



HAL
open science

Ablation de tachycardie ventriculaire par cathéterisme : étude médico-économique au CHU de Bordeaux

Julien Ollivier

► **To cite this version:**

Julien Ollivier. Ablation de tachycardie ventriculaire par cathéterisme : étude médico-économique au CHU de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02354012

HAL Id: dumas-02354012

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02354012>

Submitted on 7 Nov 2019

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.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2019

Thèse n° 94

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 04 Octobre 2019 par

Julien OLLIVIER

Né le 09/05/1991 à Epinay sur Seine (93)

**ABLATION DE TACHYCARDIE
VENTRICULAIRE PAR CATHETERISME :
ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE AU CHU DE
BORDEAUX**

Directeur de thèse :

Madame le Dr. Aurélie FRESSELINAT, Praticien Hospitalier

Membres du Jury

| | | |
|-------------------|---|------------|
| Pr M.AULOIS-GRIOT | Professeur des Universités | Présidente |
| Dr V.PHILIP | Praticien Hospitalier | Jury |
| Pr P.JAÏS | Professeur des Universités, Praticien Hospitalier | Jury |
| Pr F.SACHER | Professeur des Universités, Praticien Hospitalier | Jury |
| Pr J.CLOUET | Professeur des Universités, Praticien Hospitalier | Jury |

REMERCIEMENTS

J.R.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS | 2 |
| LISTE DES TABLEAUX | 6 |
| LISTE DES FIGURES | 7 |
| LISTE DES ABBREVIATIONS | 8 |
| INTRODUCTION..... | 11 |
| CHAPITRE I. EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX..... | 14 |
| I. LE SECTEUR DU DISPOSITIF MEDICAL..... | 15 |
| I.1. Définition..... | 15 |
| I.2. Organisation du secteur du dispositif médical en France..... | 16 |
| II. CADRE REGLEMENTAIRE : VERS UN RENFORCEMENT DES EXIGENCES..... | 17 |
| II.1. Les directives européennes, une première harmonisation | 17 |
| II.2. Règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux | 18 |
| II.2.1. Un renforcement des organismes notifiés | 18 |
| II.2.2. Le Marquage CE..... | 19 |
| II.2.3. Evaluation clinique | 20 |
| II.2.3.1. Evaluation clinique..... | 20 |
| II.2.3.2. Investigations cliniques | 21 |
| II.2.3.3. Suivi clinique après commercialisation | 21 |
| II.2.4. Identifiant unique des dispositifs | 21 |
| II.2.5. Transparence et traçabilité : création d'EUDAMED | 22 |
| III. FINANCEMENT DES DISPOSITIFS MEDICAUX DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE | 24 |
| III.1. Les groupements homogènes de séjour | 24 |
| III.2. La Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) | 27 |
| III.2.1. Procédure d'inscription | 27 |
| III.2.2. Remboursement et contractualisation des établissements de santé..... | 28 |
| IV. EVALUATION CLINIQUE | 28 |
| IV.1. Spécificités de l'évaluation clinique d'un dispositif médical | 30 |
| IV.1.1. Maturité du dispositif et évaluation | 30 |
| IV.1.2. Population éligible | 30 |
| IV.1.3. Essai en aveugle ou en insu | 31 |
| IV.1.4. Choix du comparateur | 31 |
| IV.1.5. Courbe d'apprentissage..... | 31 |
| IV.2. Proposition méthodologique : synthèse du projet MedTechTA | 32 |
| IV.3. Exigences particulières en matière d'investigations cliniques et de preuves cliniques..... | 33 |
| IV.3.1. En vue de l'obtention du marquage CE | 33 |
| IV.3.2. En vue d'une inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR)..... | 34 |
| IV.3.2.1. Données cliniques attendues..... | 36 |
| IV.3.2.2. Etude et suivi post-commercialisation | 37 |
| V. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE INSTITUTIONNELS ET LEURS APPELS A PROJETS | 37 |
| V.1. Description des appels à projets..... | 38 |
| V.2. Financements accordés pour l'évaluation des DM..... | 39 |
| V.3. Forfait innovation..... | 42 |
| VI. ETUDES CLINIQUES MENEES POUR L'EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX INVASIFS UTILISES EN MILIEU HOSPITALIER | 44 |
| VI.1. Contexte | 44 |
| VI.2. Matériel et Méthodes..... | 44 |
| VI.3. Résultats..... | 44 |

| | |
|---|-----------|
| VI.4. Discussion/Conclusion | 45 |
| CHAPITRE II. ABLATION DE TACHYCARDIE VENTRICULAIRE | 46 |
| I. LA TACHYCARDIE VENTRICULAIRE..... | 47 |
| I.1. Généralités | 47 |
| I.1.1. Définition..... | 47 |
| I.1.2. Epidémiologie..... | 47 |
| I.1.3. Mécanismes | 48 |
| I.1.4. Etiologies des tachycardies ventriculaires..... | 50 |
| I.1.4.1. Tachycardies ventriculaires sur cardiopathies ischémiques | 50 |
| I.1.4.2. Cardiopathies dilatées (CMD) | 53 |
| I.1.4.3. Cardiopathie hypertrophique (CMH)..... | 53 |
| I.1.4.4. Dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA)..... | 53 |
| I.1.4.5. Tachycardies sur cœur apparemment sain | 53 |
| I.1.5. Signes cliniques des tachycardies ventriculaires | 54 |
| I.2. Diagnostic..... | 54 |
| II. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES TACHYCARDIES VENTRICULAIRES | 55 |
| II.1. Traitement de la crise..... | 55 |
| II.2. Traitement préventif des récives | 55 |
| II.2.1. Traitement pharmacologique..... | 55 |
| II.2.2. PTraitement par défibrillateur automatique implantable..... | 58 |
| II.2.3. Ablation par cathétérisme..... | 60 |
| III. PROCEDURE D'ABLATION ET DISPOSITIFS MEDICAUX UTILISES..... | 61 |
| III.1. Identification du substrat avant le début de la procédure : apport de l'imagerie..... | 62 |
| III.2. Voies d'abords utilisés lors de la procédure | 63 |
| III.2.1. Procédure endocardique | 63 |
| III.2.2. Procédure épicaudique | 64 |
| III.3. Exploration | 65 |
| III.3.1. Système de cartographie électrique et magnétique | 65 |
| III.3.2. Exploration électrophysiologie : les cathéters de cartographie (et diagnostics) | 67 |
| III.4. Ablation par radiofréquence | 69 |
| III.4.1. Principe..... | 69 |
| III.4.2. Stratégies d'ablation..... | 70 |
| III.4.3. Les cathéters d'ablation par radiofréquence..... | 70 |
| IV. TAUX DE SUCCES ET DEVENIR DU PATIENT | 71 |
| CHAPITRE III. ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE DE L'ABLATION DE TACHYCARDIE VENTRICULAIRE PAR COURANT DE RADIOFREQUENCE | 73 |
| I. CONTEXTE | 74 |
| II. SYNTHESE DE L'ACTIVITE AU NIVEAU NATIONAL | 75 |
| II.1. Matériels et méthodes | 75 |
| II.1.1. Séjours hospitaliers | 75 |
| II.1.2. Organisation des soins | 76 |
| II.1.3. Valorisation des séjours | 76 |
| II.1.4. Coûts des dispositifs médicaux..... | 76 |
| II.2. Résultats..... | 77 |
| III.2.1. Séjours hospitaliers | 77 |
| III.2.2. Organisation des soins..... | 78 |
| III.2.3. Valorisation des séjours pour traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire | 79 |
| III.2.4. Coûts des dispositifs médicaux, étude nationale des coûts | 80 |
| II.3. Discussion | 81 |
| II.3.1. Séjours hospitaliers et organisation des soins..... | 81 |
| II.3.2. Valorisation des séjours et échelle nationale des coûts | 82 |

| | | |
|---------------|--|------------|
| II.3.3 | Bases de données pour la recherche en santé | 82 |
| III. | EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE AU CHU DE BORDEAUX | 83 |
| III.1. | Matériels et méthodes | 83 |
| III.1.1 | Population | 83 |
| III.1.2 | Données cliniques | 83 |
| III.1.2.1. | Caractéristiques des patients | 83 |
| III.1.2.2. | Organisation des soins | 83 |
| III.1.2.3. | Détail de la procédure | 83 |
| III.1.2.4. | Fin de la procédure | 84 |
| III.1.2.5. | Devenir à six mois | 84 |
| III.1.3 | Détail des coûts du séjour | 84 |
| III.1.3.1. | Dépenses liées à l'hospitalisation | 84 |
| III.1.3.2. | Dépenses liées au plateau technique | 84 |
| III.1.3.3. | Dépenses liées à l'anesthésie | 85 |
| III.1.3.4. | Dépenses liées à l'imagerie médicale et à la biologie médicale | 85 |
| III.1.3.5. | Dépenses liées aux fonctionnements des pôles pharmacies, santé public, logistique..... | 85 |
| III.1.3.6. | Dépenses liées à l'achat des dispositifs médicaux | 85 |
| III.1.3.7. | Tarif de remboursement du séjour | 85 |
| III.1.4 | Balance financière | 86 |
| III.1.5 | Analyse statistique | 86 |
| III.2. | Résultats..... | 86 |
| III.2.1 | Résultats cliniques..... | 86 |
| III.2.1.1. | Caractéristiques des patients..... | 86 |
| III.2.1.2. | Organisation des soins | 87 |
| III.2.1.3. | Détail de la procédure..... | 88 |
| III.2.1.4. | Devenir à six mois | 89 |
| III.2.2 | Résultats médico-économiques | 90 |
| III.2.2.1. | Détail des coûts..... | 90 |
| III.2.2.2. | Valorisation du séjour de TV | 91 |
| III.2.2.3. | Balance financière | 91 |
| III.3. | Discussion | 95 |
| III.3.1 | Résultats cliniques..... | 95 |
| III.3.2 | Résultat médico économique..... | 96 |
| III.3.3 | Organisation des soins | 98 |
| III.3.4 | Limites | 98 |
| | CONCLUSION..... | 99 |
| | BIBLIOGRAPHIE | 100 |
| | ANNEXE..... | 110 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I. Classification des dispositifs médicaux..... | 19 |
| Tableau II. Tarifs des séjours pour traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire (valable du 1er Mars 2019 au 29 Février 2020). | 26 |
| Tableau III. Financement des projets évaluant un dispositif médical ou une application connectée par les programmes hospitaliers financés par le ministère de la santé. | 41 |
| Tableau IV. Liste des dispositifs médicaux financés par le forfait innovation. | 43 |
| Tableau V. Classification des antiarythmiques selon Vaughan-Williams..... | 56 |
| Tableau VI. Indications des ablations de tachycardie ventriculaire. | 61 |
| Tableau VII. Caractéristiques des principaux cathéters de cartographie au CHU de Bordeaux. | 67 |
| Tableau VIII. Evolution du prix du groupement homogène de séjour pour traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire..... | 79 |
| Tableau IX. Caractéristiques des patients à l’admission. | 87 |
| Tableau X. Coût moyen des différents postes de dépenses d’un séjour patient. | 90 |
| Tableau XI. Détail du coût des dispositifs médicaux à usage unique utilisée au cours d’une procédure d’ablation de tachycardie ventriculaire. | 91 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1. Présentation de la base de données EUDAMED. | 23 |
| Figure 2. Etape du développement clinique d'un dispositif médical. | 29 |
| Figure 3. Exemple de courbes d'apprentissage pour deux dispositifs médicaux. [30]..... | 32 |
| Figure 4. Evaluation du service attendu et de l'amélioration de service attendu par la Haute Autorité de Santé. (www.has.fr)..... | 35 |
| Figure 5. Schéma d'un bloc unidirectionnel. [49]..... | 49 |
| Figure 6. Fibrose cardiaque, histologie. | 51 |
| Figure 7. Isthme en forme de « Y » composés de deux zones d'entrée, une de sortie et de mort du signal. [55]..... | 52 |
| Figure 8. Comparaison des vitesses de conduction au sein des circuits de tachycardies ventriculaires. [55] | 52 |
| Figure 9. Traitement d'image en vue de la modélisation 3D à l'aide du logiciel MUSIC®. [80] | 63 |
| Figure 10. Aiguille de ponction transseptale (A) et gaine orientable (B) utilisée lors de la procédure (images fournisseurs). | 64 |
| Figure 11. Principaux cathéters de cartographie utilisés au CHU de Bordeaux..... | 68 |
| Figure 12. Principaux cathéters d'ablations par radiofréquence utilisés au CHU de Bordeaux..... | 71 |
| Figure 13. Evolution du nombre de procédures d'ablation de tachycardie ventriculaire | 77 |
| Figure 14. Durée moyenne de séjour pour ablation de tachycardie ventriculaire | 78 |
| Figure 15. Coût des dispositifs médicaux utilisés dans les séjours traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire selon les résultats de l'ENC 2015 et 2016. | 80 |
| Figure 16. Courbe de survie sans arythmie ventriculaire après procédure d'ablation..... | 89 |
| Figure 17. Différentiel coût/valorisation par patient. | 92 |
| Figure 18. Coût et valorisation selon le niveau de sévérité du séjour. | 93 |
| Figure 19. Distribution du différentiel coût/valorisation du séjour selon les différentes covariables. ... | 94 |

LISTE DES ABBREVIATIONS

AA: Antiarythmique

ASA: Amélioration de service attendu

ATIH: Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

ATP: Stimulations antitachycardiques

AVC: Accident vasculaire cérébral

CEPS: Comité Economique des Produits de Santé

CE: Conformité européenne

CHU: Centre hospitalier universitaire

CMD: Cardiopathies dilatées

CMH: Cardiopathie hypertrophique

CNEDIMTS: Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

CSIS: Conseil stratégique des industries de santé

CSP: Code de la santé publique

CSS: Code de la sécurité sociale

DAI: Défibrillateur automatique implantable

DAVD: Dysplasie ventriculaire droite arythmogène

DM: Dispositifs médicaux

DMI: Dispositifs médicaux implantables

DMS: Durée moyenne de séjour

ECG: Electrocardiogramme

ECMO: Oxygénation par membrane extracorporelle

EGM: Electrogramme

ENC: Etudes nationales de coûts à méthodologie commune

EPI: Etude post-inscription

FA: Fibrillation auriculaire

FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche

FICHCOMP: Fichier complémentaire des consommations de médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus

FIR: Fond d'innovation régional

GHM: Groupe Homogène de Malades

GHS: Groupe homogène de séjour

HAS: Haute autorité de la santé

HNF: Héparine non fractionnée

HTA: Hypertension artérielle

ICR: Indice de coût relatif

IMC: Indice de masse corporelle

IRM: Imagerie par résonance magnétique

IUD: Identifiant unique des dispositifs médicaux

LAVA: Potentiels ventriculaires locaux anormaux

LNE: Laboratoire national de métrologie et d'essais

LPPR: Liste des Produits et Prestations Remboursables

MCO: Etablissements de médecine, chirurgie ou obstétrique

OMS: Organisme mondial de la santé

ON: Organisme Notifiés

P-GP: Glycoprotéine P

PHRC-I: Programme de recherche clinique inter-régional

PHRC-K: Programme hospitalier de recherche clinique national en cancérologie

PHRC-N: Programme hospitalier de recherche clinique national

PHRIP: Programme de recherche infirmière et paramédicale

PME: Petites et moyennes entreprises

PMSI: Programme de médicalisation des systèmes d'information

PREPS: Programme de recherche sur la performance du système de soins

PRME: Programme de recherche médico-économique, y compris en cancérologie

RSS: Résumé de séjour standardisé

RUM: Résumé d'unité médicale

SA: Service attendu

SNDS: Système National des Données de Santé

T2A : Tarification à l'activité

TV: Tachycardie ventriculaire

UE: Union Européenne

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont de nos jours la première cause de mortalité dans le monde et représentent 31% des décès à l'échelle mondiale. Parmi elles, la tachycardie ventriculaire (TV) est un trouble du rythme grave. Elle entraîne une instabilité hémodynamique et représente l'une des causes majoritaires de mort subite cardiaque dont l'incidence est estimée à 300 000 – 350 000 cas par an en Europe (dont 50 000 cas en France), mais également aux Etats-Unis.

L'ablation des circuits de TV a considérablement amélioré la prise en charge des patients atteints par cette pathologie, autrefois limitée aux traitements médicamenteux plus ou moins délétères. Jusque dans les années 80, l'ablation était réalisée par voie chirurgicale à l'aide de cartographie réalisée pendant l'acte. Cette technique est devenue exceptionnelle avec l'avènement de l'ablation par voie percutanée inventée en 1959 mais dont le véritable essor se situe autour des années 1990-2000.

Cette évolution dans la réalisation de l'acte d'ablation a été rendue possible par le développement de dispositifs médicaux invasifs adaptés à des techniques percutanées avec pour exemple les cathéters de radiofréquence irrigués apparus en 2001 ou des systèmes de cartographie électro-anatomique performants ayant permis de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des TV. Ils ont contribué à élargir les indications et le nombre de patients éligibles à l'ablation.

Actuellement, les objectifs sont d'améliorer l'identification de sujets à risques en favorisant la mise sur le marché de cartographies non invasives et de systèmes d'imageries assistés par ordinateur, qui à partir d'algorithmes mathématiques puissants, permettent de localiser les propriétés électriques locales en rythme normal avant toute intervention.

Le développement clinique de ces dispositifs médicaux (DM) est un processus spécifique par rapport à celui du médicament aussi bien dans la phase du processus d'innovation, de l'évaluation clinique ou dans la formation des opérateurs pour leur utilisation en routine.

Sur ce thème, un nouveau règlement européen entrera en vigueur au mois de Mai 2020. Il entraînera un renforcement des exigences sur les données cliniques à fournir et sur les normes sanitaires à respecter par le fabricant en vue de l'obtention du marquage de conformité européenne (CE) nécessaire à l'accès au marché communautaire. Les premières conséquences de ce règlement sont déjà visible avec d'une part le non renouvellement du marquage pour certains DM utilisés en routine et d'autre part une réduction du nombre d'organismes notifiés

habilités à dispenser le marquage CE entraînant une augmentation du délai d'attente pour les industriels.

Au niveau national, le processus de prise en charge par l'assurance maladie d'un DM est également complexe et présente finalement très peu de similitudes et d'interactions avec celui pour l'obtention du marquage CE. Ainsi, près de 50 % des demandes de première inscription ou de réinscription sont refusées, retirées ou abandonnées par les industriels. Une des principales difficultés avancées par les différents acteurs réside dans la difficulté de conception et de gestion des essais cliniques de haut niveau de preuve. Ces derniers doivent prendre en compte, par exemple, la notion de courbe d'apprentissage des professionnels de santé, les innovations incrémentales du DM mais aussi la taille des cohortes de patients pour produire une puissance suffisante. La préparation du dossier de demande de remboursement est également un élément de discussion.

Ces résultats tiennent aussi dans la composition particulière du secteur du DM, en comparaison à celui du médicament, structuré autour d'une proportion importante de petites et moyennes entreprises (PME, moins de 250 salariés). En France, ce chiffre monte à plus de 9 entreprises sur 10. On remarque également une forte augmentation de la proportion de start-up. Ces sociétés sont moins à même de parvenir à assurer toutes les étapes nécessaires à la maturité du produit : innovation, développement clinique, assurance qualité, affaires réglementaires ou accès au marché...

Ainsi beaucoup de DM innovants sont financés par les établissements de santé qui vont les intégrer dans leur utilisation pratique. Sans existence d'actes spécifiques associés à leur utilisation, peu de données permettent d'avoir une idée de leur utilisation au niveau national et d'assurer une régulation prix-volume comme le fait l'état pour les DM remboursés. Par conséquent, peu d'études médico-économiques identifient la place de ces dispositifs dans le coût des séjours et la régulation des prix au cours du temps.

L'objectif de ce travail est de mener une évaluation médico-économique de la prise en charge de l'ablation de TV par courant de radiofréquence dans un centre hospitalo-universitaire.

La **première partie** s'intéresse à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux nécessaire à l'obtention du marquage CE et à l'accès au remboursement par les autorités nationales. Nous décrirons les financements existants pour la mise en place d'essais cliniques avant de présenter les résultats d'une analyse systématique des essais cliniques menés sur les dispositifs médicaux invasifs. L'objectif est de décrire le niveau de preuve disponible pour des DM à usage unique utilisés dans notre centre et dont le tarif d'achat, qui est libre, varie entre 400 et plus de 10.000 euros.

La **deuxième partie** vise à définir la TV en termes de physiopathologie et d'épidémiologie ainsi que sa prise en charge actuelle. Une description détaillée de l'ablation et des dispositifs médicaux invasifs utilisés au cours de la procédure sera effectuée.

La **troisième partie** présente les résultats de l'étude de micro-costing réalisée sur les patients ayant bénéficié d'une ablation de TV au sein de notre établissement. Cette étude permet de d'établir le coût de cette procédure afin de le comparer au tarif de remboursement dont bénéficie l'hôpital pour ces séjours. Une analyse de l'activité au niveau nationale (nombre d'actes, durée moyenne de séjour) est également présentée.

CHAPITRE I. EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX

I. Le secteur du dispositif médical

I.1. Définition

Les **dispositifs médicaux** regroupent un champ très vaste et hétéroclite de produits : du pansement à la valve cardiaque, en passant par les équipements d'imagerie médicale et désormais les dispositifs médicaux connectés et certaines applications médicales.

D'après le règlement de l'Union Européenne (UE) 2017/745, un dispositif médical est défini comme « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

- diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,
- communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des

- moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens [1].

Parmi l'ensemble des DM, une précision peut être apportée pour les **dispositifs médicaux implantables (DMI)** définis comme « tout dispositif, y compris ceux qui sont absorbés en partie ou en totalité, destiné:

- à être introduit intégralement dans le corps humain, ou
- à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil,

par une intervention clinique et à demeurer en place après l'intervention. Est également réputé être un dispositif implantable, tout dispositif destiné à être introduit partiellement dans le corps

humain par une intervention clinique et à demeurer en place après l'intervention pendant une période d'au moins trente jours »¹.

Enfin les **dispositifs médicaux invasifs** correspondent à « tout dispositif qui pénètre en totalité ou en partie à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface de la peau »¹. Dans ce travail, nous nous intéresserons particulièrement à ces DM invasifs utilisés en milieu hospitalier et dont la pose ne peut être effectuée que par un médecin. En effet, ces DM sont éligibles depuis 2017 à un remboursement en sus de la tarification à l'activité (T2A).

