des plaques permettant la diminution de MACE par analyse du volume de la plaque et l'évaluation du remodelage de l'artère (135).

Il est également envisagé l'organisation d'un staff pluridisciplinaire, en lien avec la pharmacie et les cardiologues interventionnels, afin de discuter de la meilleure stratégie à adopter.

Enfin, l'informatisation du circuit des endoprothèses coronaires est prévue et constituera une amélioration de la qualité et de la traçabilité dès qu'elle sera effective.

5) Limites de l'étude

L'étude effectuée comporte néanmoins plusieurs limites importantes. Tout d'abord par le fait que ce soit une étude monocentrique, avec un faible nombre de patients. Ensuite, par le suivi qui n'a duré que neuf mois alors qu'il existe des complications tardives, notamment des thromboses. Enfin, certains patients chez lesquels il a été posé des endoprothèses coronaires possédaient probablement une resténose angiographique mais silencieuse au niveau clinique. Ces resténoses n'ont ainsi pu être prises en compte car il n'existait pas de contrôle systématique pour l'ensemble des patients.

Conclusion

L'étude menée a permis de réaliser un état des lieux des pratiques d'implantation d'endoprothèses coronaires au sein de notre hôpital. Tout d'abord, elle a permis d'évaluer le respect de la LPPR, mettant ainsi en évidence que 19% des patients de l'étude ont reçu plus de trois endoprothèses coronaires alors que 12.9% des endoprothèses coronaires implantées ne répondaient pas à une indication validée par la LPPR. Le nombre parfois important d'endoprothèses coronaires implantées sur certains patients était systématiquement justifié, dans le dossier patient, par un réseau coronaire ayant une atteinte sévère. Par ailleurs, l'intégration de la FFR dans le service de cardiologie, permet désormais d'ignorer les lésions sans impact clinique ce qui devrait réduire le nombre d'endoprothèses coronaires utilisées dans un cadre législatif où il est limité. En revanche, l'utilisation hors indications d'endoprothèses coronaires ne comportait pas d'argumentaire. Pour répondre à ce problème, la pharmacie a mis en place un contrôle accru des indications lors du renouvellement de dépôt avec un retour en service systématique des prescriptions hors indications non argumentées. L'utilisation hors indication n'est pas proscrite mais de telles pratiques nécessitent toujours d'être argumentées pour rester en conformité avec le CBU.

L'étude a également permis de décrire un profil-type de patients qui se présentent au CHA et qui est susceptible de recevoir des endoprothèses coronaires hors indications. L'étude de ce profil permettra de porter une attention particulière à ces patients et l'exploration de nouvelles pistes pour améliorer leur prise en charge.

Malgré une puissance statistique insuffisante pour pouvoir interpréter les résultats, le suivi a suggéré que, sur la population étudiée, l'usage hors indications n'avait pas entraîné une surmortalité, bien que l'on ait observé une tendance à l'augmentation des complications telles que la resténose et la réhospitalisation. De telles données nécessiteront d'être confirmées par des études à plus large échelle incluant les tests statistiques adéquats.

Dans l'optique d'améliorer la sécurisation et la gestion du circuit des dispositifs médicaux, en lien avec le CBU, l'étude effectuée au CHA permettra également la mise en place prochainement de l'informatisation du circuit des dispositifs médicaux implantables et de réunions de concertations pluridisciplinaires en lien avec le service de cardiologie, conformément à la démarche d'amélioration continue de la qualité.

Bibliographie

1. Haut Conseil de la Santé Publique - La Santé en France et en Europe : convergence et contraste.
2. Puymirat et al. - 2011 - Drug-eluting stents do we respect the on-label use in our daily practice.
3. Université Catholique de Louvain - Le cœur. <http://www.md.ucl.ac.be/peca/coeur.html>
4. Cardio Paramed - Anatomie du réseau coronaire et variantes anatomiques. <http://www.cardio-paramed.com/fr/anatomie.html>
5. Association Chirurgicale pour le Développement et l'Amélioration des Techniques de Dépistage et le Traitement des Maladies Cardiovasculaires - Artère de moyen calibre et ses trois tuniques. <https://adetec-coeur.fr/sites/default/files/images/artere.gif>
6. Université Toulouse III - Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/texte11.htm>
7. Harry Martin Zimmerman. Progress in neuropathology. Grune & Stratton; 1971. 336 p.
8. OMS - Maladies cardiovasculaires. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>
9. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *The Lancet*. 26 févr 2000;355(9205):688-700.
10. Danchin N, Puymirat E, Aissaoui N, Adavane S, Durand E. Épidémiologie des syndromes coronaires aigus en France et en Europe. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 déc2010;59:S37-41
11. HAS - Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : étude à partir des données du SNIIRAM.
12. INSERM - Infarctus du myocarde. <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/infarctus-du-myocarde>
13. Université de Strasbourg - Ménopause. http://udsmed.u-strasbg.fr/dumg/IMG/pdf/2011_BALDAUFF_MENOPAUSE_cours_PDF.pdf
14. Université Toulouse III - Ménopause. http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module05/55_poly_1_menopause.pdf
15. Mikkola TS et al. - New evidence for cardiac benefit of postmenopausal hormone therapy. *Climacteric J Int Menopause Soc*. févr 2017;20(1):5-10.
16. Société Française de Cardiologie - L'hypercholestérolémie familiale : une affection grave et méconnue en cardiologie.
17. Hôpitaux Universitaire de Genève - Le tabagisme facteur de risque cardiovasculaire à Genève aux HUG. <http://www.hug-ge.ch/elips/tabagisme>

18. Yusuf et al. - Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 11 sept 2004;364(9438):937-52.
19. Lewington et al. - Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.
20. Bertolucci MC, Rocha VZ. - Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. 2017.
21. Hess et al. - Predicting target vessel revascularization in older patients undergoing percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. 2014.
22. Meliga et al. - Diabetic patients treated for unprotected left main coronary artery disease with drug eluting stents: a 3-year clinical outcome study. The diabetes and drug eluting stent for LeFT main registry (D-DELFT). *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. mai 2008;4(1):77-83.
23. Institut de cardiologie de Montréal - Sédentarité. <https://www.icm-mhi.org/fr/sedentarite>
24. Gould et al. - Cholesterol reduction yields clinical benefit : impact of statin trials. 1998. <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/97/10/946.full.pdf>
25. Ahn et Kim - High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in cardiovascular disease : effect of exercise training. 2016
26. ESC - SCORE charts 2013.
27. OMS - Hypertension et cardiopathies coronariennes. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37083/1/WHO_TRS_168_fre.pdf
28. Libby P. - Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 19 déc 2002;420(6917):868-74.
29. Stary et al. - A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions in atherosclerosis 1994, AHA
30. Emmerich J, Bruneval P. - L'athérosclérose. John Libbey Eurotext; 2000. 158 p.
31. Stary HC et al. - A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation*. 1 sept 1995;92(5):1355-74.
32. Singh et al. - Pathogenesis of atherosclerosis a multifactorial process. 2002.
33. Finn et al. - Le concept de la plaque d'athérome vulnérable ou instable. *Sang, thrombose, vaisseaux* 2011; 23, n°4; 196-204.
34. Krone RJ et al. - A simplified lesion classification for predicting success and complications of coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. mai 2000;85(10):1179-84.
35. De Labriolle - Plaque d'athérome physiopathologie et évaluation - SFCardio http://www.sfcordio.fr/sites/default/files/Groupes/GACI/enseignement/DIUMArs15/1_session2/plaque_datherome.pdf