I.2. Organisation du secteur du dispositif médical en France

Le chiffre d'affaire français du dispositif médical s'établissait à 28 milliards d'euros en 2017, dont plus de huit milliards réalisés à l'export. Ce marché est en constante progression sur la dernière décennie (croissance de 5 % par an sur la période). Les principaux facteurs de croissance sont le vieillissement de la population, le développement des marchés émergents et l'augmentation de certaines pathologies. La France se situe au quatrième rang mondial en termes de ventes, derrière les États-Unis, l'Allemagne et le Japon. La majorité des ventes réalisées sur le territoire le sont par des filiales de groupes internationaux qui réalisent deux tiers du chiffre d'affaire [2].

Le secteur français du dispositif médical se distingue par une proportion importante PME. Cette tendance est d'ailleurs plus marquée dans le tissu industriel français (92 %) que dans les pays leaders du secteur en Europe (Allemagne, Suisse, etc.). Cette variété trouve son origine dans une spécialisation des entreprises autour de marchés de niche (prédominance de petites populations cibles de patients pour chaque type de produit). Le marché est également marqué par un nombre élevé de rachats d'entreprises (PME et start-up par des groupes plus importants). Cette tendance est motivée par la volonté de ces groupes d'élargir leurs portefeuilles produits, d'accéder et de pénétrer de nouveaux marchés au niveau national ou à l'étranger [3].

Analogie avec le secteur du médicament, le marché est, en partie, régulé par l'intervention des pouvoirs publics via le système d'assurance maladie. La prise en charge des dispositifs médicaux est conditionnée à leur inscription sur la liste des produits et prestations remboursables [4]. Ces dernières années, les délais d'accès au marché remboursé se sont progressivement allongés en lien avec la durée de négociation du prix entre l'état, représenté

¹ Règlement UE 2017/45. Chapitre I. Article 2.

par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et les industriels. En 2018, ce délai s'établissait en moyenne à 500 jours pour les dispositifs médicaux contre 275 jours pour les médicaments princeps [5].

II. Cadre réglementaire : vers un renforcement des exigences

II.1. Les directives européennes, une première harmonisation

Jusqu'à présent, le marché européen des dispositifs médicaux étaient réglementé par trois directives qui avaient introduit la notion de « nouvelles approches » [6-8]. Elles visaient à assurer un niveau de protection élevé de la santé humaine et de sécurité. La mise en œuvre de ces directives a permis une harmonisation du marché des dispositifs médicaux à l'intérieur de la communauté économique européenne devenue depuis la communauté européenne. Elles reposent sur un grand principe qui est l'apposition du marquage « CE » obligatoire pour la vente de DM en Europe. Ce marquage est délivré par une tierce partie officiellement désignées par les autorités administratives nationales. Il s'agit des organismes notifiés (ON).

Les directives définissent ailleurs les obligations des différents opérateurs intervenant dans la commercialisation d'un DM tel que le fabricant, responsable de la mise sur le marché, le mandataire, représentant légal du fabricant dans la communauté européenne, le sous-traitant ou fournisseur, impliqués dans la démonstration d'efficacité du produit, et les distributeurs, qui sont installés en Europe servant d'intermédiaire dans la transmission d'informations de matériovigilance après mise sur le marché.

Si cette réglementation a offert un premier cadre législatif, elle présente de nombreuses insuffisances comme l'absence d'identification par le fabricant de tous les DM vendus dans l'UE ou encore le manque d'informations et de preuves cliniques attestant la qualité et l'efficacité des DM.

En 2012, la commission européenne a présenté un ensemble de mesures visant à moderniser la législation actuelle. L'idée d'un règlement européen directement applicable, et ne demandant donc pas de transposition en droit national, a été retenu.

II.2. Règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux

En Mai 2017, la commission européenne a adopté le règlement 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux. Son entrée en application est prévue pour Mai 2020. Nous synthétiserons dans cette partie quelques points d'évolutions apportés par ce nouveau règlement.

II.2.1. Un renforcement des organismes notifiés

La législation proposée vise à clarifier et à renforcer les pouvoirs des ON². Ceux-ci seront tenus de certifier plusieurs aspects des DM à moyen et à haut risque avant qu'ils ne soient mis sur le marché et de vérifier la sécurité et la performance de ces derniers une fois sur le marché. Ces règles permettront aux ON de mener des inspections sur site et de soumettre les dispositifs à des essais physiques ou en laboratoire.

Au vu de ce renforcement, même si les États membres continuent à assurer la désignation et la surveillance des ON, les décisions prises à cet égard feront l'objet d'une expertise européenne supplémentaire. En pratique, il est prévu qu'une équipe d'évaluation composée de trois experts d'états membres différents assurent une évaluation de l'ON.

Cette croissance des exigences normatives et réglementaires a pour première conséquence de multiplier les missions des ON en Europe. Afin d'absorber au mieux ce changement, les autorités françaises ont profité du 8ème conseil stratégique des industries de santé (CSIS), pour annoncer un renforcement de l'offre de certification francophone des dispositifs médicaux et diagnostic in vitro. En France, le laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE) a filialisé son activité d'ON en Août 2018. Ceci est passé par la création du GMED SAS. Face à l'augmentation de l'activité, le groupe prévoit de passer de 140 collaborateurs actuellement entre la France et les USA à plus de 200 en 2022 [9].

² Règlement UE 2017/45. Chapitre IV. Article 35 à 44.

II.2.2. Le Marquage CE

Le règlement maintient le rôle accordé au marquage CE : un DM ne peut être mis sur le marché que si le fabricant a préalablement apposé le marquage CE³. Cette obligation ne s'applique ni aux dispositifs destinés à des investigations cliniques, ni aux dispositifs dits « sur mesure », ni aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro pour évaluation des performances. Le marquage CE définit les conditions de mise sur le marché d'un dispositif médical. Ce marquage est apposé sous la responsabilité du fabricant (ou de son mandataire). Le fabricant doit fournir la preuve de la conformité de son produit aux exigences de la directive concernée, avant d'apposer le marquage CE sur son produit. Le certificat de conformité délivré par l'organisme notifié est valable 5 ans au maximum et est renouvelable.

Les États membres présument les DM conformes aux exigences essentielles définies par ces directives lorsqu'ils sont marqués CE. L'évaluation clinique en vue de l'obtention du marquage CE doit permettre de vérifier l'efficacité et la sécurité d'un DM dans l'ensemble des indications revendiquées par le fabricant.

La nature de cette évaluation clinique dépend principalement de la classe à laquelle le DM appartient. En effet, les DM sont répartis en quatre classes (Tableau I).

Tableau I. Classification des dispositifs médicaux

| CLASSE | RISQUE | MARQUAGE CE | EXEMPLE |
|--------|-------------------|--------------------------------|--|
| I | faible | Autocertification | Pansements adhésifs Verres correcteurs |
| IIA | faible à moyen | Audit par un organisme notifié | Lentilles de contact Tubes trachéaux |
| IIB | moyen à élevé | Audit par un organisme notifié | Appareils à rayons X Stents urétraux Cathéters cardiovasculaires |
| III | élevé | Audit par un organisme notifié | Prothèse de genou Pacemaker |

³ Règlement UE 2017/45. Chapitre II. Article V.

Ce classement rend compte du niveau de risque apporté par le DM. Il prend en compte plusieurs paramètres dont la durée d'utilisation, le caractère invasif ou non, la voie d'abord, la possibilité ou non de réutilisation, la visée thérapeutique ou diagnostique et la partie du corps en contact avec le dispositif.

II.2.3. Evaluation clinique

II.2.3.1. Evaluation clinique

Pour l'obtention du marquage CE, l'évaluation clinique a pour but de démontrer la sécurité et les performances du DM pour chaque indication revendiquée par le fabricant⁴.

Pour l'ensemble des DM, le fabricant doit fournir, à minima, une analyse critique de la littérature reprenant l'ensemble des études cliniques disponibles. Il s'engage sur la pertinence des données en s'assurant de la qualité méthodologique des études. Pour les DM implantables et ceux faisant partie de la classe III, une investigation clinique est systématiquement requise. Pour le reste, les données collectées peuvent être spécifique au DM visé ou bien celle d'un DM équivalent ayant déjà obtenu le marquage CE. L'équivalence est définie par les critères suivants :

- équivalence clinique (indications d'utilisation, site d'utilisation, population cible, performances cliniques, ...)
- équivalence technique (conception, spécification, mode opératoire,...)
- équivalence biologique (biocompatibilité, tissus, matériaux).

⁴ Règlement UE 2017/45. Chapitre VI. Article 61.

II.2.3.2. Investigations cliniques

Le règlement européen fixe les exigences générales relatives aux investigations cliniques⁵

II.2.3.3. Suivi clinique après commercialisation

Le suivi clinique après commercialisation est une évolution importante du nouveau règlement européen⁶. Il correspond à une collecte et une évaluation de manière proactive des données cliniques résultant de l'utilisation d'un DM en vie réelle dans le but de confirmer son rapport bénéfice/risque. Chaque fabricant doit ainsi fournir à l'ON un plan de suivi clinique après commercialisation comprenant notamment les méthodes et la procédure à appliquer comme :

- la collecte de l'expérience clinique acquise,
- les retours d'informations des utilisations (gestion des réclamations et autres remontées spontanées d'information),
- la consultation de la littérature scientifique et d'autres sources de données cliniques.

Les données issues de la surveillance après commercialisation sont analysées et aboutissent, si nécessaire, à la mise en place de mesures préventives et/ou correctives, à la modification du DM ou encore de l'utilisation prévue. Enfin, le fabricant met à disposition de l'ON le rapport de la surveillance qui est étudié lors du renouvellement du marquage CE. Selon la classe du dispositif (IIb ou III), celui est publié sur le site EUDAMED.

II.2.4. Identifiant unique des dispositifs

La création de l'identification individuelle des DM (IUD) s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la traçabilité⁷. L'IUD correspond à un code alphanumérique contenant une information standardisée permettant l'identification formelle des DM commercialisés. Il devra être apposé sur le conditionnement de chaque dispositif. L'IUD va apporter une harmonisation du langage entre les différents opérateurs du marché (établissements de santé, autorités de santé, entreprises). La mise en place de cet identifiant devrait permettre, à terme, d'effectuer des

⁵ Règlement UE 2017/45. Chapitre VI. Article 61.

⁶ Règlement UE 2017/45. Chapitre VII. Section I. Article 83.

⁷ Règlement UE 2017/45. Chapitre II. Article 27.

recherches dans les systèmes de données, d'améliorer le signalement des incidents et la réalisation de rappels et autres mesures correctives sur le terrain.

II.2.5. Transparence et traçabilité : création d'EUDAMED

Le règlement prévoit le déploiement d'une nouvelle version de la base de données européenne, nommée EUDAMED⁸. Cette base regroupera l'ensemble des dispositifs médicaux ayant bénéficié du marquage CE. Actuellement en cours d'élaboration, la base doit être opérationnelle à partir de Mai 2020. La base de données fonctionnera à l'aide de la classification italienne des DM composée de 22 catégories, sept niveaux de classification et près de 6700 lignes différentes.

La base de données permettra de disposer d'informations précises sur chaque DM commercialisé en Europe (Figure 1). Sur ce principe, chaque fabricant fournit un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques pour les DM implantables et les DM de classe III. Ce résumé est validé par ON en charge de l'attribution du marquage CE puis mis à disposition du public via la plateforme EUDAMED. Le résumé contient, à minima :

- la destination du DM, les indications ou contre-indications et les populations cibles ;
- le détail de l'évaluation clinique et les informations pertinentes sur le suivi clinique après commercialisation.

⁸ Règlement UE 2017/45. Chapitre II. Article 33.

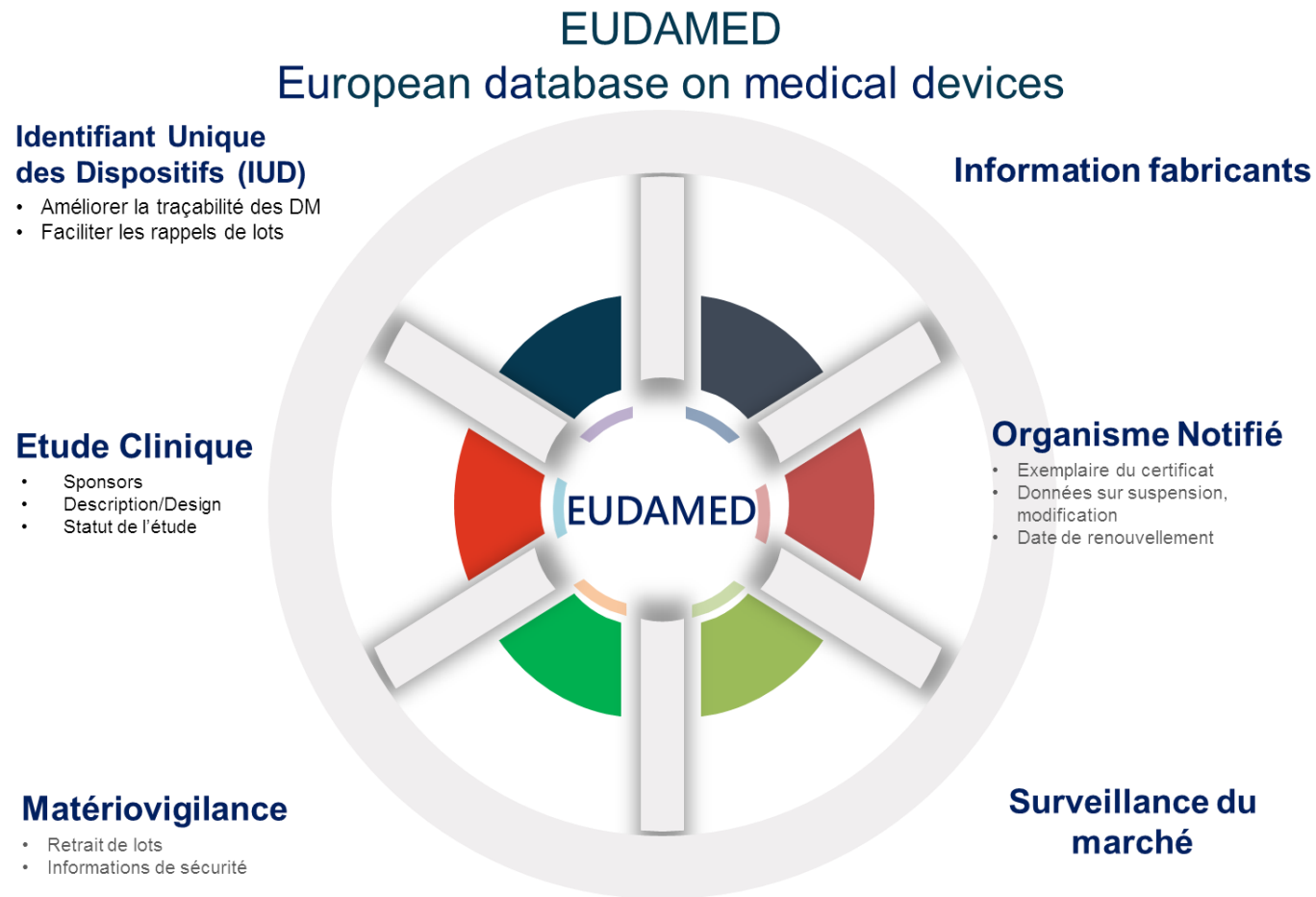


Figure 1. Présentation de la base de données EUDAMED.

III. Financement des dispositifs médicaux dans les établissements de santé

Après apposition du marquage CE et commercialisation, le financement des DM dans les établissements de santé peut intervenir selon trois modalités différentes :

- le financement au travers des tarifs des groupements homogènes de séjour ;
- le financement en sus de la T2A ;
- le financement par l'intermédiaire d'enveloppes ministérielles (missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation) ou régionales (fond d'innovation régional, FIR) ponctuelles (non détaillé).

III.1. Les groupements homogènes de séjour

Le financement des DM au sein des établissements de santé est assuré par les tarifs des prestations définis à l'article L.162-22-6 du code de la sécurité sociale (CSS). Ce financement a été créé à la suite de la mise en place de la T2A en 2004 dans les établissements de médecine, chirurgie ou obstétrique (MCO) [10]. Ce concept a remplacé celui de la dotation globale.

Pour chaque séjour réalisé dans un établissement de MCO, le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permet d'effectuer un résumé de séjour standardisé (RSS). Ces RSS sont constitués d'un ou plusieurs résumés d'unité médicale (RUM) correspondant aux résumés des informations médicales et administratives recueillies dans chaque unité où a séjourné le patient (exemple : âge, sexe, motif d'hospitalisation, diagnostic principal, acte classe de la classification commune des actes médicaux,...).

A partir de ces informations, il est possible d'affecter le séjour du patient à un Groupe Homogène de Malades (GHM) unique. Ces GHM constituent le système de classification médico-économique utilisé dans le système hospitalier. Chaque GHM est associé à un ou plusieurs groupe(s) homogène(s) de séjour (GHS).

Les GHS correspondent à l'affectation d'un tarif opposable que va recevoir l'établissement pour l'activité réalisé (Tableau I). Il existe en théorie, pour un GHM donné, quatre GHS correspondant à des séjours de niveaux de sévérités différents (de 1 à 4, sévérité croissante). Ces GHS sont pondérables selon :

- la durée du séjour patient : suppléments journaliers au-dessus d'une certaine durée (ou borne) ;

- le passage en unité de soins spécialisée (réanimation, soins intensifs, surveillance continue, néonatalogie) qui donne droit à un supplément journalier ;

Le tarif de chaque GHS est réévalué chaque année dans le cadre des campagnes tarifaires et publié par arrêté au mois de mars (Tableau II). Dernièrement, ces campagnes sont marquées par une baisse des tarifs des séjours limitée, en 2018, à -0,5%, soit un taux sensiblement plus favorable qu'en 2017 (-0,9%) et 2016 (-1%) [11].

Les autorités publiques appliquent chaque année un coefficient dit prudentiel afin de constituer une réserve qui a vocation à être libérée en cas de respect de l'objectif national des dépenses de l'assurance maladie [12]. Ce coefficient, fixé annuellement, correspond au pourcentage retenu sur chaque séjour (0,7% en 2018 et 2019). En 2018, la restitution n'a été que partielle : 302 millions d'euros sur les 452 mis en réserve (66,8%) [13].

A noter que si l'établissement dépasse la somme allouée, le différentiel ne sera pas couvert et devra être amorti par son budget de fonctionnement.

Tableau II. Tarifs des séjours pour traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire (valable du 1er Mars 2019 au 29 Février 2020).

| Code | Libellé | Borne Basse ^a | Borne Haute ^b | Tarif GHM | Forfait EXB | Tarif EXB | Tarif EXH |
|--------|--|--------------------------|--------------------------|------------|-------------|-----------|-----------|
| 05K191 | Traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire, niveau 1 | - | 5 | 5 875,9 € | - | - | 361,8 € |
| 05K192 | Traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire, niveau 2 | - | 9 | 8 914,5 € | - | - | 239,3 € |
| 05K193 | Traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire, niveau 3 | - | 22 | 12 025,7 € | - | - | 874,4 € |
| 05K194 | Traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire, niveau 4 | - | - | 17 144,0 € | - | - | - |

^a**Borne Basse** : durée de séjour en delà de laquelle le tarif du séjour est minoré (ne s'applique qu'au GHS pour lesquels une borne basse a été fixée). Calcul de la sous-valorisation des séjours :

- Cas 1 : application du forfait EXB
 - Valorisation = Tarif GHS – Forfait EXB
- Cas 2 : application du tarif EXB journalier
 - Valorisation = Tarif GHS – [Borne basse – Durée séjour] x Tarif EXB

^b**Borne Haute**: durée de séjour au-dessus de laquelle le tarif du séjour est majoré (ne s'applique qu'au GHS pour lesquels une borne haute a été fixée). Calcul de la valorisation des séjours :

- Application du forfait EXH
 - Valorisation = Tarif GHS + [Durée séjour - Borne Haute] x Tarif EXH

III.2. La Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR)

III.2.1. Procédure d'inscription

Certains DM mentionnés peuvent bénéficier d'une prise en charge spécifique et dérogatoire permettant un financement en sus de la T2A. Cette prise en charge nécessite l'inscription des DM concernés sur une liste, dite « liste en sus », prévue à l'article L 162-22-7 du CSS (annexe I). L'inscription sur la liste en sus est une décision des ministres chargés des solidarités, de la santé et des comptes, après avis de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS).

Pour être inscrits sur cette liste, les produits doivent être parallèlement inscrits par décision de ces mêmes ministres, sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR), prévue à l'article L 165-1 du CSS, après avis de la CNEDiMTS. Deux titres de la LPPR sont réservés aux DM utilisés dans les établissements de santé :

- **TITRE 3** : DISPOSITIFS MEDICAUX IMPLANTABLES, IMPLANTS ET GREFFONS TISSULAIRES D'ORIGINE HUMAINE ;
- **TITRE 5** : DISPOSITIFS MEDICAUX INVASIFS NON ELIGIBLES AU TITRE III.

Le titre 5 a été créé en 2017 et permet désormais la prise en charge en sus des GHS, des DM invasifs utilisés par des médecins dans les établissements de santé. Cette création répond à l'évolution des pratiques et au développement de nouveaux DM utilisés, par exemple, en percutanée le temps d'une intervention. (Ils s'opposent aux DMI dont la durée d'implantation est supérieure à trente jours).

Après décision d'inscription sur les différentes listes par les ministres concernés, une négociation tarifaire intervient entre l'industriel commercialisant le DM et le CEPS. Cette négociation aboutit à la fixation d'un tarif de responsabilité (base du remboursement), d'un prix limite de vente (prix maximum de vente du produit au public dans le cadre des DM remboursés en ville) et de différentes remises conventionnelles. Ces remises peuvent être dues sur chaque unité vendue, ou bien à partir d'un certain volume de vente ou chiffre d'affaire réalisé. Elles peuvent également être progressives par palier [14]. En cas d'échec des négociations, le CEPS peut prendre une décision unilatérale sur la fixation du prix.

III.2.2. Remboursement et contractualisation des établissements de santé

Le remboursement intervient après transmission par l'établissement de santé du fichier complémentaire des consommations de médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus (FICHCOMP). Le fichier FICHCOMP enregistre les médicaments et dispositifs médicaux financés en sus de la T2A utilisés lors des séjours patients.

Le remboursement est basé sur le respect de garanties contractuelles prises entre l'établissement de santé et l'agence régionale de santé (ARS) dont il dépend. En cas de non-respect de ces engagements, le directeur général de l'ARS peut décider de diminuer le taux de remboursement des produits facturables jusqu'à 70% (au lieu de 100%) [15].

IV. Evaluation clinique

La mise sur le marché et la prise en charge des DM est conditionnée à une évaluation clinique de qualité. D'après la HAS, le développement clinique d'un DM répond à trois phases distinctes (Figure 2):

- phase préclinique ;
- phase clinique ;
- phase de mise à disposition du DM.

Pour autant, et en comparaison à d'autres technologies de santé, l'évaluation des DM présente des spécificités.



Figure 2. Etape du développement clinique d'un dispositif médical.

IV.1. Spécificités de l'évaluation clinique d'un dispositif médical

Les essais cliniques randomisés sont les études cliniques apportant le plus haut niveau de preuve cliniques, seulement dépassés par les méta-analyses incluant l'ensemble des essais cliniques randomisés sur un sujet [16]. Ils permettent de garantir l'efficacité clinique d'un DM et son bénéfice pour le patient. La mise en œuvre de ces études représente un véritable défi dans l'évaluation clinique des DM en comparaison à l'évaluation des médicaments. De nombreuses études ont ainsi montré le manque de données disponibles pour les agences en charge de l'évaluation des produits de santé [17-18]. D'autres travaux se sont concentrés sur l'identification des barrières à la mise en place de ces études [19-21].

IV.1.1. Maturité du dispositif et évaluation

Les DM doivent être considérés comme des technologies de santé évolutives. Au cours de son cycle de vie, un DM va subir des modifications mineures ou substantielles résultats des retours d'expériences ou d'avancées technologiques. Ceci concourt à rendre la durée de vie d'une version d'un DM très courte [22]. Ainsi, une étude clinique randomisée réalisée sur une version trop précoce du dispositif pourrait ne pas refléter les véritables performances du DM final ou actuellement commercialisé. A l'inverse une évaluation trop tardive fait courir le risque d'une diffusion et d'une utilisation massive d'un DM sans preuve clinique [23].

IV.1.2. Population éligible

La taille de la population éligible à l'utilisation d'un DM est un paramètre important à prendre en compte dans l'évaluation d'un DM. Elle peut constituer un frein à la réalisation d'essai à groupe parallèle d'une puissance statistique importante du fait d'une population cible trop faible.

IV.1.3. Essai en aveugle ou en insu

La mise en place d'essai en aveugle (ou en insu) permet de réduire les biais de mesure liés à la subjectivité du médecin, du statisticien en charge de l'analyse des résultats ou du patient lui-même. Ce biais peut être à l'origine d'une surestimation de l'effet thérapeutique d'un traitement [24]. Dans une revue de la littérature sur 60 essais randomisés sur l'évaluation de DM implantable, Boudron et coll. ont montré que seulement 25 % était réalisé en simple aveugle (patient) et 3% en double aveugle (patients + médecin) [25].

IV.1.4. Choix du comparateur

Le choix du comparateur doit être basé sur les données cliniques déjà existantes dans la littérature. Le comparateur optimal doit être celui disposant de la meilleure évidence clinique dans l'indication envisagée pour le DM à évaluer. Si le DM vient s'ajouter à un protocole de prise en charge existant, la comparaison doit s'effectuer contre ce protocole seul. On citera l'exemple de l'essai clinique randomisé actuellement en cours visant à comparer l'ajout d'une pompe cardiaque Impella® à l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) dans la prise en charge du choc cardiogénique. L'ECMO seul a été considéré comme traitement comparateur [26]. La situation est plus complexe lorsque le comparateur expose à une intervention plus lourde et plus invasive d'un point de vue éthique (exemple percutanée versus chirurgie lourde).

IV.1.5. Courbe d'apprentissage

Le bénéfice clinique d'un dispositif médical peut dépendre du DM lui-même, mais aussi des performances de l'équipe médicale. On évoque très souvent la notion de courbe d'apprentissage ou de caractère opérateur dépendant [27]. Ainsi la comparaison du taux de succès d'une procédure à l'aide de deux DM peut aboutir à des résultats différents selon l'expérience cumulée de l'équipe médicale réalisant la procédure (Figure 3). Afin de limiter au maximum ce biais dans les études, il convient de décrire dans la méthodologie l'expérience de chaque opérateur ainsi que le niveau de supervision reçue avant le début des essais (« proctoring ») [28]. La complexité des cas dans chaque bras doit également être de niveau similaire. Le design de l'essai clinique peut également prévoir une phase de « roll-in » [29]. Dans ce cas, les n premiers cas réalisés par un opérateur seront analysés séparément du reste des cas afin de vérifier l'effet de l'apprentissage et ne pas biaiser les résultats.

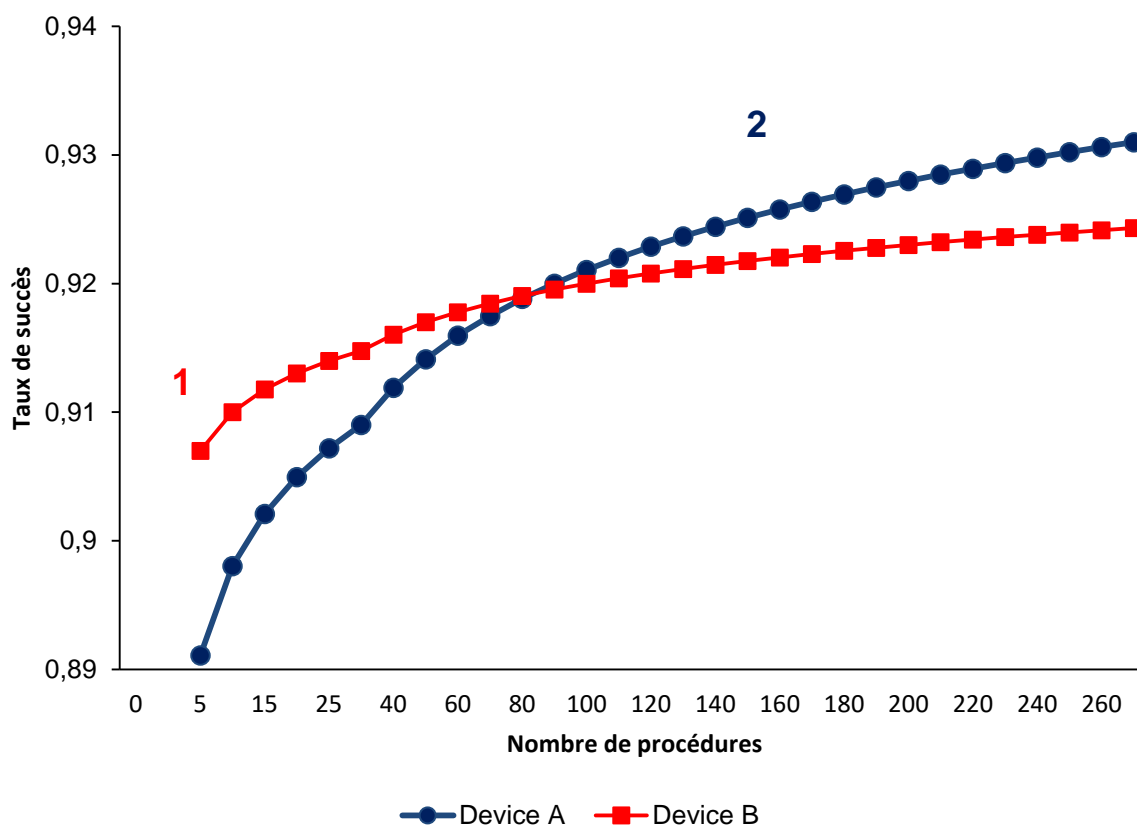


Figure 3. Exemple de courbes d'apprentissage pour deux dispositifs médicaux. [30]

1 : le DM A présente un taux de succès supérieur au DM B qui demande un apprentissage plus important. 2 : Après apprentissage, le DM B offre un taux de succès supérieur.

IV.2. Proposition méthodologique : synthèse du projet MedTechTA

Avec le financement de l'Union Européenne, l'objectif général du projet MedtechHTA (Methods for health technology assessment of medical devices: A European perspective) était d'identifier les améliorations des méthodes d'évaluation des technologies de santé [31].

Au terme de ces travaux, le groupe de travail issu du projet MedtechHTA recommande les actions suivantes,

- que les procédures réglementaires (mise sur le marché) et d'accès au remboursement soient alignés [32]. La collecte des données sur l'efficacité d'un produit devrait répondre conjointement aux exigences des régulateurs et des payeurs ;
- que des registres avec recueil d'indicateurs pertinents soient mis en place et que les données soit régulièrement traitées avec prise de décision associée ;
- que des méthodes d'évaluations spécifiques soient appliquées pour les DM [33] :

- méta-analyse systématique sur les cohortes existantes,
- ajustement des résultats selon la courbe d'apprentissage,
- analyse bayésienne dans le cas de cohorte à petits effectifs ;

Les essais *in silico* sont déjà utilisés à titre exploratoire pour évaluer la prédiction pharmacocinétique et pharmacodynamique d'un produit de santé (annexe II) [34].

- que la diffusion de l'utilisation des DM soit optimisée :
 - faciliter le « proctoring » des équipes médicales,
 - développer une classification commune entre les pays afin de faciliter les comparaisons internationales (sur ce principe la commission européenne a décidé de retenir la classification italienne des dispositifs médicaux comme référence au niveau européen).
 - faciliter les communications scientifiques.

IV.3. Exigences particulières en matière d'investigations cliniques et de preuves cliniques

IV.3.1. En vue de l'obtention du marquage CE

L'évaluation avant mise sur le marché est renforcée. Le fabricant doit désormais la planifier, la réaliser et la documenter pour démontrer la conformité aux exigences de sécurité et performance du règlement qui dépendent des caractéristiques et de la destination du dispositif. L'évaluation clinique du DM doit suivre une procédure fondée sur une évaluation des publications scientifiques pertinentes, des résultats de toutes les investigations cliniques disponibles ainsi que la prise en compte des alternatives actuellement disponibles. De nouvelles exigences essentielles sont introduites, comme la justification du recours à des substances dangereuses ou encore pour la cyber-sécurité. Pour les DM à base de substances absorbées : de nouvelles procédures de consultation sont créées pour la certification CE auprès d'une autorité compétente en matière de médicament. Enfin pour les nouveaux dispositifs implantables : le recours aux investigations cliniques pour l'évaluation devient incontournable. Un panel d'experts européens devra ainsi être consulté sur le dossier clinique des nouveaux DM implantables de classe III.

IV.3.2. En vue d'une inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR)

La CNEDIMTS est une des commissions de la HAS en charge de l'évaluation des dispositifs médicaux à usage individuel, ou d'autres produits de santé à visée diagnostic, thérapeutique ou de compensation du handicap (à l'exclusion des médicaments) et des prestations associées, en vue de leur remboursement par l'Assurance maladie. L'évaluation intervient après dépôt d'un dossier de demande d'inscription d'un DM sur la LPPR par le laboratoire le commercialisant.

L'évaluation d'un dispositif par la CNEDIMTS repose majoritairement sur deux critères :

- **le service attendu ou rendu (SA)** par le dispositif qui peut être suffisant ou insuffisant (critère binaire). Le choix se fait selon l'intérêt du produit (rapport bénéfice/risque) et son intérêt de santé publique (l'épidémiologie de la pathologie, l'impact du dispositif médical sur la santé publique et l'estimation de la population cible). Le SA/SR sert à déterminer si un dispositif médical doit être remboursé ou non (suffisant ou insuffisant) ;
- si le service attendu est suffisant, la CNEDIMTS évalue alors **l'amélioration de service attendu ou rendu (ASA)** par le dispositif. L'ASA peut être absente, mineure, modérée, importante ou majeure. L'ASA un impact sur la fixation du prix du dispositif médical, négocié par le CEPS avec l'industriel. Elle permet de situer le DM par rapport aux alternatives thérapeutiques déjà existantes (Figure 4).

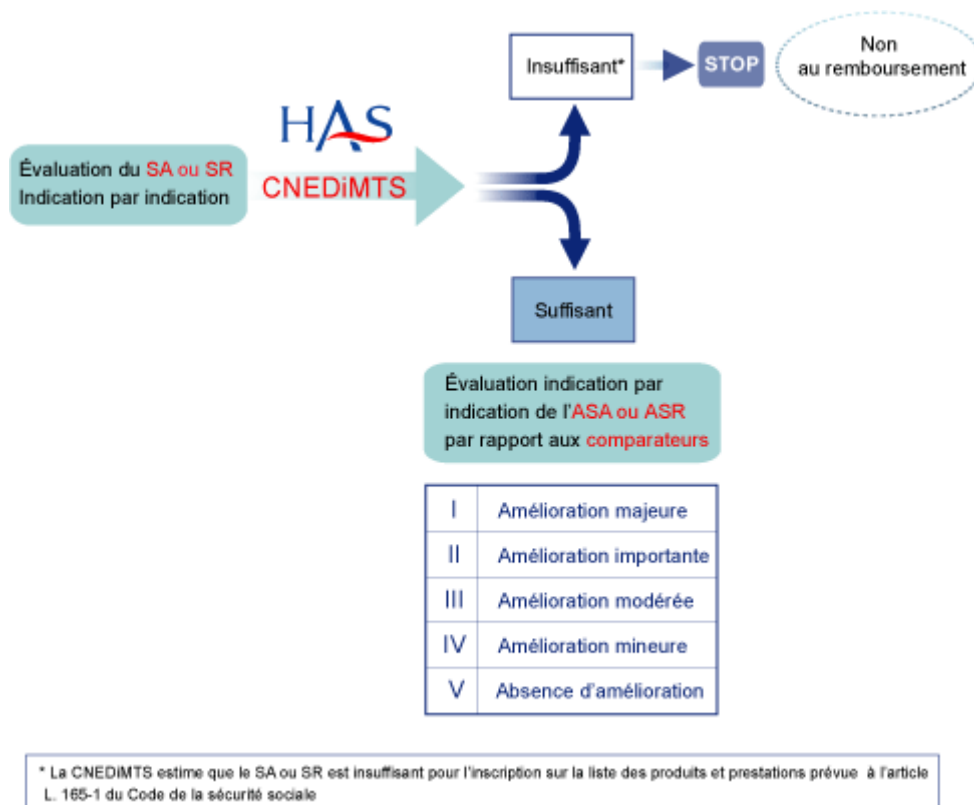


Figure 4. Evaluation du service attendu et de l'amélioration de service attendu par la Haute Autorité de Santé. (www.has.fr).

La CNEDiMITS fixe également la population cible qui sera concernée par l'utilisation de ce dispositif. Ce chiffre revêt un caractère primordial. Les autorités compétentes se basent sur ce volume de vente pour négocier un tarif avec les industriels. Si ces derniers dépassent le volume cible, ils seront soumis à des taxes supérieures sur le prix de vente du DM [35].

Pour toute inscription, il convient de définir si le dispositif est le premier de sa classe ou non à être inscrit :

- dans le cadre d'une primo-inscription, les études cliniques vont devoir prouver la supériorité du DM en comparaison de la prise en charge standard de la pathologie dans lequel le DM à évaluer est indiqué ;
- dans le cas contraire, les études devront montrer, au minimum, la non-infériorité du DM contre celui déjà inscrit.

IV.3.2.1. Données cliniques attendues

Les exigences scientifiques de la CNEDiMITS varient selon la catégorie de DM. Les DM à visée thérapeutique nécessitent des études de plus haut niveau de preuve que les DM d'assistance médicale ou autres.

La CNEDIMITS s'appuie sur l'ensemble des données disponibles dans la littérature qu'elles soient ou non fournies par l'industriel dans le dossier de demande d'inscription. Le laboratoire peut également fournir des études non publiées. Les études analysées sont celles spécifiques aux DM évalués mais peuvent aussi être celles relatives aux DM de même type si une équivalence est revendiquée. A noter qu'une équivalence vis-à-vis d'un produit qui a fait l'objet d'étude(s) clinique(s) ne peut être revendiquée que dans le cas où ce produit ne génère pas de risque additionnel. Il doit être utilisé dans des indications et conditions strictement similaires au produit dont il revendique l'équivalence.

Une étude contrôlée randomisée conçue et réalisée en double aveugle (ou du moins avec un observateur indépendant) est l'étude offrant le meilleur niveau de preuve. Ce type d'étude n'est pas toujours possible pour évaluer les DM et la commission prend en compte le contexte. La qualité méthodologique de l'étude est un élément systématiquement analysé par la commission. Des études mal conduites ou de niveaux de preuves trop faibles ne sont, en général, pas incluses dans l'évaluation. Quelques principes appréciés par la CNEDIMITS sont rappelés :

- l'objectif principal de l'étude doit être formulé de façon précise ;
- l'étude ne doit contenir qu'un seul critère de jugement principal. Les critères de jugement intermédiaire peuvent également être pris en compte ;
- les critères d'inclusion des patients dans l'étude doivent correspondre aux indications revendiquées par l'industriel pour le remboursement du DM ;
- le nombre de sujets nécessaire pour avoir une puissance statistique suffisante est fixé à priori ;
- le taux de perte de vue est le plus faible possible ;
- l'analyse statistique est basée selon une méthodologie précise fixée à priori et doit être réalisée en intention de traiter pour les études de supériorité et « per protocol » pour les non-infériorités ;
- pour les études de non infériorité, la commission portera une attention particulière au choix du seuil de non-infériorité.

D'après les différents avis publics rendus par la CNEDIMTS, et publiés sur le site de la HAS, les principaux facteurs ayant conduit à un service attendu insuffisant sont :

- un niveau d'efficacité faible, sans pertinence clinique ;
- une efficacité démontrée dans une population non transposable ou généralisable à la population prévue par l'indication revendiquée du dispositif ;
- ou encore l'existence d'alternatives ayant fait preuve d'une efficacité plus importante ou ayant des effets indésirables moins graves ou moins fréquents.

IV.3.2.2. Etude et suivi post-commercialisation

Dans le cadre de la procédure de remboursement, l'inscription d'un DM sur la LPPR peut être soumise à certaines conditions parmi lesquelles l'obligation de réaliser des études post-inscription (EPI). Le but de ces études est de confirmer le rapport bénéfice/risque du DM à long terme, pour les DM implantables, et vérifier les performances cliniques d'un DM dans des conditions réelles d'utilisations qui diffèrent souvent de celles des essais cliniques. Les résultats des EPI conditionnent le renouvellement de l'inscription initiale du DM qui est de cinq ans.

V. Les programmes de recherche institutionnels et leurs appels à projets

De nombreux financements publics ont été mis en place afin d'accompagner la recherche et l'innovation médicale dans le domaine des produits de santé. Nous détaillerons certains financements publics dans cette partie qui permettent de financer des études cliniques à promotion hospitalière qui constitueront des éléments appréciables en vue d'une éventuelle prise en charge par les autorités de santé.

V.1. Description des appels à projets

Les autorités de santé assurent le pilotage de programme pour financer des projets de recherche au sein des établissements de santé dont l'objectif est de participer :

- (i) au développement de technologies de santé à la fois nouvelles et innovantes,
- (ii) à l'interrogation de la pertinence de celles déjà mises en œuvre, concernant leur efficacité ou leur efficience et,
- (iii) à l'optimisation de l'organisation des soins et des parcours de santé.

Les programmes couvrent les champs de la recherche clinique (PHRC), translationnelle, infirmière et paramédicale, médico-économique (PRME), et sur la performance du système de soins. Chaque programme de recherche se décline en un ou plusieurs appels à projets. La fréquence de ces programmes est annuelle et l'ouverture des candidatures survient après la parution de l'instruction publiée par la direction générale de l'offre de soins. Au total, huit appels à projet différents existent :

- Programme de recherche translationnelle en santé, PRT-S ; (en partenariat avec l'Agence National de la Recherche) ;
- Programme de recherche translationnelle en cancérologie, PRT-K ; (en partenariat avec l'Agence National de la Recherche)

Ces deux programmes répondent au besoin spécifique de financement des études situées entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.

- Programme hospitalier de recherche clinique national, PHRC-N ;
- Programme hospitalier de recherche clinique national en cancérologie, PHRC-K ; (en partenariat avec l'InCA)
- Programme de recherche clinique inter-régional, PHRC-I ; (en partenariat avec les groupements interrégionaux de recherche clinique et d'innovation)

Le PHRC finance des projets de recherche dont les objectifs sont :

- la mesure de l'efficacité des technologies de santé. L'objectif est de financer des projets qui permettront de disposer de recommandations de haut grade (importance du design et de la méthodologie de l'étude)
- l'évaluation de la sécurité, de la tolérance ou de la faisabilité de l'utilisation des technologies de santé chez l'Homme (par exemple : études de phase I et I/II, études de

phase IV). Les résultats des projets devront directement permettre une modification de la prise en charge des patients.

- Programme de recherche médico-économique, y compris en cancérologie, PRME ;

Le PRME a pour objectif l'évaluation de l'efficacité des technologies de santé et des stratégies de prise en charge. Il s'articule autour de deux axes : l'innovation en santé et le parcours de soins. Le premier vise à financer des projets évaluant des nouvelles technologies en vue de disposer de niveau de preuve suffisants avant leur évaluation par la Haute Autorité de Santé pour prise en charge par l'assurance maladie par exemple. Le second vise à comparer l'impact de telles technologies sur la prise en charge. Par le passé, de nombreux projets visant à favoriser le virage ambulatoire ont été financés par le PRME.

- Programme de recherche sur la performance du système de soins, PREPS ;

Le PREPS a pour objectif d'améliorer l'efficacité puis l'efficacité de l'organisation des services de santé. Il assure le financement de l'expérimentation de nouveaux modèles d'offre ou d'organisation de services de santé ou de parcours des patients

- Programme de recherche infirmière et paramédicale, PHRIP.

Le PHRIP a pour objectif la production de connaissances scientifiques utilisables par les auxiliaires médicaux dans leurs prises de décisions ou leurs pratiques.