36. Glagov S et al. - Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 28 mai 1987;316(22):1371-5.
37. Elevation of the ST segment - <http://www.nataliescasebook.com/tag/s-t-elevation>
38. Steg PG et al. - ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 1 oct 2012;33(20):2569-619.
39. HAS - Guide du parcours de soins : maladie coronarienne stable.
40. Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa - Pontage aortocoronarien. <https://www.ottawaheart.ca/fr/examen-intervention/pontage-aortocoronarien>
41. ESC/EACTS - Guidelines on myocardial revascularization. 2014
42. Serruys PW et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. 2009.
43. Tomasi et al. - Revascularisation coronaire : quoi de neuf depuis Syntax ? 2013
44. Jerie P. - Thirty years of the balloon catheter--A. Grüntzig and percutaneous balloon angioplasty. Cas Lek Cesk. 2004;143(12):866-71.
45. Achkouty G et al. - Endoprothèses coronaires et angioplastie transluminale des artères coronaires. 2016.
46. Code de la santé publique - Article L5211-1. Code de la santé publique.
47. Journal officiel de l'union européenne - Directive 2007/47/CEE
48. Journal officiel des communautés européennes - Directive 90/385/CEE
49. Arrêté du 20 avril 2006 fixant les règles de classification des dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-7 du code de la santé publique.
50. Ministère des Solidarités et de la Santé - Les dispositifs médicaux. 2015. <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux>
51. Journal officiel des communautés européennes - Directive 93/42/CEE.
52. Décret n° 2009-482 du 28 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux.
53. HAS - La CNEDiMTS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/brochure_presentation_cnedimts_02.pdf
54. HAS - Les critères d'évaluation de la CNEDiMTS. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_928541/fr/les-criteres-d-evaluation-de-la-cnedimts
55. Code de la sécurité sociale - Article R165-2.

56. HAS - Comment fonctionne la CNEDiMTS.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp_fonctionnement.pdf
57. Ministère des Solidarités et de la Santé - Comité économique des produits de santé. 2017
<http://social-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
58. Arrêté du 26 janvier 2007 relatif aux règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux, pris en application de l'article L. 5212-3 du code de la santé publique.
59. Code de la santé publique - Article R5212-38.
60. ARS PACA - Nouveau contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations. 2013. <http://omedit.e-santepaca.fr/sites/omedit.e-santepaca.fr/files/u19/cbu%202014.pdf>
61. Code de la santé publique - Article R665-48. Code de la santé publique.
62. Code de la santé publique - Article L5212-2. Code de la santé publique.
63. Code de la santé publique - Article R5212-36. Code de la santé publique.
64. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports - La tarification à l'activité.
http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Presentation_des_grands_lignes_de_la_reforme.pdf
65. Institut de recherche et de documentation en économie de la santé - Principes et enjeux de la tarification à l'activité à l'hôpital (T2A) - Enseignements de la théorie économique et des expériences étrangères.
<http://www.irdes.fr/EspaceRecherche/DocumentsDeTravail/DT23PrincipEnjeuxTarificActiviteHopital.pdf>
66. OMEDIT PACA Corse - le contrat de bon usage
<http://omedit.e-santepaca.fr/?q=contrat-bon-usage-cbu>
67. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale
68. OMEDIT Haute Normandie - Le contrat de bon usage des médicaments, produits et prestations - Aspects réglementaires et impacts.
http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/cbu_aspects_reglementaires_et_impacts.pdf
69. OMEDIT Haute Normandie - Rapport d'étape annuel 2016.
<http://www.omedit-normandie.fr/media-files/note-explicative-audits-dmi-rapport-d-etape-cbu-2016,4351.pdf>
70. Arrêté du 17 février 2015 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnées à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Article 1.
71. Arrêté du 27 avril 2017 - CAQES.

72. Ameli - Endoprothèses coronaires.
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/tips//chapitre/index_chap.php?p_ref_menu_code=547&p_site=AMELI
73. Drobinski - Quels progrès peut-on espérer des nouveaux stents ?
<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/3918.pdf>
74. George CJ et al. One-Year Follow-Up of The Stent Restenosis (STRESS I) Study -
Am J Cardiol. 1 avr 1998;81(7):860-5.
75. Macaya et al. - One Year Clinical Follow-up of the Benestent Trial. 1995
76. Nordmann et al. - Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials.
Am J Med. 15 févr 2004;116(4):253-62.
77. Carrozza et al. - Angiographic and clinical outcome of intracoronary. 1992.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0735109792900988/pdf?md5=0adddd3a0d06aff7e834e331ccc9dfd2&pid=1-s2.0-0735109792900988-main.pdf>
78. Roubin et al. - Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty.1992.
79. Marguerite et al. -. Utilisation à long terme de la bithérapie antiagrégante plaquettaire après pose de stent coronaire en France. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 1 mars 2016;64:S8-9.
80. ANSM - Bon usage des agents plaquettaires
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/194fcef638d42481f19a2cd0f91f4fe1.pdf
81. Yeh et al. - Predicting the restenosis benefit of drug-eluting versus bare metal stents in percutaneous coronary intervention. 2011.
<http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/124/14/1557.full.pdf>
82. Rieu et al. - Radial force of coronary stents : a comparative analysis. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. mars 1999;46(3):380-91.
83. Rieu et al. - Assessment of the trackability, flexibility, and conformability of coronary stents: a comparative analysis. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. août 2003;59(4):496-503.
84. Pache et al. - Intracoronary stenting and angiographic results : strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. 2003
85. Kastrati et al. - Intracoronary stenting and angiographic results : strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. 2001
86. Barragan et al. - Elastic recoil of coronary stents : a comparative analysis. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. mai 2000;50(1):112-9.