V.2. Financements accordés pour l'évaluation des DM

Les projets financés par les programmes PHRC, PRME et PREPS entre 2012 et 2018 ont été collectés sur le site du ministère de la santé. Pour chaque programme, les projets relatifs au DM et DM connectés ont été répertoriés ainsi que la thématique, la nature de l'étude, du dispositif évalué et du montant alloué.

Les programmes de recherche ont permis de financer 122 études sur l'évaluation d'un DM (8% des projets retenus) et 22 sur un DM connecté (1,5%). En proportion, le programme PRME était celui ayant retenu le plus de projets sur ces thématiques (15/41, 36%). Le financement moyen de ces 15 projets était de 1 083 116 € par projet (tableau III). Il s'agissait d'études randomisées qui prévoyaient d'inclure en moyenne 327 patients et 11 centres investigateurs. Les thématiques les plus retenues étaient le cardiovasculaire (4/15) et la neurologie (3/15). Un

intérêt était porté sur la comparaison entre prise en charge ambulatoire contre conventionnelle (4/15).

Les projets autour des DM connectés retenus s'intéressaient le plus souvent au suivi des patients à domicile dans le cadre de maladies chroniques. Le remboursement de la télémédecine et le développement de nombreuses start-up dans le domaine de la « e-santé » devraient faire augmenter le nombre de projets au cours des années à venir.

Les résultats de ces projets permettent aux autorités sanitaires de disposer d'éléments de preuves importantes pour décider ou non de la prise en charge de certains DM. Nous pourrions citer l'exemple de l'étude MITRA-FR financé par un PHRC national [36]. Il s'agissait d'un essai multicentrique, contrôlé randomisé évaluant l'efficacité de la réparation percutanée de la valve mitrale par le DM MITRACLIP dans l'insuffisance mitrale (IM) sévère secondaire avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Ce système de clip était déjà remboursé dans le traitement des insuffisances mitrales dégénératives non opérables [37]. L'essai a été réalisé en comparaison au traitement médical seul. Après un suivi des patients pendant 12 mois, le MitraClip n'a pas montré de différences significatives dans la réduction du taux d'hospitalisation ou de décès. Cette étude permet à la CNEDIMTS de disposer d'éléments précis quant à une décision sur l'extension d'indication.

Enfin en 2019, le projet ECOREPAR (Evaluation médico-ECONomique, comparative, en vie REelle de la Prostatectomie totale Robot Assistée vs laparoscopie classique et chirurgie ouverte dans le cancer de la prostate) a bénéficié d'un financement par le PRME [38]. Ce projet s'appuie sur le Système National des Données de Santé (SNDS) instauré par l'article 193 de la loi de modernisation de notre système de santé de janvier 2016. Les projets basés sur les bases de données nationales, déjà très développés en pharmaco-épidémiologie sur le médicament, devraient connaître un véritable essor ces prochaines années.

Tableau III. Financement des projets évaluant un dispositif médical ou une application connectée par les programmes hospitaliers financés par le ministère de la santé.

| Programme | Période | Projets retenus | Montant maximum accordés | Projets DM retenus | Montants accordés | Ratio |
|-----------|-----------|-----------------|--------------------------|--------------------|-------------------|-------|
| | | (n=) | (€) | (n=) | (€) | (%) |
| PHRC-I | 2012-2017 | 605 | 122 658 082 € | 57 | 9 646 103 € | 7,8% |
| PHRC-N | 2012-2018 | 687 | 388 122 440 € | 48 | 27 354 478 € | 7,0% |
| PRME | 2013-2017 | 41 | 51 934 368 € | 15 | 16 246 747 € | 31,3% |
| PREPS | 2013-2017 | 200 | 71 328 074 € | 2 | 564 952 € | 0,8% |

| Programme | Période | Projets retenus | Montant maximum accordés | Projets DM retenus | Montants accordés | Ratio |
|-----------|-----------|-----------------|--------------------------|--------------------|-------------------|-------|
| | | (n=) | (€) | (n=) | (€) | (%) |
| PHRC-I | 2012-2017 | 605 | 122 658 082 € | 4 | 845 383 € | 0,7% |
| PHRC-N | 2012-2018 | 687 | 388 122 440 € | 4 | 2 165 335 € | 0,6% |
| PRME | 2013-2017 | 41 | 51 934 368 € | 5 | 5 139 099 € | 9,9% |
| PREPS | 2013-2017 | 200 | 71 328 074 € | 9 | 3 407 175 € | 4,8% |

V.3. Forfait innovation

Le forfait innovation est un processus dédié aux dispositifs médicaux et aux actes innovants. Il est consacré aux innovations de rupture. Il permet de proposer aux patients un accès précoce et sécurisé à ces DM ; et aux autorités publiques d'avoir accès de manière structurée et encadrée à des données clinique et/ou médico-économique manquantes. La prise en charge dérogatoire correspond aux coûts des soins associés à l'innovation incluant les coûts de la technologie de santé innovante et le cas échéant les coûts des actes et/ou des prestations associés et/ou d'hospitalisation associés à l'innovation. En contrepartie, l'industriel s'engage à mener une étude de qualité méthodologique suffisante validée par la Haute Autorité de Santé. Initialement mis en place en 2009, le forfait innovation n'avait pas rencontré le succès escompté dû au manque de lisibilité et de communication autour du dispositif. Des précisions ont été apportées sur la définition du caractère innovant, sur les objectifs cliniques à remplir ou sur la procédure d'instruction des demandes qui ne peut excéder 120 jours. Actuellement, six dispositifs médicaux sont financés par le forfait innovation (Tableau IV).

Tableau IV. Liste des dispositifs médicaux financés par le forfait innovation.**(selon Direction Générale de l'offre de soins, <https://solidarites-sante.gouv.fr>)**

| DM | Description | Forfait par patient (€) | Patients (n) | Centres autorisés (n) |
|----------------|--|--------------------------------|---------------------|------------------------------|
| ABLATHERM | Ultrasons focalisés de haute intensité pour le traitement par destruction de l'adénocarcinome de la prostate | 6 047 € | 5100 | 42 |
| ARGUS II | Prothèse épirétinienne pour patients souffrant de rétinopathies pigmentaires à un stade avancé | 95 897 € | 36 | 3 |
| ECHOPULSE | Ultrasons focalisés de haute intensité avec guidage par échographe pour le traitement des fibroadénomes du sein | 1 300 € | 600 | 12 |
| METAGLUT1 | Test pour le diagnostic du syndrome de déficit en transporteur de glucose | 310 € | 4500 | 63 |
| RETINA IMPLANT | Implant sous-rétinien pour destiné aux patients souffrant de dégénérescence rétinienne périphérique | 123 291 € | 40 | 2 |
| PULSANTE | Microstimulateur implantable de neuromodulation du ganglion sphéno-palatinal pour la prise en charge de patients souffrant d'algie vasculaire de la face | 35 820 € | 180 | 9 |

- Le partenariat d'innovation, un nouvel outil à haut potentiel

Le partenariat d'innovation constitue un outil contractuel dont le régime est prévu aux articles 93 et suivants du décret n° 2016-360 du 25 mars 2016 relatif aux marchés publics. Il a été mis en place par les autorités publiques françaises dans le but d'accompagner le développement des PME. Son principal objectif est « la recherche et le développement de produits, services ou travaux innovants [...] ainsi que l'acquisition des produits, services ou travaux en résultat qui répondent à un besoin ne pouvant être satisfait par l'acquisition de produits, services ou travaux déjà disponible sur le marché. »

Le partenariat d'innovation permet de regrouper dans un même contrat des prestations de natures diverses portant sur de la recherche, du développement et de la conception, et d'acquisition de produits et/ou services. Il réunit dans le cadre d'une unique procédure de passation et un même cadre contractuel, un ensemble de prestations qui font normalement l'objet de procédures et de contrats distincts.

VI. Etudes cliniques menées pour l'évaluation clinique des dispositifs médicaux invasifs utilisés en milieu hospitalier

VI.1. Contexte

Depuis la création du titre V de la liste des produits et prestations remboursables (LPPR), DM invasifs peuvent être pris en charge en sus de la T2A. L'objectif de cette étude était de décrire la méthodologie des études disponibles pour ces DM.

VI.2. Matériel et Méthodes

Les DM invasifs les plus utilisés dans notre établissements et dont le prix d'achat était supérieur à 400 euros (critère de prix en faveur de l'inscription sur la LPPR) ont été inclus. Les études ont été recherchées sur les bases CLINICALTRIAL, EMBASE, PUBMED. Pour chaque étude, une analyse de la méthodologie a été réalisée incluant les données suivantes : essai randomisé, prospectif (oui ou non) ; choix du comparateur ; essai en aveugle (simple, double, ou non) ; nombre de centres participants, de patients inclus et durée de suivi. Pour les essais comparatifs, une analyse de supériorité ou de non-infériorité était étudiée. Une adaptation du protocole aux spécificités de l'évaluation des DM était recueillie.

VI.3. Résultats

Nous avons étudié 60 DM invasifs différents et 169 études cliniques ont été retenues (soit 2,8 études par DM). Parmi elles, 46 (27%) étaient des essais randomisés dont six réalisés en simple

aveugle (13%). Un design de non-infériorité était retrouvé dans 32 (69%) études. Les 169 études étaient le plus souvent prospectives (66%) et monocentrique (60%). Le nombre médian de patients inclus étaient de 70 par étude [10 - 2000]. La durée médiane de suivi était de 90 jours. Seulement trois études incluait une phase d'apprentissage dans l'essai. Les études randomisées étaient financées à 78% par des industriels privés ($p < 0.05$). Le prix d'achat n'était pas corrélé avec la réalisation d'études randomisées.

VI.4. Discussion/Conclusion

L'étude confirme la difficulté de mise en œuvre d'études pour certains DM. Faute de données, certains de ces DM resteront financés dans les groupements homogènes de séjour sans possibilité de financement sur la liste en sus.

L'ablation de TV par cathétérisme est une intervention requérant l'utilisation de nombreux DM, coûteux, actuellement non remboursés en sus de la T2A. Pour autant, des résultats d'essais cliniques ont montré l'efficacité de la procédure. Nous les détaillerons dans la suite du manuscrit.

CHAPITRE II. ABLATION DE TACHYCARDIE VENTRICULAIRE

I. La tachycardie ventriculaire

I.1. Généralités

I.1.1. Définition

La TV est une arythmie cardiaque régulière générée par un processus électrophysiologique anormal [39]. Son origine est située dans une région myocardique en dessous de la bifurcation du faisceau de His. La TV correspond à une salve de plus de trois extrasystoles ventriculaires avec une fréquence de plus de 100 battements par minute, classiquement régulières, à durée de QRS supérieure à 120 ms. Il convient de distinguer les TV monomorphes, dont l'aspect reste identique tout au long du tracé de l'électrocardiogramme (ECG), des TV polymorphes (telles que la torsade de pointe), dont l'aspect varie sur le tracé. La TV est dite soutenue si elle nécessite une intervention pharmacologique ou électrique pour être réduite ou si elle dure plus de trente secondes ; sinon elle est dite non soutenue. La TV peut être aiguë et survenir au cours ou après un infarctus du myocarde ou chronique récidivante sur cardiopathie ou sur cœur sain. Il s'agit d'une urgence rythmologique grave car exposant au risque de mort subite par arrêt cardiaque [40].

I.1.2. Epidémiologie

Malgré une meilleure prise en charge au cours des dernières décennies, les maladies cardiovasculaires représentent toujours un enjeu de santé publique du fait de leur grande fréquence et de leur gravité. Ainsi sur 579 829 décès enregistrés en France en 2015, 141 989 (24%) sont imputés aux maladies cardio-vasculaires, en tant que cause initiale [41]. Elles représentent, depuis 2004, la seconde cause de mortalité, après les tumeurs, dans la population générale.

Chaque année, ces pathologies génèrent plus de 1 500 000 hospitalisations en court séjour (établissement de MCO). Parmi elles, les troubles du rythme cardiaque représentent le 4^{ème} motif de séjour (tous âges et sexes confondus) [42]. La majorité de ces séjours concernent une tachycardie ou fibrillation auriculaire devant les épisodes ventriculaires.

Les TV surviennent préférentiellement sur une cardiopathie préexistante (90% des cas) et plus rarement sur cœur sain ou idiopathique (10% des cas). L'incidence de ces dernières est globalement sous-estimée. Un grand nombre de patients, souvent jeune (15 à 40 ans) et en

bonne santé, avec des salves de TV peu fréquentes ou non soutenues ne présentant aucun symptôme, ne consultent pas [43].

La TV constitue l'une des causes majoritaires de mort subite cardiaque dont l'incidence est estimée à 300 000 – 350 000 cas par an aux Etats-Unis [44]. Le risque de mort subite associé à la TV est beaucoup plus fort en cas de cardiopathie [45].

I.1.3. Mécanismes

Les mécanismes de survenue des TV sont multiples et dépendent de la présence ou non d'une cardiopathie sous-jacente. Le déclenchement est favorisé par la présence de plusieurs facteurs arythmogènes tels qu'un substrat arythmogène, la gâchette (ou « trigger ») susceptible de lancer son activité, et le facteur de modulation [46]. Le retentissement de ces facteurs les uns sur les autres multiplie le risque de TV. Trois mécanismes physiopathologiques sont principalement à l'origine des TV :

- **les mécanismes de réentrées à l'origine de la plupart des TV monomorphes.**

La réentrée est le mécanisme le plus fréquent des arythmies rencontrées en clinique et chez les patients avec myocardiopathie. Elle a été décrite pour la première fois par Mayer et coll. [47] dont les travaux ont été repris par Mines et coll. [48], au début du 20^{ème} siècle, qui développèrent un modèle de réentrée autour d'un obstacle anatomique fixe. La réentrée correspond à une pérennisation de la propagation de l'influx sans nouvelle stimulation. Pour exister, les réentrées nécessitent :

- la présence d'un bloc unidirectionnel, c'est-à-dire une propagation dans une direction donnée alors que la conduction dans la direction opposée, le long d'un groupe de fibres myocardiques, est bloquée (Figure 5) ;
- et que la longueur d'onde de l'influx électrique soit plus courte que le circuit de la réentrée. La longueur d'onde de l'influx électrique, notée γ (en mm), correspond à la distance parcourue par l'influx pendant la période réfractaire effective.

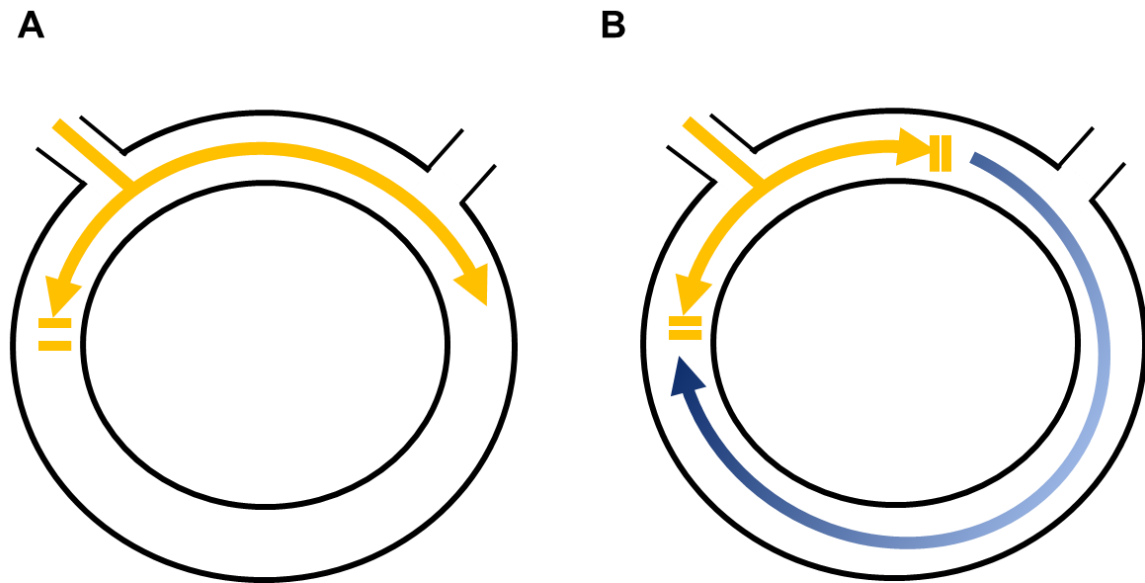


Figure 5. Schéma d'un bloc unidirectionnel. [49]

A. Initiation. L'influx parcourt les fibres mais il existe une zone de « bloc unidirectionnel » sur l'une des deux fibres. En aval de cette zone, la fibre est activée. L'influx traverse la zone de bloc qui est perméable par voie rétrograde. Un mouvement circulaire est amorcé.

B. Terminaison.

Les réentrées sont généralement séparées en réentrées anatomiques et fonctionnelles. **Les réentrées anatomiques** ont un circuit fixe et nécessite un obstacle anatomique, tel qu'une zone de fibrose. **Les réentrées fonctionnelles** ne possèdent pas de circuit circulaire anatomiquement déterminé pour supporter la réentrée. Parmi elles, on distingue :

- les réentrées dépendantes des propriétés de propagation de l'influx où la réentrée est secondaire à un ralentissement important de la vitesse de propagation de la dépolarisation (exemple : zone bordante de la cicatrice myocardique) ;
- les réentrées dépendantes des propriétés de repolarisation expliquées par l'hétérogénéité spatiale des périodes réfractaires au niveau du myocarde. En effet, les périodes sont différentes, par exemple, entre l'apex et la base du ventricule, et varient aussi selon l'épaisseur myocardique : entre endocarde et épicarde par exemple. Une majoration de l'hétérogénéité dans certaines pathologies, comme l'infarctus du myocarde, le syndrome de Brugada ou encore l'insuffisance cardiaque, est en relation avec la survenue des TV ;
- les réentrées dépendantes d'interactions dynamiques entre propagation et repolarisation.

- **les automatismes anormaux secondaires à une modification du potentiel d'action des fibres de Purkinje.**

Les automatismes anormaux sont moins fréquents dans les tachycardies ventriculaires étant généralement observés au niveau atrial. Ils sont dus à une modification du potentiel d'action des fibres de Purkinje qui sont constituées de pacemakers subsidiaires naturels. En cas de défaillance de l'activité sinusale ou lors d'un bloc atrio-ventriculaire, ils peuvent s'exprimer. Ce mécanisme est essentiellement observé sous l'influence des catécholamines et explique les TV adrénérgiques de sujets à cœur apparemment sain [50].

- **les activités déclenchées.**

Les activités déclenchées correspondent à la survenue de post-dépolarisations précoces ou tardives. Leur déclenchement est dépendant d'un potentiel d'action préalable spontané ou stimulé qui va être suivi par une série d'oscillation du potentiel de membrane responsable de post-dépolarisations. Ces dernières peuvent générer un nouveau potentiel d'action si leur amplitude est suffisante pour atteindre le potentiel seuil et donner une arythmie. Les post-dépolarisations précoces sont principalement observées en cas d'altération du tissu myocardique, d'hypertrophie ventriculaire ou d'insuffisance cardiaque [51]. Elles peuvent également être induites par les traitements antiarythmiques. Les post-dépolarisations tardives correspondent davantage à des situations de surcharge calcique intracellulaire rencontrées par exemple en cas d'intoxication digitalique. Elles sont également favorisées par les tachycardies d'origine sinusale. Les **automatismes anormaux secondaires** et les **activités déclenchées** sont majoritairement à l'origine de TV focales ou multifocales.

I.1.4. Etiologies des tachycardies ventriculaires

Les étiologies des tachycardies ventriculaires sont importantes à connaître car elles conditionnent le plus souvent le pronostic et la prise en charge du patient. En général les TV sont très délétères en cas de cardiopathie alors qu'elles sont de bon pronostic en leur absence.

I.1.4.1. Tachycardies ventriculaires sur cardiopathies ischémiques

Les cardiopathies ischémiques représentent les principales causes de tachycardies ventriculaires [52]. Elles correspondent à un ensemble de troubles secondaires à un déficit d'apport en oxygène au niveau du myocarde. Ce phénomène fait suite au développement de plaques

d'athéroscléroses au niveau des artères coronaires. L'obstruction, plus ou moins complète, de ces artères, va être responsable de lésions ischémiques au niveau du myocarde à l'origine de nécrose pouvant provoquer un IDM. Le volume myocardique atteint dépend du calibre de l'artère coronaire occluse, de son caractère proximal ou distal et de la présence d'une circulation collatérale.

Une fois l'IDM survenu, l'apparition des TV se fait généralement après plusieurs années. Durant ce délai, un remodelage myocardique a lieu aboutissant à la création de circuits capables de supporter les TV. Ce remodelage se caractérise par le développement de tissus fibreux qui altèrent la taille et la forme des myocytes ainsi que leurs interconnexions (Figure 6). Ces zones de fibroses sont particulièrement remarquées dans la zone bordante entre la cicatrice et le tissu apparemment sain. Ces modifications peuvent entraîner un ralentissement ou des blocs des conductions et donc le potentiel pour des circuits de réentrées.

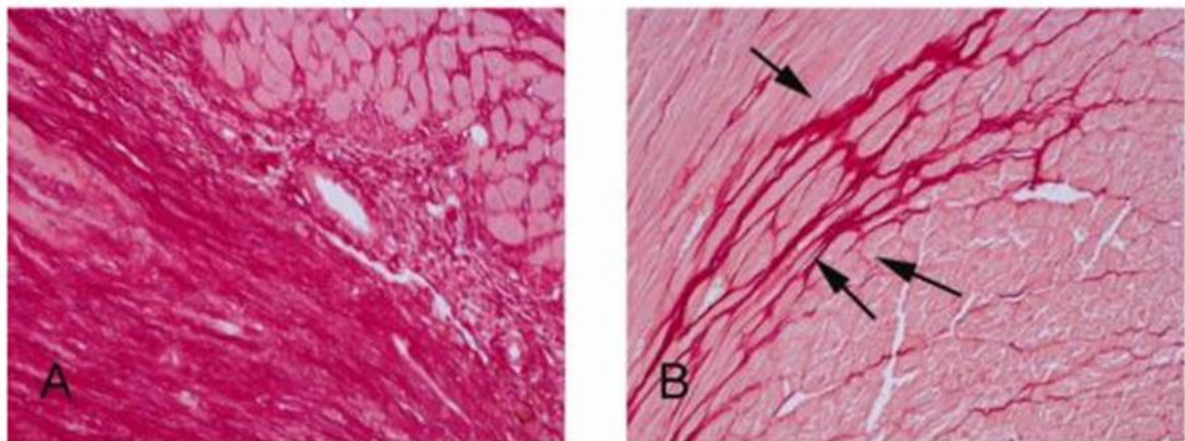


Figure 6. Fibrose cardiaque, histologie.

A. Perte de myofibroblastes post-IDM remplacé par du tissu fibrotique;

B. La fibrose interstitielle est associée à une augmentation de dépôt de collagène. [53]

Les travaux de Bakker et coll. [54] ont montré que les vitesses de conduction de l'influx étaient très différentes dans ces zones avec une conduction normale dans le sens des fibres mais très ralentie dans le sens transversal pouvant engendrer une activation en zigzag. Récemment les travaux de Martin et coll, [55] ont permis de mieux identifier les circuits de TV grâce à une cartographie détaillée de ces zones. Ces circuits, également appelés isthmes, sont complexes et peuvent être composés de plusieurs entrées et/ou sorties différentes. Aussi, ils peuvent être composés de zone de mort du signal ou « dead end » (Figure 7). Enfin, la vitesse de conduction de l'influx varie avec des zones très lentes à l'entrée et à la sortie en comparaison au milieu du circuit (Figure 8).

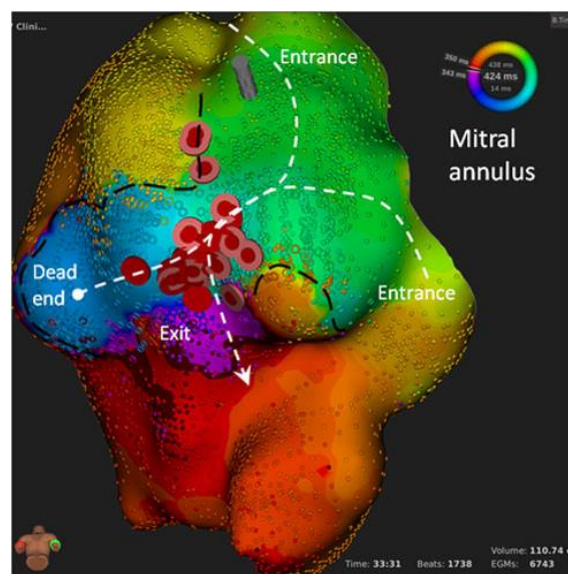


Figure 7. Isthme en forme de « Y » composés de deux zones d'entrée, une de sortie et de mort du signal. [55]

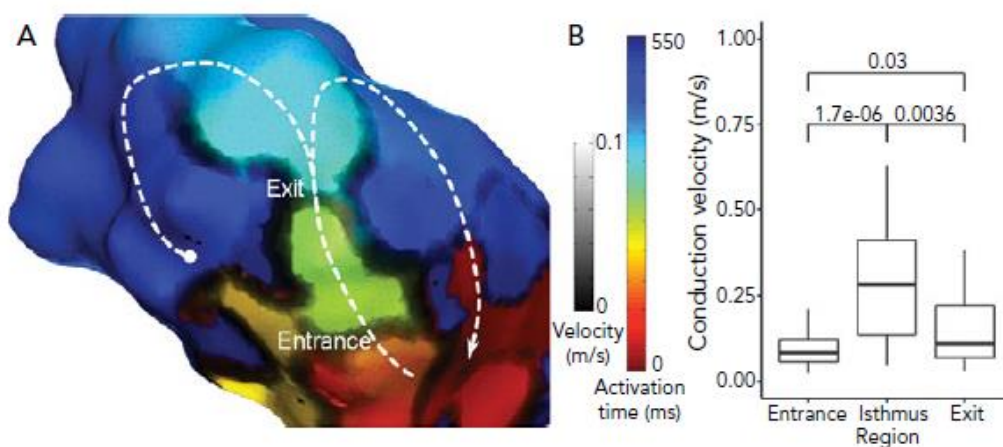


Figure 8. Comparaison des vitesses de conduction au sein des circuits de tachycardies ventriculaires. [55]

I.1.4.2. Cardiopathies dilatées (CMD)

Les cardiomyopathies dilatées (CMD) sont définies par l'association d'une dilatation du ventricule gauche (diamètre > 27 mm/m²) et d'une insuffisance cardiaque (fraction d'éjection du ventricule gauche, FEVG < 0,40-0,45). Les formes familiales représentent l'étiologie principale de cette pathologie (25-50%). Pour le reste, dans environ 50% des cas, l'étiologie reste incertaine (CMD idiopathique). Dans cette pathologie, les zones fibrotiques sont rarement compactes, souvent non transurales et moins souvent situées au niveau sous-endocardique.

I.1.4.3. Cardiopathie hypertrophique (CMH)

La cardiopathie hypertrophique (CMH) se définit par une hypertrophie du ventricule gauche en l'absence d'étiologie connue ou de charges suffisantes pour l'expliquer (exemple : hypertension artérielle ou rétrécissement aortique). Les CMH sont caractérisées par une augmentation de l'épaisseur pariétale. Les formes familiales de CMH représentent 55% des cas avec un mode de transmission autosomique dominant. Cette pathologie peut être à l'origine de diverses arythmies (auriculaires, ventriculaires et troubles de la conduction) qui peuvent, pour partie, être expliquées par la désorganisation et l'hypertrophie myocytaire [56].

I.1.4.4. Dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA)

Cette pathologie est caractérisée par un remplacement progressive de la couche musculaire droite par du tissu fibroadipeux. D'origine génétique, la transmission est autosomique dominante. Les anomalies structurelles associées à la DVDA constituent un substrat pour des mécanismes de réentrées à l'origine de TV le plus souvent monomorphe. Les troubles du rythme associés à la DVDA surviennent le plus souvent après un effort intense ou dans un contexte de stress. Ces troubles peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire et mort subite cardiaque. A long terme, l'évolution de cette pathologie se fait vers une insuffisance cardiaque droite voire globale si le ventricule gauche est lui-même concerné [57].

I.1.4.5. Tachycardies sur cœur apparemment sain

Ce diagnostic ne peut être posé qu'après exclusion formelle d'une cardiopathie sous-jacente. Ces TV peuvent être classées en deux groupes : les TV bénignes non soutenues ou soutenues mais monomorphes (tachycardies infundibulaires droites ou gauches ; tachycardies fasciculaires) ; les TV malignes polymorphes, liées à des anomalies génétiques (TV

catécholaminergiques de l'enfant, fibrillation ventriculaire idiopathique, torsades de pointes à couplage court, syndrome de Brugada).

I.1.5. Signes cliniques des tachycardies ventriculaires

Les signes cliniques sont habituellement très variables, fonction de la rapidité du rythme cardiaque et de l'état du myocarde sous-jacent.

En cas d'épisodes de TV très courts, les symptômes peuvent être très peu marqués voir absent. A l'inverse, si la TV est soutenue et ne s'arrête pas, les symptômes ressentis sont des palpitations souvent associées à de l'essoufflement, des douleurs dans la poitrine, et/ou des étourdissements en cas de TV très rapide.

La survenue d'un malaise ou d'une syncope est associée à un pronostic ultérieur défavorable. Ces épisodes sont particulièrement retrouvés en cas de TV polymorphes comme les torsades de pointes à QT long. La TV peut également se transformer en fibrillation ventriculaire, sur cardiopathie préexistante, et provoquer un arrêt cardiaque.

I.2. Diagnostic

Le diagnostic est établi par un ECG enregistré pendant la TV. Trois critères permettent d'établir un diagnostic de TV à l'ECG :

- la présence d'un complexe QRS large (>0.12 seconde) à une fréquence supérieure à 100 battements par minute. Le diagnostic exige la succession d'au moins trois salves. Il convient d'évoquer le diagnostic de TV en présence d'une tachycardie à QRS larges ou légèrement élargis chez un sujet tout venant et ceci quel que soit son âge jusqu'à preuve du contraire ;
- une dissociation atrio-ventriculaire de l'activité électrique du cœur. Le tracé est marqué par la dissociation des ondes P des complexes QRS ;
- l'existence de complexes de capture ou de fusion.

L'étude du tracé de l'ECG apporte des renseignements sur la localisation de la TV. La morphologie du QRS permet en général de différencier la TV d'une tachycardie supraventriculaire.

II. Prise en charge thérapeutique des tachycardies ventriculaires

II.1. Traitement de la crise

L'urgence du traitement dépend de la tolérance hémodynamique du patient.

En cas de mauvaise tolérance clinique caractérisée, par exemple, par une insuffisance circulatoire aiguë, un trouble de la conscience, le traitement d'urgence de l'épisode de TV est le choc électrique externe, sous brève anesthésie générale. En cas d'échecs répétés, une potentialisation du traitement par administration d'amiodarone par voie intraveineuse (300 mg) peut être réalisée.

Au cours de l'épisode, et si la TV est supportée par le patient, il est possible de réaliser une injection intraveineuse d'antiarythmiques (amiodarone 5 mg/kg mg réalisée en perfusion lente puis 1g/24h) sous contrôle de l'ECG et de la pression artérielle.

II.2. Traitement préventif des récurrences

II.2.1. Traitement pharmacologique

La prévention des récurrences repose dans un premier temps sur le traitement de la cardiopathie causale [58]. Les traitements pharmacologiques des TV et de la prévention de la mort subite sont donc basés sur les médicaments antiarythmiques (AA) et ceux de la cardiopathie causale. La prescription d'association de médicaments AA augmente leur efficacité [59]. Ces traitements sont répertoriés selon la classification de Vaughan-Williams (Tableau V). Cette dernière comprend quatre catégories en fonction de l'action sur la cinétique transmembranaire des AA ou bien sur le système nerveux autonome.

Tableau V. Classification des antiarythmiques selon Vaughan-Williams.

| Classe | Molécule | Mécanisme d'action prioritaire | Effets cellulaires | Conséquence sur l'ECG |
|------------|---|---|---|--|
| I | | Blocage des canaux sodiques (Na ⁺) entrants | | |
| Ia | Quinidine, Procainamide, Disopyramide | Phase 0 du potentiel d'action des cellules à réponses rapides | Diminution de la vitesse de conduction dans les | Allongement de l'intervalle PR, QRS, et QT |
| Ib | Lidocaïne, Méxilétine, Tocainide, Phénytoïne | Action faible sur la phase 0 sauf si ischémie ou hyperkaliémie | cellules à réponse rapide | Effet modeste |
| Ic | Flécaïnide, Encaïnide, Propafénone | Phase 0 du potentiel d'action des cellules à réponses rapides | | Allongement de l'intervalle QRS |
| II | Métoprolol, Esmolol, Propanolol, Aténolol, Bisoprolol | Blocage des récepteurs β-1 et β-2 adrénergiques | β-bloquants adrénergiques | Allongement de l'intervalle PR Diminution de la fréquence cardiaque |
| III | Amiodarone, Sotalol | Blocage des canaux potassiques (K ⁺) sortants | Allongement de la durée des Potentiels d'Action Augmentation des périodes réfractaires | Allongement de l'intervalle QT |
| IV | Verapamil, Diltiazem | Blocage des canaux calciques (Ca ²⁺) lents | Inhibiteur calcique Augmentation des périodes réfractaires | Allongement de l'intervalle PR Diminution de la fréquence cardiaque |

Parmi ces médicaments, les bêtabloquants ont montré leur efficacité versus placebo dans l'amélioration de la survie en prévention primaire ou secondaire de la mort subite cardiaque au travers d'essais contrôlés randomisés [60]. Ils ont également pour avantage d'être très bien tolérés et sources de peu d'interactions. En cas de contre-indications ou de persistance d'arythmies ventriculaires sous bêtabloquants, un traitement par amiodarone peut être initié. Il

s'agit d'une alternative de choix chez les patients atteints de TV et est l'un des AA les plus utilisés de nos jours.

En 2017, une synthèse méthodique et méta-analyse de la Cochrane Collaboration montrait, avec un niveau de preuves faible à modéré, que l'amiodarone, versus placebo et autres antiarythmiques, diminuait le risque de mort subite cardiaque, de mortalité cardiaque et de mortalité globale en prévention primaire [61]. En revanche d'après les auteurs il n'était pas possible de conclure sur l'apport de l'amiodarone (diminution ou augmentation du risque) en prévention secondaire. L'utilisation de l'amiodarone était également associée à davantage de troubles de la fonction thyroïdienne (non systématiquement associé à des signes cliniques).

En effet, l'utilisation au long cours de l'amiodarone expose le patient à un certain nombre d'interactions médicamenteuses [62]. L'amiodarone est un inhibiteur des enzymes à cytochromes P450 isoforme A3 mais aussi du transporteur transmembranaire, la glycoprotéine P (P-GP) modifiant par conséquent la pharmacocinétique de nombreux médicaments :

- augmentation de l'ordre de 50 % des concentrations circulantes de digoxine, justifiant une diminution de posologie de l'ordre de 50 % ;
- multiplication de 2 à 3 fois des concentrations sanguines de phénytoïne.

La demi-vie d'élimination de l'amiodarone étant très longue (58 jours ; min-max : 15-78), ces interactions pharmacocinétiques persistent même après l'arrêt du traitement [63].

L'instauration du traitement doit être réalisée en milieu hospitalier sous monitoring par une équipe ayant l'expérience de la prise en charge des troubles du rythme ventriculaire grave. Une surveillance régulière de l'ECG doit être envisagée mais aussi clinique en raison des effets secondaires thyroïdiens, pulmonaires, oculaires et hépatiques. Un contrôle plus fréquent de l'INR doit être prescrit en cas de traitement par anticoagulant oral.

En cas de TV sur cœur sain, il est recommandé la prescription d'un AA seulement chez les patients symptomatiques. En effet, les symptômes peuvent être reliés à une dysfonction ventriculaire (Classe IC : Flecainide).

II.2.2. PTraitement par défibrillateur automatique implantable

Le défibrillateur automatique implantable (DAI) est un traitement préventif efficace de la mort subite en interrompant les épisodes de TV ou FV. Il est utilisé depuis plus de 30 ans dans les arythmies ventriculaires. Les indications du DAI concernent notamment la prévention primaire de la mort subite dans le post-infarctus ou les cardiomyopathies dilatées non ischémiques d'une part et la prévention secondaire de la mort subite d'autre part. Les complications futures dues à l'implantation de DAI doivent faire discuter chaque indication selon les caractéristiques du patient.

Prévention primaire de la mort subite

L'étude contrôlée, randomisée et multicentrique MADIT I a démontré l'efficacité du DAI en comparaison au traitement médicamenteux conventionnel chez les patients victimes d'infarctus du myocarde, ayant une FEVG < 35% et une TV inducible [64]. L'étude a démontré une réduction de 54% de la mortalité totale et de 75% de la mortalité due aux arythmies pour le groupe DAI. Cette dernière avait inclus des patients quatre semaines après infarctus du myocarde avec FEVG ≤ 30%. Le groupe DAI a démontré une réduction de la mortalité totale de 31% et une réduction de la mortalité due aux arythmies de 61%. L'apport du DAI contre traitement médicamenteux a par la suite été confirmé par les études MUSTT et MADIT II [65-66].

Prévention secondaire de la mort subite

Les DAI sont indiqués en prévention secondaire chez des patients à haut risque de mort subite ayant développé un trouble du rythme potentiellement létal ou une mort subite ressuscitée. Cette recommandation s'appuie sur les résultats de quatre essais cliniques randomisés (AVID, CIDS, CASH et DEBUT) [67-70]. Une méta-analyse ayant retenu les 5049 patients inclus dans ces essais, a retrouvé une diminution de décès toutes causes de 25% et décès par trouble du rythme de 51% [71]. La majorité des patients inclus présentait une maladie cardiaque ischémique (70-83%).

Choc électrique interne inapproprié

Les chocs inappropriés constituent l'un des principaux effets indésirables liés à l'implantation d'un DAI. La fréquence de survenue de ces chocs est comprise entre 10 et 20% selon les études en fonction du matériel et de la population étudiée [72]. La survenue est majoritairement

observée dans la première année suivant la pose. Les principales causes sont la détection de tachycardies supraventriculaires (fibrillation et flutter atriaux), une surdétection de l'onde T, un déplacement de la sonde ventriculaire (détection d'artefacts) ou encore la rupture de la sonde nécessitant son remplacement [73]. Ces chocs inappropriés peuvent être à l'origine d'une dégradation des conditions de vie du patient, de réadmissions non programmées, d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité [74-75]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer la causalité entre chocs inappropriés et surplus de mortalité (dommage myocardique ou risque arythmogène plus élevé) mais les preuves manquent encore.

De nombreux travaux ont été réalisés pour diminuer ces chocs tels que l'implantation de sonde auriculaire permettant de discriminer les troubles supraventriculaires, l'utilisation généralisée des stimulations antitachycardiques (Antitachycardia pacing ou ATP), le développement de nouveaux algorithmes décisionnels [76] ou encore un allongement des temps de détection.

II.2.3. Ablation par cathétérisme

L'ablation par cathétérisme a pour objectif de prévenir les récurrences des crises de TV et de diminuer la mortalité associée. Cette procédure appartient à la catégorie d'actes électrophysiologiques de rythmologie interventionnelle et plus généralement aux activités de cardiologie interventionnelle soumises à autorisation (décrets et arrêté du 14 avril 2009).

Autrefois réservées aux patients les plus sévères et après échec de toutes les options pharmacologiques disponibles, les indications de l'ablation se sont élargies grâce aux avancées technologiques et aux résultats d'essais cliniques qui ont permis de faire modifier les recommandations [58]. En 2007, l'étude SMASH-VT a montré une réduction du nombre de chocs délivrés en rapport avec un épisode de TV chez les patients ablatés par cathéter en plus du DAI versus traitement par DAI seul [77]. Un an plus tard, l'étude multicentrique THERMOCOOL, qui incluait 142 patients ischémiques, reportait une absence complète de TV chez 53% après un suivi de 6 mois [78]. L'ablation était associée à une diminution des épisodes de TV passe de 11.5 à 0 TV (chiffres médians). Plus récemment, l'étude multicentrique, randomisée, contrôlée VANISH a comparé l'ablation par cathéter et l'escalade médicamenteuse toujours chez des patients porteurs de DAI [79]. Malgré l'effectif de petite taille (n=259), l'étude a permis de mettre en évidence une supériorité de l'ablation par cathéter quant au critère de primaire de jugement d'efficacité qui était un composite des décès, d'au moins trois épisodes documentés de TV en 24 heures (orage de TV) et des chocs appropriés par le DAI.

Actuellement, les indications peuvent être distinguées selon la présence ou non d'une cardiopathie sous-jacente (Tableau VI).

Tableau VI. Indications des ablations de tachycardie ventriculaire.

(D'après Sacher F., Cardiologie Pratique, www.cardiologie-pratique.com)

Ablation de TV est recommandée chez les patients

- avec TV incessante ou orage rythmique sur myocardiopathie avec cicatrices myocardiques en l'absence de cause réversible
- avec défibrillateur implantable et chocs électriques récidivants dus à des TV soutenues (pas uniquement choc mais traitement par le défibrillateur dans l'une des 3 recommandations)
- avec ESV fréquentes, TVNS ou TV qui induisent une dysfonction VG
- avec TV par réentrée de branche à branche ou interfasciculaire
- avec TV polymorphes/FV résistantes aux antiarythmiques avec une cible pour l'ablation identifiée (ESV initiatrices, substrat épicaudique dans le Brugada) en l'absence de cause réversible
- ablation chirurgicale aidée par la cartographie pré-/per-opératoire après échec d'ablation endocavitaire dans un centre expérimenté pour les TV récidivantes malgré traitement maximum

Ablation de TV doit/peut être considérée chez les patients

- avec un ou plusieurs épisodes de TV malgré un traitement antiarythmique
 - après un premier épisode de TV soutenue chez les patients avec myocardiopathie ischémique et défibrillateur
 - avec dysplasie arythmogène du ventricule droit et TV récidivantes malgré traitement médical dans un centre expérimenté (et ayant l'habitude des accès épicaudiques)
- Sur cœur sain, l'ablation de TV est recommandée

Sur cœur sain, l'ablation de TV est recommandée

- en cas de TV monomorphe avec symptômes sévères
- en cas d'ESV fréquentes monomorphes symptomatiques ou entraînant une dysfonction VG
- en cas de TV monomorphe quand le traitement antiarythmique n'est pas efficace, toléré ou souhaité par le patient
- pour les TV polymorphes/FV récidivantes (\pm orage rythmique) malgré traitement antiarythmique lorsque qu'une cible peut être identifiée pour l'ablation (ESV initiatrice, substrat épicaudique pour le Brugada)

III. Procédure d'ablation et dispositifs médicaux utilisés

L'ablation par radiofréquence est une technique électrophysiologique permettant de créer des lésions myocardiques stables, précises et durables sans autres dommages.

Au vue de la durée de l'intervention (entre 3 et 4h), il convient de s'assurer de la stabilité du patient sur le plan clinique et hémodynamique. La procédure se déroule généralement sous anesthésie locale avec légère sédation ou sous anesthésie générale. Au cours de l'intervention, les patients reçoivent une combinaison de morphine et de sédatifs. Une anticoagulation par héparine non fractionnée (HNF) est débutée après l'obtention des accès vasculaires, une fois la ponction réalisée. En effet, la procédure d'ablation est corrélée à une activation plaquettaire et fibrinolytique.

III.1. Identification du substrat avant le début de la procédure : apport de l'imagerie

L'imagerie cardiaque joue un rôle essentiel dans l'identification du substrat avant et au cours de la procédure d'ablation. Au cours des deux dernières décennies, l'imagerie chez les patients atteints de TV est passée de l'utilisation de techniques échocardiographiques, dont le but est de déterminer la structure et la fonction ventriculaire, à l'utilisation de techniques d'imageries multimodales telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), du scanner cardiaque avec séquences tardives ou encore tomodensitométrie multi-détecteurs qui permettent de caractériser le substrat structurel de la TV avec un degré de précision élevé. Ces examens permettent aussi d'éliminer la présence d'un thrombus intracardiaque, qui contre-indique la réalisation de l'acte en raison du risque de migration et d'accident vasculaire cérébral (AVC). Désormais, ils apportent des informations sur l'épaisseur myocardique ou encore sur la structure de la cicatrice myocardique.