87. Hindlet et al. - Endoprothèses coronaires : critères de choix et évaluation d'une fiche technique type. 2005.
88. Köster R et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. The Lancet. 2 déc 2000;356(9245):1895-7.
89. Carrié D. - Évolution technologique des stents coronaires: où en est-on? Arch Mal Coeur Vaiss Prat. 2014;(230):9–14.
90. Schächinger et al. - A randomized trial of polytetrafluoroethylene-membrane-covered stents compared with conventional stents in aortocoronary saphenous vein grafts. 2003.
91. Ameli - Endoprothese coronaire dite stent metallique nu non resorbable
http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=3142930&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=ameli
92. Ameli - Endoprothese coronaire, stent à libération d'everolimus
http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=3121260&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=ameli
93. HAS - Angioplastie coronarienne intérêt et limites des stents actifs.
94. HAS - Avis de la commission d'évaluation des produits et prestations : PRO-KINETIC.
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020504.pdf>
95. HAS - Avis de la commission d'évaluation des produits et prestations : NOBORI.
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4710_NOBORI_27_janvier_2015_\(4710\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4710_NOBORI_27_janvier_2015_(4710)_avis.pdf)
96. HAS - Avis de la commission d'évaluation des produits et prestations : ULTIMASTER.
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4845_ULTIMASTER_24_fevrier_2015_\(4845\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4845_ULTIMASTER_24_fevrier_2015_(4845)_avis.pdf)
97. HAS - Avis de la commission d'évaluation des produits et prestations : PROMUS PREMIER.
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4591_PROMUS%20PREMIER_25_mars_2014_\(4591\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4591_PROMUS%20PREMIER_25_mars_2014_(4591)_avis.pdf)
98. HAS - Avis de la commission d'évaluation des produits et prestations : RESOLUTE INTEGRITY.
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4717_RESOLUTE%20INTEGRITY_13janvier_2015_\(4717\)_avis_caviarde.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4717_RESOLUTE%20INTEGRITY_13janvier_2015_(4717)_avis_caviarde.pdf)
99. HAS - Avis de la commission d'évaluation des produits et prestations : XIENCE XPEDITION.
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4483_XIENCE%20XPEDITION_17_septembre_2013_\(4483\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4483_XIENCE%20XPEDITION_17_septembre_2013_(4483)_avis.pdf)