Les informations récoltées offrent également la possibilité d'avoir une anatomie précise de la cavité cardiaque qui peut être intégrée dans les systèmes de cartographie tridimensionnelle.

Sur ce principe la start-up IN HEART a développé un logiciel de traitement d'images, dénommé MUSIC comprenant de multiples algorithmes. Yamashita et coll. ont démontré la faisabilité de l'intégration des images pré-procédurales pour l'identification du substrat à ablater [80]. Plus récemment, une première étude menée chez 30 patients en post-IDM venus pour ablation de leur TV, a montré la relation entre les zones d'amincissements de la paroi cardiaque visualisée sur le modèle 3D obtenu par tomodensitométrie et les isthmes responsables des épisodes de TV définis lors de la cartographie [81]

La société a développé un serveur permettant aux cliniciens de transmettre les données d'imagerie pré-procédurales, qui seront traitées et renvoyés sous forme de modèle 3D compatible avec les systèmes de cartographie (Figure 9). Il permet d'exporter le modèle vers des systèmes de cartographie 3D afin d'aider la navigation des cathéters et l'identification des substrats arythmogènes chez les patients atteints d'arythmies cardiaques. Les modèles 3D sont compatibles avec les principaux constructeurs de systèmes de cartographie électro-anatomique 3D.

A ce jour, une douzaine de centres utilisent la technologie, centres répartis entre les USA, l'Europe et l'Australie. Une étude clinique multicentrique randomisée devra évaluer l'impact de cette technique sur l'efficacité des procédures.

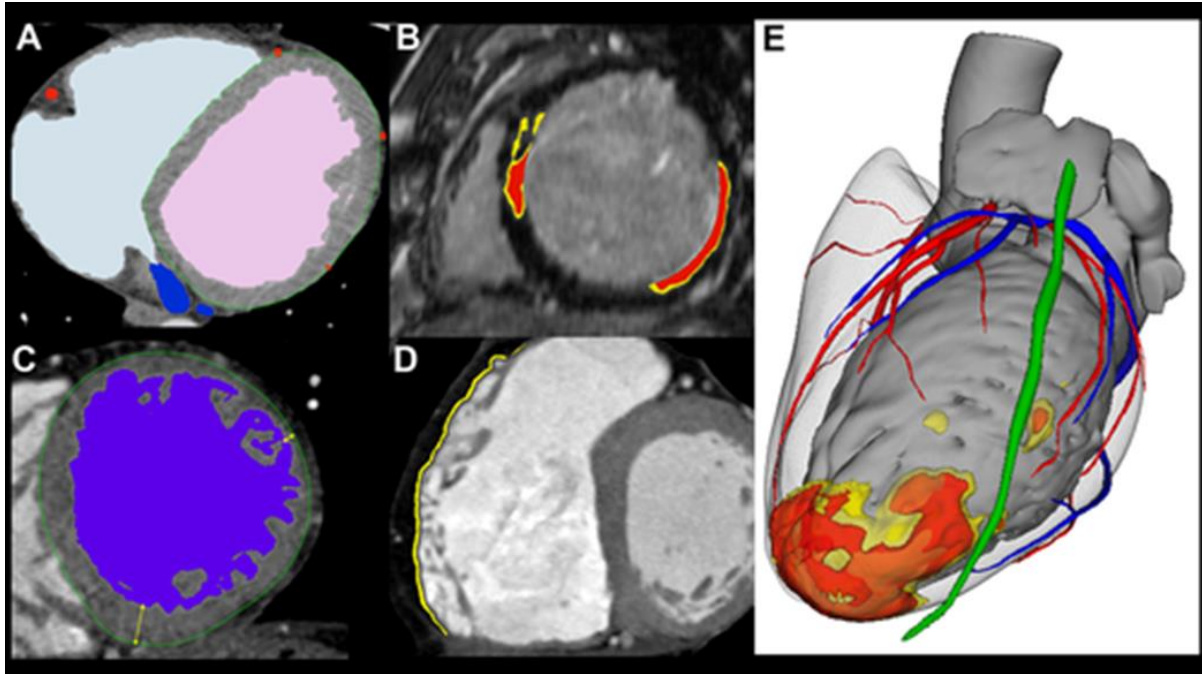


Figure 9. Traitement d'image en vue de la modélisation 3D à l'aide du logiciel MUSIC®.
[80]

A : Segmentation de différentes structures cardiaques

B, C, D: Segmentation du substrat

E : Fusion des images acquises par **scanners multicoupes et IRM cardiaques.**

III.2. Voies d'abords utilisés lors de la procédure

III.2.1. Procédure endocardique

L'ablation par voie endocardique est la stratégie envisagée en première intention. La procédure débute par une double ou triple ponction de l'artère fémorale afin de monter les cathéters. L'accès au ventricule gauche est réalisé par voie endocardique rétrograde ou préférentiellement par voie transseptale (ou parfois les deux) [82]. La ponction transseptale correspond à la ponction de la fosse ovale au niveau du septum interauriculaire. Il s'agit d'une étape importante de la procédure puisqu'elle est associée à un risque de tamponnade (1,2%) ou d'accidents vasculaires cérébraux. La ponction est réalisée à l'aide d'aiguilles à radiofréquence qui ont supplanté les aiguilles en métal associées à un taux d'échec de 8% et à un temps de procédure

plus long (Figure 10). Des études ont aussi montré la supériorité de l'utilisation des gaines orientables en comparaison aux gaines non orientables dans les taux de succès des procédures. Un cathéter 4F est habituellement placé dans l'artère fémorale gauche pour monitorer la pression.

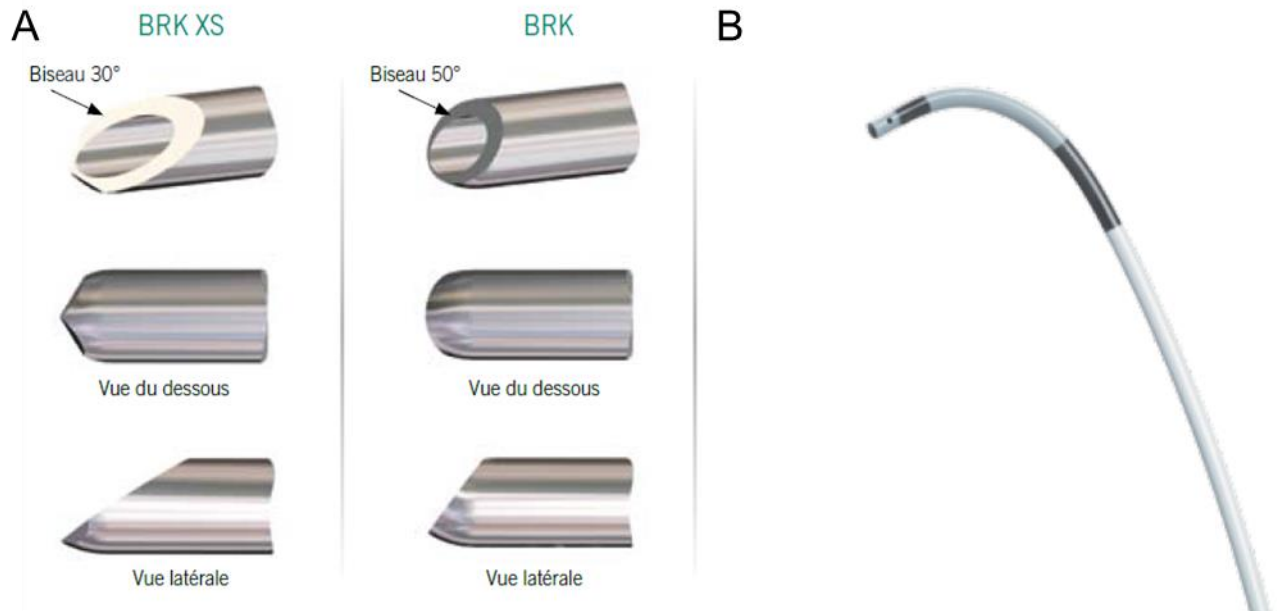


Figure 10. Aiguille de ponction transseptale (A) et gaine orientable (B) utilisée lors de la procédure (images fournisseurs).

III.2.2. Procédure épiscopardique

L'approche épiscopardique percutanée pour l'ablation des TV s'est développée ces dernières années se révélant nécessaire pour environ 15-20% des patients [83]. Cette voie d'abord doit être considérée en cas de récurrence de TV après ablation endocardique. Toutefois certains signes peuvent amener à pratiquer une ablation épiscopardique d'emblée comme certaines caractéristiques des TV sur l'ECG de surface. Les foyers épiscopardiques sont importants dans certaines pathologies comme les CMD à coronaires saines, les DAVD ou encore chez les patients avec séquelles de myocardite. L'approche épiscopardique est associée à un taux de complication majeur plus élevé que celle endocardique (7 à 8% des interventions).

La procédure est généralement réalisée sous anesthésie générale et donc avec la présence d'un anesthésiste. Sinon, il convient de pratiquer une analgésie puissante (la morphine ne suffit pas) en associant du midazolam (0,05 mg/kg) et du sufentanyl (de 5 à 20 gammas) ou rémifentanyl par exemple.

La ponction péricardique est habituellement réalisée avant anticoagulation pour réduire les saignements en cas de lésions d'organe. Ensuite, l'opérateur commence par poser les accès veineux avec un cathéter endocavitaire à l'apex du VD en cas d'absence de DAI pour avoir un repère. Une fois l'accès obtenu, la cartographie de l'épicaarde peut être réalisée.

III.3. Exploration

III.3.1. Système de cartographie électrique et magnétique

Une fois l'accès obtenu, l'opérateur va entreprendre la cartographie du ventricule ciblé. Cette dernière est réalisée avec un logiciel de cartographie connecté à un cathéter diagnostic. Ces dispositifs permettent d'enregistrer les signaux électriques endocavitaire ou épicaardique, de reconstruire l'anatomie des cavités cardiaque et d'établir un lien entre les deux. L'objectif de l'exploration est d'identifier précisément la cible de l'ablation afin de rétablir le circuit électrique défaillant. La détection réussie de ces cibles peut être un facteur limitant dans l'efficacité de la thérapie d'ablation.

Trois systèmes de cartographies sont majoritairement utilisés :

- le système CARTO3™ (Johnson et Johnson Medical),
- le système RHYTHMIA™ (Boston Scientific)
- le système EnSite Precision™ (Abbott Medical)

Il s'agit de systèmes hybrides qui utilisent l'impédance électrique et un champ électromagnétique de faible énergie pour déterminer la position exacte des cathéters dans les cavités. L'introduction de ces systèmes a permis de réduire les temps de procédure et de fluoroscopie, autrefois seule technique d'imagerie disponible pour visualiser la position et le mouvement des cathéters de diagnostic et d'ablation dans le cœur.

La mesure de l'impédance est basée sur un courant électrique qui circule à travers le patient entre trois paires de patches opposés. Les électrodes des cathéters captent les variations de ce courant permettant la localisation des cathéters et la reconstruction anatomique en trois dimensions. Au cours de la cartographie, le cathéter de diagnostic va permettre l'enregistrement d'EGM reflétant l'activité électrique en un point donné. L'enregistrement est préférentiellement effectué en mode bipolaire. Ce dernier permet une meilleure atténuation des signaux à distance que le mode unipolaire, et donc une meilleure précision en théorie. Au final, les signaux

électriques enregistrés par le cathéter se superposent aux cartes tridimensionnelles construites en localisant le cathéter.

La cartographie peut être réalisée selon trois techniques différentes : cartographie d'activation, par entrainement ou la cartographie du substrat.

La **cartographie d'activation** n'est utilisable que si la TV est inductible et bien tolérée par le patient. Elle est réalisée dans la zone cicatricielle. Selon le matériel utilisé, la cartographie peut être réalisée point par point (cathéter quadripolaire) ou de façon plus rapide à l'aide d'un cathéter multipolaire.

La **cartographie par entrainement** est principalement utilisée pour distinguer les sites appartenant aux circuits de réentrées des autres sites. Le principe de la technique est basé sur l'application d'une courte stimulation à une fréquence fixe et légèrement supérieure à celle de la tachycardie.

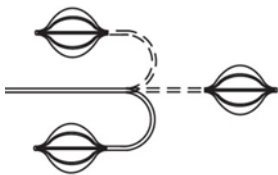

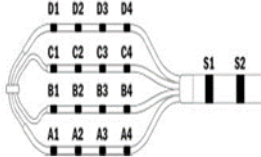
La **cartographie du substrat** est particulièrement utile chez les patients présentant une TV non inductible. Elle peut être réalisée en rythme sinusal. La technique est basée sur le voltage des électrogrammes (EGM) enregistrés des TV sur myocardiopathie ischémique et non ischémique. En effet des travaux ont montré que l'amplitude des EGM mesurée permet de discriminer :

- les zones de nécrose correspondant à des potentiels inférieurs à 0,5 mV (zone la plus fibrotique de la cicatrice myocardique ou « dense scar »);
- la zone bordante comprise entre 0,5 et 1,5 mV;
- la zone saine où l'amplitude est supérieure à 1,5 mV.

III.3.2. Exploration électrophysiologie : les cathéters de cartographie (et diagnostics)

Le développement des nouveaux cathéters diagnostic a contribué à améliorer la qualité et la rapidité des cartographies réalisées. Les caractéristiques sur lesquelles travaillent les industriels pour améliorer le matériel sont le corps du cathéter, l'extrémité distale, la courbure, le nombre et l'espacement inter électrodes (Tableau VII ; Figure 11).

Tableau VII. Caractéristiques des principaux cathéters de cartographie au CHU de Bordeaux.

| | ORION | PENTARAY | ADVISOR HD GRID |
|--|---|--|---|
| Laboratoire | BOSTON | BIOSENSE | ABBOTT |
| Système de cartographie | RHYTHMIA | CARTO | ENSITE |
| Corps du cathéter | | | |
| Diamètre (French) | 8,5 | 7 | 8,5 |
| Longueur (cm) | 115 | 115 | 115 |
| Courbure | | Droit ou F | |
| Extrémité distale |  |  |  |
| Forme | Panier (ou "Basket") composé de 8 branches | Etoile composé cinq branches souples et flexibles de 3F | Grille composé de 4 branches (simple ou double spirales) |
| Nombre d'électrode | 64 | 20 | 18 |
| Espacement inter-electrode (mm) | 2,5 | 4-4-4 ou 2-6-2 | 3 |

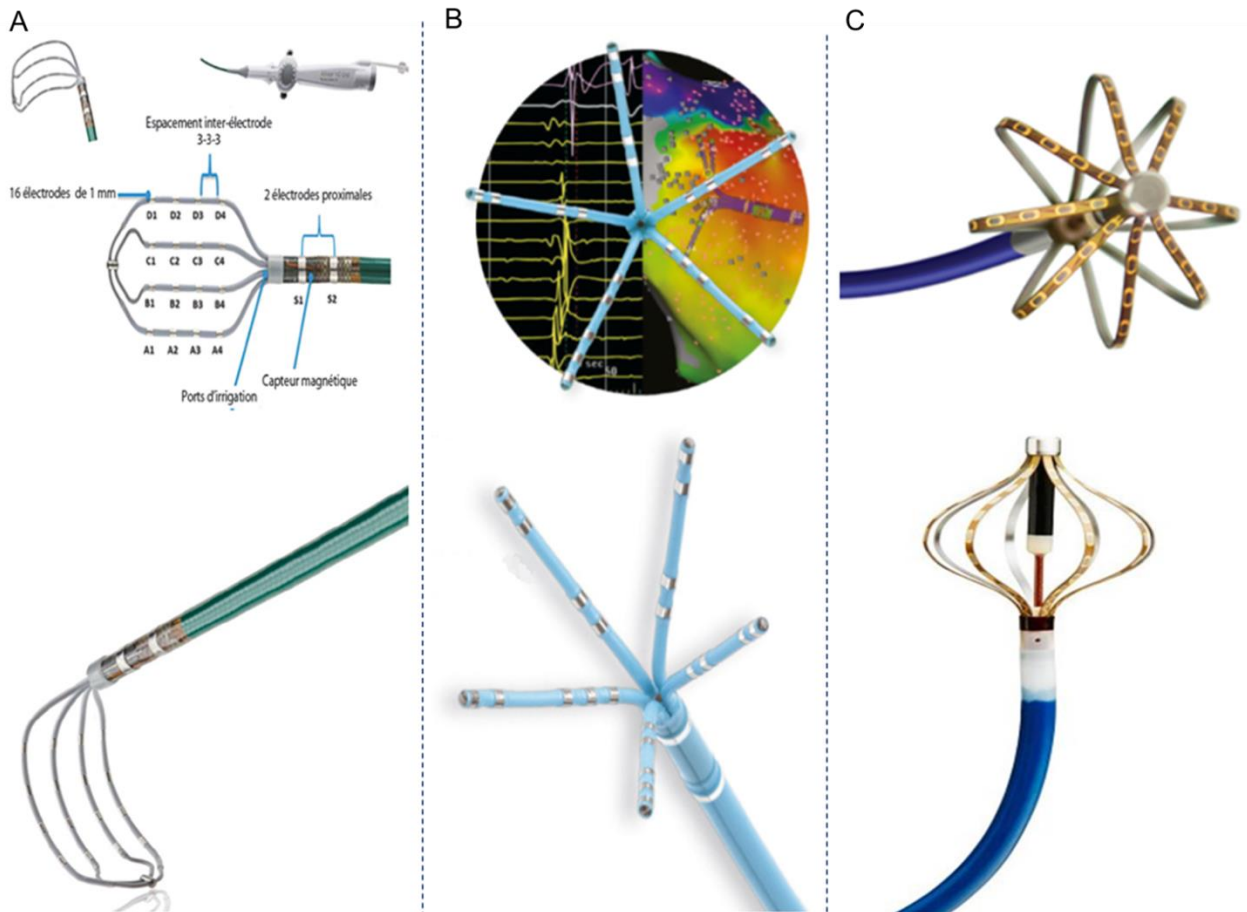


Figure 11. Principaux cathéters de cartographie utilisés au CHU de Bordeaux (Images fournisseurs).

Dans un une étude pilote, contrôlé et randomisé, ayant porté sur la cartographie de 20 patients présentant une TV secondaire à cardiomyopathie, l'utilisation des cathéters multipolaires contre cathéters de cartographie « point par point » était associée à une meilleure sensibilité pour discriminer la définition des signaux « far-fiels » et à une réduction de la durée de la radiofréquence [84]. En revanche, aucune différence n'existait quant à l'inductibilité de la TV en fin de procédure.

III.4. Ablation par radiofréquence

Une fois les différents circuits de TV identifiés, l'opérateur va pouvoir procéder à leurs ablations à l'aide de cathéter de radiofréquence.

III.4.1. Principe

L'ablation par radiofréquence consiste à provoquer une destruction irréversible du tissu myocardique par brûlure. Le courant est appliqué entre l'électrode active du cathéter au contact de l'endocarde (ou l'épicarde selon l'intervention) et une électrode accolée à la peau du patient. La lésion du tissu est secondaire à une élévation de la température provoquée par deux mécanismes principaux. Tout d'abord, la lésion dépend de **l'échauffement résistif** au niveau de l'électrode ; cette élévation de la température (Δt) se traduit par la formule suivante :

$$(\Delta t) = K. i^2. dt$$

Où K est une constante lié au tissu ; dt = la durée d'application et i= la densité de courant qui en cas d'électrode sphérique est égale à :

$$i = I/2r^2$$

Où I représenté l'intensité du courant et r la distance entre l'électrode et le point d'intérêt. On obtient ainsi :

$$(\Delta t) = K. \left(\frac{I}{2r^2}\right)^2. dt$$

Ainsi l'élévation de la température (Δt) est proportionnelle à la durée d'application (dt), à l'intensité du courant I (puissance 2) et est inversement proportionnelle à la distance r électrode – point à bruler (puissance 4). L'élévation de la température (Δt) dépend également de la **diffusion passive de la chaleur** qui résulte des propriétés de conduction du tissu et des pertes de chaleur par convection lié au flux sanguin circulant. Au niveau tissulaire, il se produit une série de vaporisation, coagulation et dessiccation aboutissant à la formation de la lésion de forme ovoïde, constituée d'une zone centrale nécrosée entourée d'un halo hémorragique et inflammatoire. La formation de la cicatrice fibreuse qui s'en suit dure entre quatre et huit semaines.

En pratique, les tirs sont réalisés au niveau du point d'intérêt avec une puissance comprise entre 30-50 W pendant une durée comprise entre 30-40 secondes. Il convient également de s'assurer

de la force de contact exercée sur le tissu. Plusieurs formules ont été proposées afin de prédire la qualité des lésions. Parmi elles, on retrouve la « force time integral » qui correspond au produit de la force de contact appliquée lors de la RF par la durée d'application [85]. De nouvelles études ont proposé l'index d'ablation qui permet également de prendre en compte la puissance (exprimée en W) appliquée durant l'ablation [86].

III.4.2. Stratégies d'ablation

Initialement, la procédure consistait en l'identification puis l'ablation du substrat arythmogène responsable de la TV. Les travaux de Jaïs et coll ont mis en évidence que l'ablation systématique des potentiels ventriculaires locaux anormaux (LAVA) était associée à une diminution de moitié de l'incidence des récurrences de TV sur un suivi médian de 22 mois [87]. Les LAVAs correspondent à des potentiels locaux rapides, parfois fragmentés et électriquement peu couplés avec le reste du myocarde. Ils sont notamment présents dans les faisceaux musculaires survivants au sein de la fibrose. La stratégie pourrait évoluer vers une ablation limitée aux LAVAs situés dans ces zones cicatricielles qui sont d'intérêt car responsable du déclenchement et de l'entretien de la TV.

Après ablation des différents circuits, une série de stimulation extrasystolique ventriculaire est réalisée afin de tester l'inductibilité de la TV.