100. Juliard J-M, Steg PG - La définition de la resténose vue par le clinicien : aspects méthodologiques et angiographiques.
<http://www.em-premium.com.lama.univ-amu.fr/article/25226/resultatrecherche/2>
101. Serruys et al. - Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty : a time-related phenomenon.
102. Lee - Complex Coronary Intervention, An Issue of Interventional Cardiology Clinics
<https://books.google.fr/books?id=u-8VDAAAQBAJ>
103. Cutlip et al. - Clinical restenosis after coronary stenting perspectives from multicenter clinical trials. 2002.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109702025974/pdf?md5=7e322389d1764a346b9511409f6eb89b&pid=1-s2.0-S0735109702025974-main.pdf>
104. Serruys et al. - A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation*. févr 1988;77(2):361-71.
105. Holmes et al. - Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial. 2004.
<http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/109/5/634.full.pdf>
106. Muradi et al. - Clinical presentation and predictors of target vessel revascularization after drug-eluting stent implantation. 2012.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3504351/pdf/nihms412706.pdf>
107. Kereiakes et al. - Drug-eluting versus bare-metal stents. The Medical Roundtable Cardiovascular Edition.
<https://themedicalroundtable.com/article/drug-eluting-versus-bare-metal-stents>
108. Maeng M, Andersen HR - Rôle de l'adventice dans la resténose post-angioplastie coronaire. *Sang Thromb Vaiss*. 26 févr 1998;10(1):12-9.
109. Serruys et al. - A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *The Lancet*. 18 mars 2009;373(9667):897-910.
110. Tobis et al. - Assessment of Intermediate Severity Coronary Lesions in the Catheterization Laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 27 févr 2007;49(8):839-48.
111. Cuisset et al. - Qu'est-ce que la FFR ? Comment l'utiliser ? 2013.
<http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/02/11.pdf>
112. Pijls NHJ et al. - Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 29 mai 2007;49(21):2105-11.
113. De Bruyne et al. - Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease
114. Wijns et al. - Guidelines on myocardial revascularization 2010.
<https://academic.oup.com/eurheartj/article-pdf/31/20/2501/1684422/ehq277.pdf>

115. SFCardio - Angioplastie coronaire : les lésions résistantes.
http://www.sfcardio.fr/sites/default/files/Groupes/GACI/enseignement/DIUMArs15/lesions_resistantes.pdf
116. ACCF/AHA/SCAI - Guideline for Percutaneous Coronary intervention 2011.
<http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/124/23/e574.full.pdf>
117. Europharmat – Guide de traçabilité des dispositifs médicaux 2016.
<http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/01/85/00018519-c2e3de8404e9cc93cfb0bc8b26863500/guidetraca2016.pdf>
118. Ameli - Définition et causes de l'hypertension artérielle.
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hypertension-arterielle/definition-facteurs-favorisants>
119. HAS – Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. 2017.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir5/rapport_dyslipidemies_pour_mel.pdf
120. Saito et al. - 2014 - A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system : the CENTURY II trial.
121. Cayla et al. - Évolution des stents pharmacoactifs. 2013.
122. CNCH - http://www.cnch.fr/Media/2016/08/reunion-cardio-CNCH_36-5.pdf
123. Boston Scientific - Exceptional strength for PREMIER.
<https://www.bostonscientific.com/content/gwc/en-EU/products/stents-coronary/promus-premier-stent-system/customized-architecture/stent-strength-data.html>
124. Boston Scientific - Less vessel straightening.
<https://www.bostonscientific.com/en-EU/products/stents-coronary/promus-premier-stent-system/customized-architecture/vessel-straightening.html>
125. Hlinomaz et al. - Multivessel coronary disease diagnosed at the time of primary PCI for STEMI: Complete revascularisation versus conservative strategy. Prague-13 trial.
126. Banning AS, Gershlick AH - Management of multivessel coronary disease in ST-segment elevation myocardial infarction. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2015
127. Yun et al. - Long-term predictors of clinical events after off-label use of drug-eluting stent beyond 1 year. 2013.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3629241/pdf/kcj-43-161.pdf>
128. APHAL - Bon usage des endoprothèses coronaires (DES)
http://aphal.adiph.fr/files/2012/05/C-POULAT_APHAL2015.pdf
129. Roy et al. - Impact of « off-label » utilization of drug-eluting stents on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 1 févr 2008;101(3):293-9.

130. Kirtane et al. - Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents. 2009.
<http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/119/25/3198.full.pdf>
131. Win HK et al. - Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. JAMA. 9 mai 2007;297(18):2001-9.
132. Brodie et al. - Outcomes and complications with off-label use of drug-eluting stents: results from the STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) group. JACC Cardiovasc Interv. août 2008;1(4):405-14.
133. Park et al. - Five-year clinical outcomes of drug-eluting stents according to on-label and off-label use. 2016.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4939495/pdf/kjim-2015-045.pdf>
134. Doi et al. - Impact of in-stent minimal lumen area at 9 months poststent implantation on 3-year target lesion revascularization-free survival. 2008
<http://circinterventions.ahajournals.org/content/circintervint/1/2/111.full.pdf>
135. Kimura et al. - Association of Intravascular Ultrasound- and optical coherence tomography-assessed coronary plaque morphology with periprocedural myocardial injury in patients with stable angina pectoris. Circ J Off J Jpn Circ Soc. 2015;79(9):1944-53

Liste des figures

Figure 1 : Schéma du myocarde

Figure 2 : Schéma des artères coronaires

Figure 3 : Structure de l'artère

Figure 4 : Schéma d'un ECG lors d'un SCA

Figure 5 : Schéma des interactions entre la fraise et les différents types de tissus

Figure 6 : Population incluse dans l'étude

Figure 7 : Répartition des patients dans les deux groupes

Figure 8 : Répartition de l'âge des patients dans les deux groupes

Figure 9 : Mode d'hospitalisation des deux groupes

Figure 10 : Type d'endoprothèses

Liste des tableaux

Tableau 1 : Développement des lésions de l'athérosclérose

Tableau 2 : Classification angiographique des lésions d'après la ACC/AHA

Tableau 3 : Cotation du niveau de l'ASA

Tableau 4 : Indications des principaux stents coronaires

Tableau 5 : Contre-indications et non indications des principaux stents coronaires

Tableau 6 : Stents coronaires référencés au CHA

Tableau 7 : Caractéristiques de la population étudiée

Tableau 8 : Nombre d'endoprothèses coronaires par patient

Tableau 9 : Types de lésions et nombre d'interventions selon le nombre d'endoprothèses coronaires implantées

Tableau 10 : Critères démographiques des deux groupes

Tableau 11 : Etude du nombre de facteurs de risques dans les deux groupes

Tableau 12 : Etude du nombre de facteurs de risques hors diabète dans les deux groupes

Tableau 13 : Répartition des facteurs de risques au sein des deux groupes

Tableau 14 : Proportion de patients atteints par les complications

Tableau 15 : Risque relatif des complications

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens 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 et 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé

Dans une société où l'athérosclérose est un problème majeur de santé publique, le développement des endoprothèses coronaires a permis de répondre à une demande de prise en charge toujours plus importante. En raison du contexte économique, des complications parfois gravidiques ainsi que du statut de dispositif médical implantable des endoprothèses coronaires, la HAS a encadré leur utilisation. La prise en charge par l'assurance maladie se limite aux indications figurant sur la LPPR qui précise également que la prise en charge ne peut excéder trois unités par patient pour les endoprothèses coronaires actives (dissection aortique ou lésions pluritronculaires).

Cependant, il existe un retard important dans l'actualisation des recommandations qui provoque un décalage entre la pratique quotidienne et les indications officielles. De nombreuses études ont obtenue des résultats mitigés en étudiant de nouvelles indications d'endoprothèses coronaires. Certaines pourraient néanmoins permettre de justifier une éventuelle utilisation hors indications en attendant de nouvelles études randomisées qui permettront l'actualisation des recommandations officielles. D'autre part, les études en vie réelle montrent que pour les atteintes les plus complexes, la limitation de trois unités prises en charge n'est pas compatible avec les atteintes sévères et complexes. Dans ce cadre, l'apport de la FFR permet d'optimiser la prise en charge tout en limitant le nombre d'endoprothèses coronaires implantées et donc les coûts pour l'assurance maladie.

Afin de confronter nos pratiques quotidiennes à la législation en vigueur, une étude a été menée au CHA et a permis de déterminer que 19% des patients ont bénéficié d'une implantation d'au moins quatre endoprothèses coronaires alors que 12.9% des endoprothèses coronaires implantées ne possédaient pas d'indication conforme à la LPPR. D'autre part, le suivi et la confrontation des groupes de patients, ayant bénéficié d'une implantation d'endoprothèses coronaires dans le cadre des indications versus hors indications, ont permis d'observer une augmentation de la resténose (RR=2.72) et des réhospitalisations (RR=1.68) chez les patients traités hors indications. Il ne semble pas qu'il y ait une incidence sur le décès (RR=0.88). L'étude a permis l'amélioration du circuit des endoprothèses coronaires et permettra la création d'un staff pluri disciplinaire ainsi que l'informatisation du circuit du médicament, conformément au CBU.

Mots clés : endoprothèses coronaires, LPPR, complications, hors-indications, DMI