III.4.3. Les cathéters d'ablation par radiofréquence

Les cathéters d'ablation sont composés d'un corps en polyuréthane ou en polyéther block amide offrant ainsi une meilleure maniabilité et torquabilité (Figure 12). Il mesure en général 110-115 cm pour un diamètre interne de 7 French. Chaque cathéter est commercialisé sous différentes courbures. L'extrémité distale du cathéter est composée d'électrodes en platine ou formée d'un alliage en or et d'une pointe orientable permettant un meilleur contact avec la zone à ablater. Ils sont irrigués par une solution de NaCl à l'aide d'une pompe d'irrigation et d'une tubulure connecté à l'extrémité proximale. L'irrigation peut être externe (orifice disposé à l'extrémité du cathéter) ou interne (système clos). Elle permet (1) un meilleur contrôle de la température diminuant ainsi le risque de formation de caillots sanguins à proximité de la zone ablaté et (2) d'augmenter la puissance délivrée sans augmenter la température au niveau des tissus. Les cathéters sont composés de différents capteurs rendant leur utilisation plus simple et sécuritaire :

- des capteurs de positions magnétiques sont intégrés rendant possible leur localisation sur le logiciel de cartographie.
- un thermocouple ou thermistance qui permet un monitoring précis de la température en se basant sur la variation de la résistance électrique.
- des capteurs sensibles à la pression ont été apposés à l'extrémité des cathéters permettant de connaître, en temps réel, la force de contact appliquée.

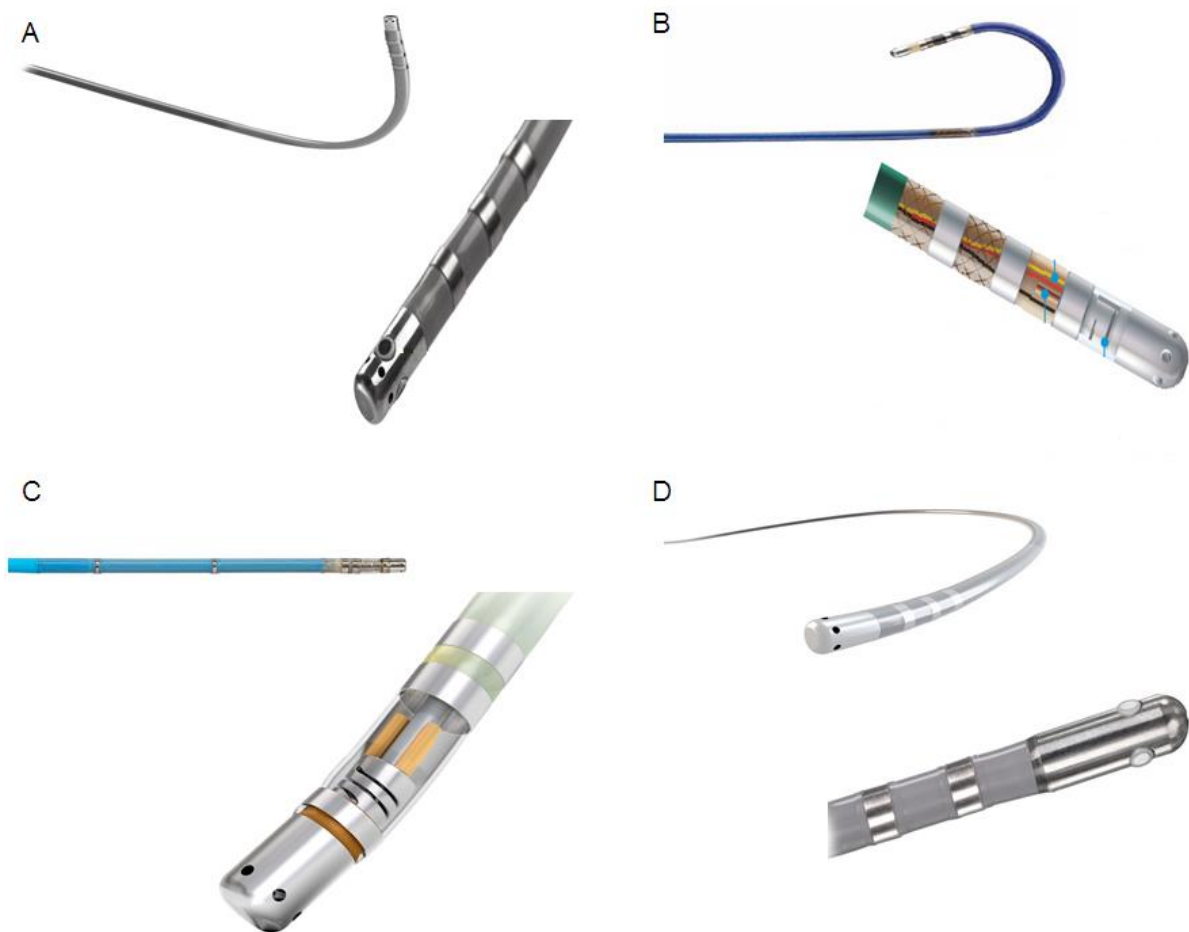


Figure 12. Principaux cathéters d'ablations par radiofréquence utilisés au CHU de Bordeaux.

A. INTELLANAV MIFI OI™ (Boston Scientific)

B. TACTICATH™ (Abbott Medical)

C. SMARTOUCH THERMOCOOL™ (Biosense Webster)

D. BLAZER™ (Boston Scientific)

IV. Taux de succès et devenir du patient

Le taux de succès des procédures et la récurrence de la TV à distance de l'ablation varient selon la pathologie du patient et le type de procédure. Dans une série de 142 patients (55 avec une pathologie non ischémique), Proietti et coll. ont noté un taux de succès de la procédure égal à 69% chez les patients ischémiques contre 53% pour les non ischémiques [88].

Chez des patients présentant une cardiopathie ischémique, l'essai randomisé VISTA a montré la supériorité d'une stratégie d'ablation du substrat contre une stratégie seulement basée sur l'ablation de la TV clinique. Parmi ces stratégies, l'élimination des LAVAs présentent des résultats prometteurs [89]. Dans une étude clinique monocentrique de 159 patients présentant une cardiopathie ischémiques ayant subi une première ablation de TV, Wolf et coll. rapportent une élimination complète des LAVAs chez 64% des patients (93/146) [82]. En fin de procédure, la TV était non-inductible chez 85% des patients testés (94/110). Après un an de suivi, 73% des patients n'avaient pas présenté d'épisodes d'arythmies ventriculaire et finalement 55% des patients à la fin de la période de suivi. Près de 18% des patients avaient dû subir une seconde intervention. Pendant l'intervalle de suivi, 40 patients sont décédés (25%) dont 20 pour causes cardiovasculaires.

Les récurrences d'épisodes de TV post-ablation peuvent être expliqués par : une mauvaise cartographie du substrat à l'origine de la TV ; une ablation incomplète due à une limite anatomique ; une reconnexion des zones critiques ou isthmes ; une progression du substrat ou encore un remodelage myocardique [90].

**CHAPITRE III. ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE DE L'ABLATION DE
TACHYCARDIE VENTRICULAIRE PAR COURANT DE RADIOFREQUENCE**

I. Contexte

L'évaluation médico-économique des produits de santé contribue à l'efficacité de notre système de soins. D'après la HAS, elle permet de hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à produire les meilleurs résultats possibles à partir des ressources à mobiliser, en vue d'une allocation optimale des ressources [91].

Depuis 2004 et la mise en place de la T2A, les hôpitaux bénéficient d'un financement lié aux résumés du séjour et aux actes pratiqués lors de l'hospitalisation. Les moyens mis en œuvre pour le traitement des patients sont laissés au choix de l'établissement. Dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé, où les tarifs des GHS diminuent régulièrement, l'évaluation médico-économique participe à définir la pertinence d'une intervention de santé et à comparer ses différentes modalités d'application (annexe III).

L'ablation de TV par cathétérisme bénéficie des progrès matériels et techniques lui permettant de proposer une prise en charge efficace pour des indications qui se sont élargies. L'innovation et la complexité de ces dispositifs en font des produits coûteux. Actuellement, les DM invasifs utilisés pour cette procédure sont financés par les tarifs des GHS (cathéters de diagnostic et thérapeutiques). Aucune prise en charge spécifique n'existe pour ces DM dont le prix de vente n'est pas soumis à régulation et résulte d'appels d'offres entre les industriels et les établissements de santé.

Peu d'études évaluent l'activité médico-économique de l'ablation de TV à l'échelle des établissements de santé.

L'objectif de l'étude était :

- de décrire l'activité hospitalière liée à la prise en charge TV et à son ablation par cathétérisme ;
- de décrire le coût réel de cette prise en charge afin de le comparer au tarif de remboursement dont bénéficie l'hôpital pour ces séjours.

II. Synthèse de l'activité au niveau national

II.1. Matériels et méthodes

II.1.1. Séjours hospitaliers

Le site Scan Santé (www.scansante.fr) est une plateforme de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Ce site institutionnel permet d'avoir accès à des données agrégées issues de calculs statistiques sur les établissements de soins : activités, finances, performances, pertinences, ressources humaines. Les calculs des statistiques conduisant aux données agrégées ont été réalisés avec les informations disponibles dans le PMSI. A partir des données pour la période 2010-2018, l'évolution du nombre de séjours hospitaliers a été recherchée:

- **pour tachycardie ventriculaire :**

- diagnostic principal du séjour selon la classification de l'organisme mondial de la santé (OMS) (Classification internationale des maladies, version 10: I472) ;

La proportion de patients décédés à 30 jours et à un an était recueillie.

- **pour ablation de tachycardie ventriculaire :**

- diagnostic principal du séjour selon la classification de l'OMS (Classification internationale des maladies, version 10: I472) et,
- acte réalisé lors du séjour hospitalier selon la classification commune des actes médicaux: DENF035 intitulé « destruction de plusieurs foyers et/ou interruption de plusieurs circuits arythmogènes ventriculaires avec courant de radiofréquence, par voie vasculaire transcutanée ».
- l'association des deux facteurs permet de ne cibler que les patients venus pour ablation de TV.

Pour les séjours avec ablation, le groupe homogène de séjour le plus souvent associé, l'âge moyen des patients et la durée de moyenne de séjours étaient recueillis.

II.1.2. Organisation des soins

A partir des données de l'assurance maladie, une extraction des établissements effectuant l'acte DNF035 pour les patients atteints de TV a été réalisé avec les informations suivantes :

- numéro d'identification de l'établissement ;
- type d'établissement ;
- nombre d'actes effectués en 2017 (dernières données disponibles).

II.1.3. Valorisation des séjours

L'évolution de la valorisation des séjours pour traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire a également été étudiée sur la période 2016-2019 à l'aide des tarifs publiées chaque année sur le Journal Officiel de la république française (JORF).

II.1.4. Coûts des dispositifs médicaux

Les études nationales de coûts à méthodologie commune (ENC) sont des enquêtes annuelles menées par l'ATIH dans les établissements de santé publics et privés en MCO. L'objectif de l'ENC est de produire des référentiels de coûts par type de prestation de soin réalisée [92]. Seuls les établissements volontaires participent à cette enquête.

Ces référentiels sont utilisés pour déterminer les tarifs hospitaliers. L'ENC ne permet pas de dresser le coût d'une technique particulière mais d'un GHS. Pour les DM non remboursés en sus de la T2A, une clé de répartition est utilisée pour répartir les dépenses sur différents séjours (rapport entre les dépenses de DM et l'activité d'un service).

II.2. Résultats

III.2.1. Séjours hospitaliers

- **Séjours hospitaliers pour tachycardie ventriculaire**

En 2018, d'après les informations du PMSI, 8158 séjours avaient été réalisés dans l'ensemble des établissements français avec un diagnostic principal de TV. Ce chiffre est en constante augmentation depuis 2010 (+11,4% sur la période 2010-2018). Après hospitalisation pour TV, la proportion de patients décédés était de 2,5% à 30 jours et 9,2% à un an (contre, respectivement, 2,0 et 8,9% pour l'ensemble des troubles de la conduction intracardiaque).

- **Séjours hospitaliers avec ablation percutanée de tachycardie ventriculaire**

Parmi l'ensemble des séjours pour TV enregistrés dans le PMSI en 2018, 1502 avaient donné lieu au codage de l'acte DENF035 intitulé « destruction de plusieurs foyers et/ou interruption de plusieurs circuits arythmogènes ventriculaires avec courant de radiofréquence, par voie vasculaire transcutanée ». Sur la période 2010-2018 ce nombre a plus que triplé (Figure 13).

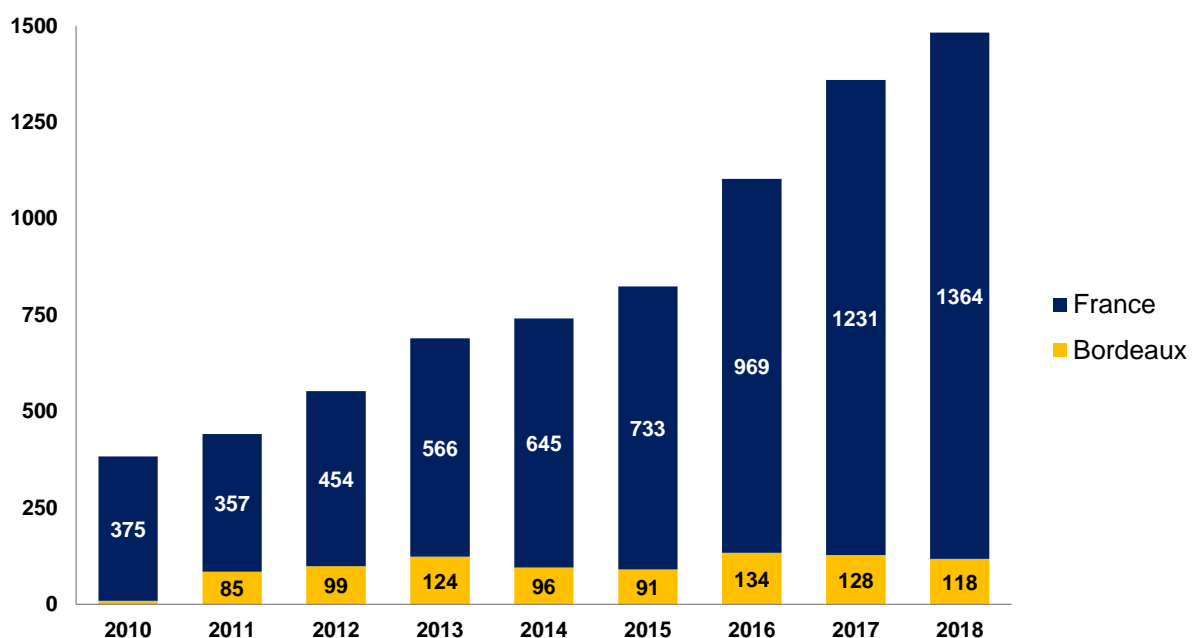


Figure 13. Evolution du nombre de procédures d'ablation de tachycardie ventriculaire

Les groupements homogènes de séjours correspondant étaient le plus souvent ceux des traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire (90,2)% avec un niveau de sévérité égal à 1 (62.1%). L'âge moyen des patients était de 63,1 +/- 11,2 ans. La durée moyenne de séjour était de 3 +/- 2.13 nuitées. Des chiffres analogues étaient retrouvés concernant notre établissement avec toutefois des DMS inférieures pour les séjours de niveau de sévérité 2 et 3 (Figure 14).

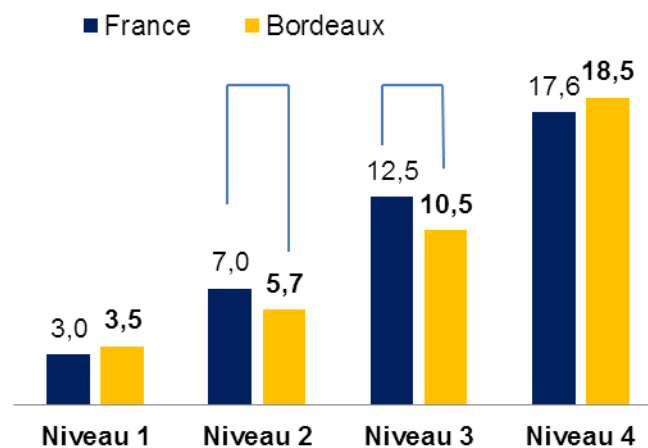


Figure 14. Durée moyenne de séjour pour ablation de tachycardie ventriculaire

III.2.2. Organisation des soins

En 2017, l'activité d'ablation de TV concernait moins de 50 établissements de santé français. L'activité était majoritairement effectuée par les centres hospitaliers universitaires (906/1343 actes soit 67%) devant les établissements privés (410 actes, 30%) et les centres hospitaliers (3%). Près de 40% des établissements réalisés moins de 20 actes d'ablation de TV par an (médiane : 27, intervalle : 11-128).

III.2.3. Valorisation des séjours pour traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire

La rémunération d'un séjour variait en fonction du niveau de sévérité. Cette dernière a constamment diminué sur la période 2016-2019, avec un taux de baisse moyen plus marqué pour les séjours de niveau 2 et 3 (Tableau VIII). Sur la base du remboursement accordé pour chaque séjour, le montant total versé aux établissements de santé pour l'année 2018 s'élevait à 10 022 581 €.

Tableau VIII. Evolution du prix du groupement homogène de séjour pour traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire.

| Séjour | Période | | | | Taux d'évolution annuel moyen (τ)* |
|---------------|----------|----------|-------------|----------|---|
| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | |
| 05K191 | 5 962 € | 5 895 € | 5 870,39 € | 5 875 € | -0,58% |
| 05K192 | 10 165 € | 9 264 € | 8 906,16 € | 8 914 € | -3,43% |
| 05K193 | 13 763€ | 12 066 € | 12 014,40 € | 12 025 € | -3,47% |
| 05K194 | 17 333 € | 17 201 € | 17 127,90 € | 17 144 € | -0,48% |

$$* \tau = \frac{V_{2019}^{\frac{1}{n}}}{V_{2016}} - 1$$

III.2.4. Coûts des dispositifs médicaux, étude nationale des coûts

D'après les résultats de l'enquête, le coût moyen des DM utilisés au cours de ces interventions étaient de $2894,1 \pm 118,0$ €. L'évolution des coûts en fonction du niveau de sévérité des séjours étaient différentes selon les deux enquêtes :

- croissante en 2017 (+ 257 € entre niveau 1 et 3)
- décroissante en 2018 (-255 €) (Figure 15).

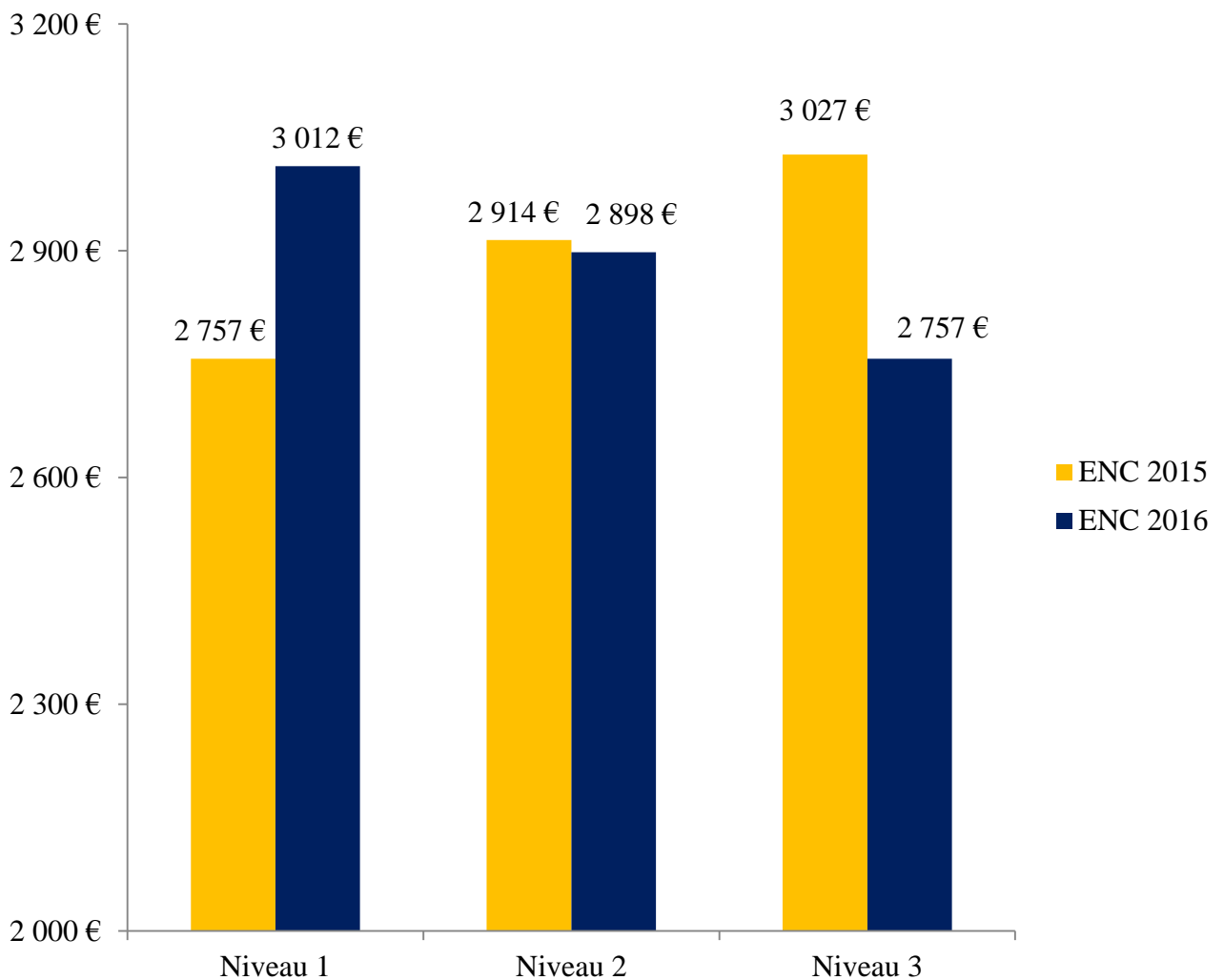


Figure 15. Coût des dispositifs médicaux utilisés dans les séjours traitements majeurs de troubles du rythme par voie vasculaire selon les résultats de l'ENC 2015 et 2016.

II.3. Discussion

II.3.1 Séjours hospitaliers et organisation des soins

L'analyse des données de l'activité des établissements français permet de dresser un premier état des lieux de l'organisation de l'ablation de TV en France. Le nombre de patients pris en charge pour TV dans les établissements de santé français est en constante augmentation. En 10 ans, les actes d'ablation ont triplé. Ces chiffres sont en adéquation avec ceux rapportés dans des études basées sur les données du système de santé américain qui reportaient une multiplication par quatre de cette activité entre 2002 et 2012 [93]. La prise en charge des troubles du rythme, non plus en chirurgie cardiaque, mais en rythmologie interventionnelle est un facteur à l'origine de ces chiffres. L'augmentation et le vieillissement de la population peuvent également expliquer cet accroissement de l'activité d'électrophysiologie qui peut être transposé de façon plus large à l'ensemble de la cardiologie interventionnelle. Le volume idéal d'activité pour ces centres interventionnels correspond en moyenne à un bassin de population entre 300 000 et 500 000 habitants par centre. Ainsi, d'après son schéma régional d'organisation des soins, l'ARS de Nouvelle Aquitaine, qui décide de la création-suppression-recomposition d'autorisation d'activité sur son territoire, prévoit pour la période 2018-2028 [94]:

- une à deux créations d'autorisation d'activité de rythmologie interventionnelle (territoire des Landes +/- territoire de la Corrèze) ;
- zéro à une suppression d'autorisation d'activité de rythmologie interventionnelle (territoire de la Haute Vienne).

Les créations ont été plus prononcées sur la période 2008-2018. Elles avaient pour objectif de faire face à un taux de recours pour 10 000 habitants au-dessus de la moyenne nationale pour les cathétérismes vasculaires diagnostiques et interventionnels (60 vs 57,2 en France). Depuis la région a retrouvé des chiffres analogues à la moyenne nationale. Il convient de noter que la cardiologie interventionnelle est une activité hautement technique, dont l'implantation doit être régulée pour assurer les seuils réglementaires d'activité nécessaire mais surtout le maintien de la qualité des soins. D'après nos résultats, si l'activité d'ablation reste majoritairement concentrée au niveau des centres hospitaliers universitaire (70% des actes), l'émergence de nouvelles structures existe chaque année. D'après les chiffres de l'assurance maladie de 2017, près de 40% des établissements réalisés moins de 20 actes d'ablation de TV par an (les seuils d'activité ne sont pas spécifique de l'ablation de TV mais de procédures endocavitaire par exemple). La relation entre le volume d'activité et le devenir du patient pour plusieurs

pathologies a été établie au travers de différentes études cliniques. Elle rend compte non seulement de l'expérience de l'équipe médicale mais aussi des moyens et des infrastructures dont disposent les établissements à haut niveau d'activité [95-97].

II.3.2 Valorisation des séjours et échelle nationale des coûts

L'hétérogénéité des résultats de l'ENC met en avant la difficulté pour les autorités de santé de connaître le coût total des DM utilisés pour chaque intervention. En effet, il n'existe aucun moyen de remontée systémique. La dépense engendrée est approchée par une clé de répartition qui rapporte la dépense totale du compte DM à l'activité effectuée par un service. Le GHS regroupe des interventions différentes (ablation de fibrillation auriculaire avec isolement des veines pulmonaires par cathétérisme, par cryothérapie, ablation d'extrasystoles ventriculaires, de tachycardie ventriculaire, ...) qui ne mobilisent pas exactement les mêmes ressources. En face de ces coûts hétérogènes, il est à noter une diminution de la valorisation des séjours continue sur la période 2015-2018 avec une prédominance pour les séjours de niveau 2 et 3. Ces résultats mettent en avant l'intérêt d'une étude spécifique au niveau des établissements pour connaître le coût précis de l'activité d'ablation de tachycardie ventriculaire

II.3.3 Bases de données pour la recherche en santé

La mise à disposition de données concernant l'activité des établissements de santé constitue une aide pour la régulation de l'offre de soins sur un territoire. Les données d'activités et de séjours des patients peuvent également constituer une aide pour la recherche clinique (exemple en pharmaco-épidémiologie) [98]. Face à la demande accrue d'informations sur l'utilisation des DM par les autorités de santé, Berdaï et coll. proposaient de structurer les entrepôts de données de santé en vue de leur interopérabilité et afin de favoriser la qualité des informations qui y sont enregistrées ou encore permettre la mise en place d'études hybrides par appariement d'informations à la fois issues des études de terrain et de données provenant de bases de données [99].

III. Evaluation médico-économique au CHU de Bordeaux

Les objectifs de cette étude étaient de :

- de décrire la procédure d'ablation de TV, l'organisation des soins et le devenir du patient ;
- de déterminer le coût associé et de le comparer avec la valorisation accordée à l'établissement pour chaque séjour.

III.1. Matériels et méthodes

III.1.1 Population

L'étude a inclus de façon rétrospective l'ensemble des patients adultes (âge >18 ans) ayant reçu une ablation de TV par cathétérisme au CHU de Bordeaux entre le 01/01/2017 et le 30/03/2018. Le recueil des données était réalisé à partir du logiciel d'aide à la gestion du dossier patient DXCARE™.

III.1.2 Données cliniques

III.1.2.1. Caractéristiques des patients

Pour chaque patient, les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques suivantes ont été recueillies à l'admission : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie, usage du tabac, cardiopathie sous-jacente ou non, fibrillation auriculaire (FA), présence d'un DAI, fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), traitements antiarythmiques associées et nombre de traitements médicamenteux associés.

III.1.2.2. Organisation des soins

La provenance du patient, le caractère programmé ou non de l'intervention ainsi que la durée du séjour était recueillis. Il était également noté si le patient subissait une première ablation ou non.

III.1.2.3. Détail de la procédure

Concernant la procédure, les éléments suivants étaient notés : détail des examens d'imagerie réalisés avant l'acte, voie d'abord utilisé, système de cartographie et dispositifs médicaux

invasifs utilisés, durée de la radiofréquence, durée totale de l'intervention, complication per et post-48h procédure.

III.1.2.4. Fin de la procédure

L'ablation totale ou partielle des LAVA en fin de procédure ainsi que l'inductibilité ou non de la TV étaient notées en fin de procédure.

III.1.2.5. Devenir à six mois

Une éventuelle récurrence de l'arythmie ventriculaire ou un décès du patient dans les six mois suivants l'intervention était recherchée dans le dossier informatisé du patient. Si l'information n'était pas disponible, le patient n'était pas retenu pour cette partie.

III.1.3 Détail des coûts du séjour

Le coût réel d'un séjour pour l'établissement était calculé en prenant en compte les postes de dépenses suivants :

III.1.3.1. Dépenses liées à l'hospitalisation

La dépense en unité de soins est calculée à partir du coût unitaire de la journée d'hospitalisation. Ce coût correspond à la totalité de la dépense réalisée par le service sur un an, rapporté au nombre total de journées d'hospitalisations pour ce service sur la même période. Il inclut les dépenses de personnels (médicaux et non médicaux), de pharmacie médicaments (produit de santé intra GHS hors DM qui constituent dans cette étude un poste seul), les dépenses à caractère hôtelier et autres charges diverses. Le temps du personnel médical pouvant être partagé sur plusieurs services, la dépense salariale du service tient compte de cette répartition. Les coûts sont obtenus à partir des pourcentages de dépenses constatés sur le compte de résultats analytique du pôle cardio-thoracique. La durée de séjour est obtenue à partir de la base PMSI de l'établissement.

III.1.3.2. Dépenses liées au plateau technique

L'ablation de TV est réalisée en salle de cardiologie interventionnelle. Pour le calcul de la dépense de cet acte, l'indice de coût relatif (ICR) était utilisé. L'ICR est un indice de pondération des actes, rendant compte de la lourdeur de l'acte, permettant de comparer des actes entre eux. A chaque acte est attribué un nombre de points ICR. Cet ICR correspond aux moyens mis en œuvre pour la réalisation de l'acte.

III.1.3.3. Dépenses liées à l'anesthésie

Le coût de l'anesthésie a également été calculé pour chaque patient sur la base de l'ICR.

III.1.3.4. Dépenses liées à l'imagerie médicale et à la biologie médicale

Pour chaque patient les dépenses des examens d'imagerie médicale et de biologie médicale ont directement été extraites de la base PMSI de l'établissement.

III.1.3.5. Dépenses liées aux fonctionnements des pôles pharmacies, santé public, logistique

Le coût de fonctionnement des pôles de pharmacie, de santé publique et de logistique ont été calculé sur la base du forfait appliqué par ses pôles.

III.1.3.6. Dépenses liées à l'achat des dispositifs médicaux

L'ensemble des DM à usage unique utilisé pour chaque procédure sont recueillis par un opérateur dans un cahier de suivi présent en salle. Pour chaque système de cartographie disponible, une liste des DM utilisés a été établit à partir de ces derniers. Ces DM peuvent être rassemblés en trois catégories : voie d'accès, diagnostic et ablation.

III.1.3.7. Tarif de remboursement du séjour

Les recettes de chacun des séjours ont été évaluées à partir du tarif de remboursement perçu par l'établissement. La valorisation des séjours est issue de la base PMSI de l'établissement. Chaque séjour d'un patient dans notre établissement est associé in fine à un groupement homogène de malade (GHM). Pour un même type de prise en charge, il peut exister quatre niveaux de sévérité selon les complications ou comorbidités éventuellement présentées par le patient et retranscrits dans le dossier patient informatisé.

La classification française des GHM est une adaptation de la classification américaine des « Diagnosis Related Groupset » comme toutes les classifications elle permet un classement exhaustif et unique. Chaque GHM correspond à un groupe homogène de séjour (GHS) qui correspond à la valeur financière du GHM définie par l'assurance maladie. Ce GHS correspond au tarif de remboursement applicable à un GHM donné et englobe tous les types de dépenses du service.

III.1.4 Balance financière

Le coût réel du séjour a ensuite été comparé au tarif de remboursement perçu par l'établissement afin de calculer la balance financière générée par cette activité.

III.1.5 Analyse statistique

Pour les variables quantitatives, les données sont exprimées selon la moyenne \pm écart-type. Les variables qualitatives sont présentées en effectifs (pourcentage). Les tests de Student ou de Mann-Whitney, selon les cas, étaient utilisés pour la comparaison des variables quantitatives. Une analyse multivariée incluant l'ensemble des caractéristiques du séjour patient a également été réalisée pour mettre en évidence les covariables ayant un impact significatif sur le coût ou la valorisation du séjour.

Une p-value <0.05 était considérée comme statistiquement significative. Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel libre R (R version 3.5.2, <https://www.r-project.org>).

III.2. Résultats

III.2.1 Résultats cliniques

III.2.1.1. Caractéristiques des patients

Durant la période de suivi (Janvier 2017 à Mars 2018), sur les 145 patients screenés, 117 ont été retenus dans notre étude dont 100 hommes (85,5%). Les 28 patients non retenus correspondaient majoritairement à des patients présentant des extrasystoles ventriculaires ou bien des tachycardies supraventriculaires.

La moyenne d'âge à l'inclusion était de $60,3 \pm 16,9$ ans. A l'admission, 81 patients (69,2%) étaient implantés d'un DAI. Chez 10 patients (8,5%), la pose du DAI était effectuée au cours du même séjour que l'ablation. L'indication retenue pour l'ablation de TV était majoritairement des épisodes d'orages rythmiques ou la survenue de chocs électriques appropriés ayant entraîné une hospitalisation.

L'ensemble des données démographiques et clinico-biologiques à l'admission sont détaillées dans le tableau IX.

Tableau IX. Caractéristiques des patients à l'admission.

| | Population totale (n=117) |
|--------------------------------------|------------------------------|
| Age, y | 60,3 ± 16,9 |
| Sexe-Masculin, n (%) | 100 (86) |
| IMC (kg.m ⁻²) | 27,9 ± 8,4 |
| Hypertension artérielle, n (%) | 61 (53) |
| Diabète, n (%) | 14 (12) |
| Dyslipidémie, n (%) | 63 (54) |
| Tabac, n (%) | 40 (34) |
| Cardiopathie, n (%) | 102 (87) |
| Ischémique | 80 (68) |
| Non ischémique | 22 (19) |
| DAI, n (%) | 85 (72) |
| FEVG (%) | 37,2 ± 11,4 |
| Amiodarone, n (%) | 57 (48) |
| Bétabloquants, n (%) | 84 (72) |
| Sotalol, n (%) | 6 (5) |
| Traitement médicamenteux à l'entrée | 5,8 ± 3,4 |
| Traitement médicamenteux à la sortie | 6,3 ± 3,4 |

- Les valeurs continues sont présentées comme suit : moyenne ± écart type ; et les valeurs catégorielles : effectifs (n) et pourcentage du total.
- IMC : indice de masse corporelle.
- FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche.

III.2.1.2. Organisation des soins

Quarante-six patients (39,3%) inclus étaient orientés par un autre centre pour la suite de leur prise en charge. Parmi eux, 10 (8,5%) provenait d'un établissement extérieur à notre région. Pour 35 patients (30,0%), l'intervention n'était pas programmée et avait nécessité un passage en urgence ou un transfert depuis les soins intensifs ou réanimation de l'établissement. L'hospitalisation après l'intervention était réalisée dans le service de soins de cardiologie. La durée moyenne de séjours (DMS), tous patients confondus, étaient de 6,8 ± 5,5 jours. La DMS

étaient significativement supérieure dans le groupe intervention non programmée (10,3 contre 5,3, $p < 0,01$). Enfin, 97 patients (83%) étaient hospitalisés pour une première ablation de TV.

III.2.1.3. Détail de la procédure

Un scanner cardiaque avec séquences tardives (et/ou un IRM) était réalisé chez 97% des patients de la cohorte. La présence d'un thrombus intracardiaque visible à l'imagerie avait décalé l'intervention chez deux patients (1,7%). L'accès au ventricule gauche était réalisé par un accès transseptale et rétrograde chez, respectivement, 104 (88,8%) et 33 (28,8%) patients. Un abord épicardique était effectué pour 24 patients (20,5%) compte tenu des informations de l'imagerie cardiaque (ablation épicardique seule ou ablation epi- et endocardique),

L'ablation était majoritairement guidée par le système de cartographie CARTO (72/117), devant le système RHYTMIA (21/117). Une intégration des données de l'imagerie avait pu être réalisée pour les procédures. L'utilisation des cathéters de diagnostics et thérapeutiques étaient systématique. Chez les 80 patients avec cardiopathie ischémique, une identification des LAVA avait pu être réalisé lors de 75 procédures (94%). L'intervention durait en moyenne 257 ± 63 minutes (min ; max : 160 ; 360 minutes) dont 35 ± 12 minutes de radiofréquence. L'énergie délivrée à chaque site d'ablation oscillait entre 30 et 50 Watts.

Une ablation totale des LAVA avait pu être réalisée chez 54 patients ischémiques (68,0%) contre une ablation partielle chez 26 patients (32,0 %). En fin de procédure, une non-inductibilité de la TV était observée pour 65 patients sur 82 testés (79%).

Des complications per- et dans les 48h suivant la procédure étaient rapportées pour huit patients (6,8%) : trois complications locales vasculaires, deux épanchements péricardiques, deux saignements nécessitant une perfusion et une tamponnade cardiaque. La formation d'un « steam pop » au cours de deux ablations, sans incidence, avait nécessité une diminution de la puissance du tir.

III.2.1.4. Devenir à six mois

Une information sur le suivi du patient était disponible pour 92 patients (79%). A 6 mois, 73 patients (79%), n'avaient pas présenté d'épisodes d'arythmies ventriculaires (Figure 16). Il n'existait pas de différence significative selon la présence ou non d'une cardiopathie ischémique (81% contre 77% ; $p= 0,36$; non significatif).

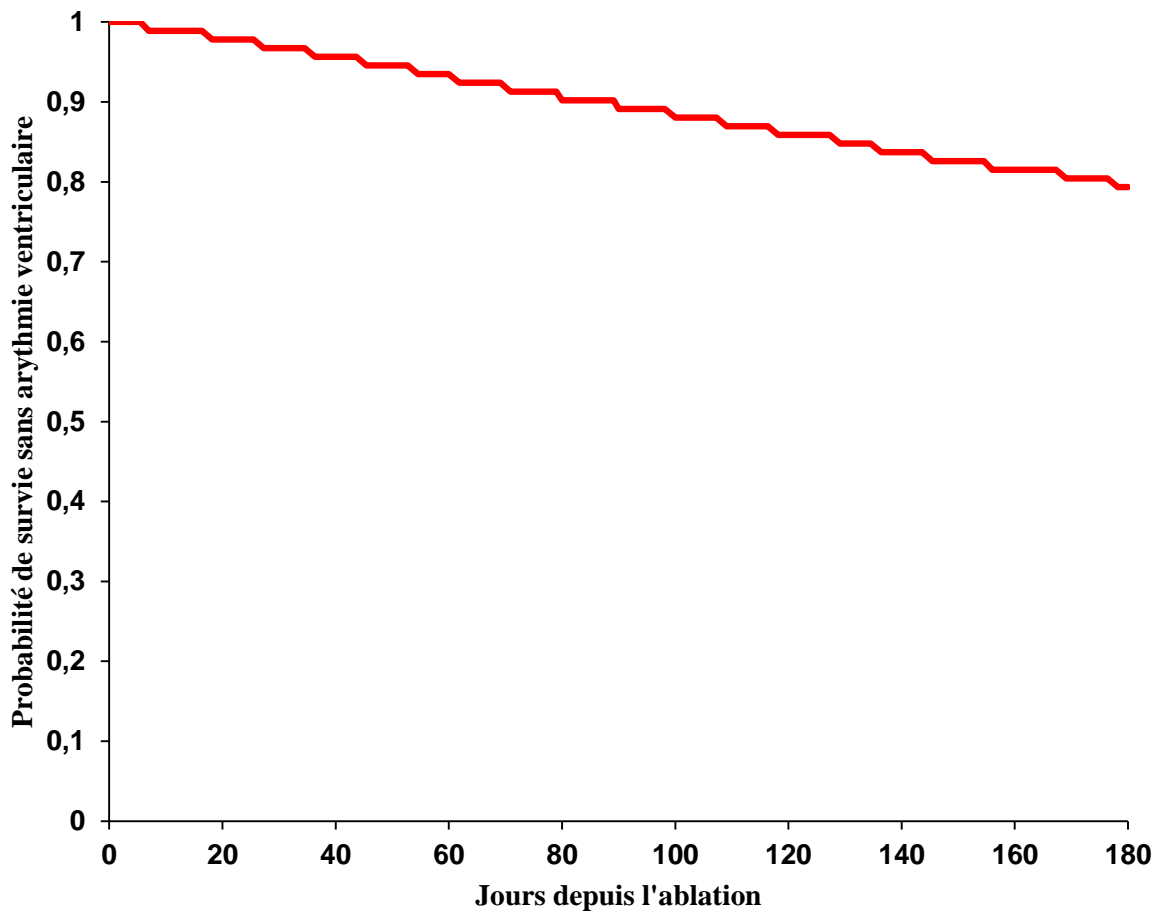


Figure 16. Courbe de survie sans arythmie ventriculaire après procédure d'ablation.

Le taux de survie globale à 6 mois était de 98% (90 sur 92 patients). Les causes de décès chez les deux patients étaient :

- succession d'orage rythmique avec chocs itératifs chez un patient atteint d'une myocardopathie ischémique sévère avec une insuffisance cardiaque terminale, décès survenu quatre mois après l'ablation. Une nouvelle ablation était contre indiquée en raison de l'altération trop marquée de l'état générale ;

- orage rythmique dans les suites d'un infarctus du myocarde de territoire antérieur, compliqué d'un choc cardiogénique, décès survenu dans le mois suivant l'intervention.

III.2.2 Résultats médico-économiques

III.2.2.1. Détail des coûts

Au cours de la période d'étude, le coût moyen d'un séjour s'élevait à 10 142,80 ± 3294,10 € par patient. Le détail des dépenses de l'établissement sur les différents postes est résumé dans le tableau X. Le prix d'achat des dispositifs médicaux (tableau XI) représentait 39,8% du coût total du séjour pour l'établissement avec la répartition suivante :

- dispositif pour l'accès : 515 €
- dispositifs pour le diagnostic : 2342 €
- dispositifs pour l'ablation : 1715 €

Il s'agissait du poste de dépense le plus important devant les frais d'hospitalisations (27,2%) et ceux du plateau technique (15,0%).

Tableau X. Coût moyen des différents postes de dépenses d'un séjour patient.

| Postes de dépense | Moyenne | Part des dépenses (%) | |
|---|--------------------|-----------------------|--|
| Dispositifs médicaux | 4 032,30 € | 39,80% | |
| Frais d'hospitalisation | 2 758,90 € | 27,20% | |
| Plateau technique | 1 525,30 € | 15,00% | |
| Pôles médicotechniques | 1 458,20 € | 14,40% | |
| Anesthésie | 253,00 € | 2,50% | |
| Examens d'Imagerie et Biologie médicale | 115,10 € | 1,10% | |
| Total | 10 142,80 € | 100,00% | |

Tableau XI. Détail du coût des dispositifs médicaux à usage unique utilisée au cours d'une procédure d'ablation de tachycardie ventriculaire.

| | Fournisseur A | Fournisseur B | Fournisseur C | Coût moyen |
|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------|
| | PUHT remisé | PUHT remisé | PUHT remisé | PUHT remisé |
| ACCES | | | | |
| GAINÉ ORIENTABLE | 400 € | 400 € | 400 € | 400 € |
| AIGUILLE | 115 € | 115 € | 115 € | 115 € |
| DIAGNOSTIC | | | | |
| CATHETER | 2 150 € | 1 600 € | 1 485 € | 1 745 € |
| PATCH | 300 € | 500 € | 450 € | 417 € |
| DECAPOLAIRE | 180 € | 180 € | 180 € | 180 € |
| ABLATION | | | | |
| CATHETER | 1 200 € | 750 € | 1 575 € | 1 175 € |
| COÛT MOYEN PAR PROCEDURE | 4 345 € | 3 545 € | 4 205 € | 4 032 € |

III.2.2.2. Valorisation du séjour de TV

Le tarif de remboursement moyen par patient était de 9 503,81 ± 2793 €. Le tarif variait selon le niveau de sévérité ou la présence de suppléments liés aux passages en soins intensifs ou réanimation.

III.2.2.3. Balance financière

Le différentiel entre les coûts de séjours et le tarif de remboursement perçu par l'établissement s'élevait à - 74 646 € au total (soit - 638 € / per patient). Sur les 117 séjours analysés, 80 (68,4%) étaient déficitaires pour l'établissement (Figure 17).

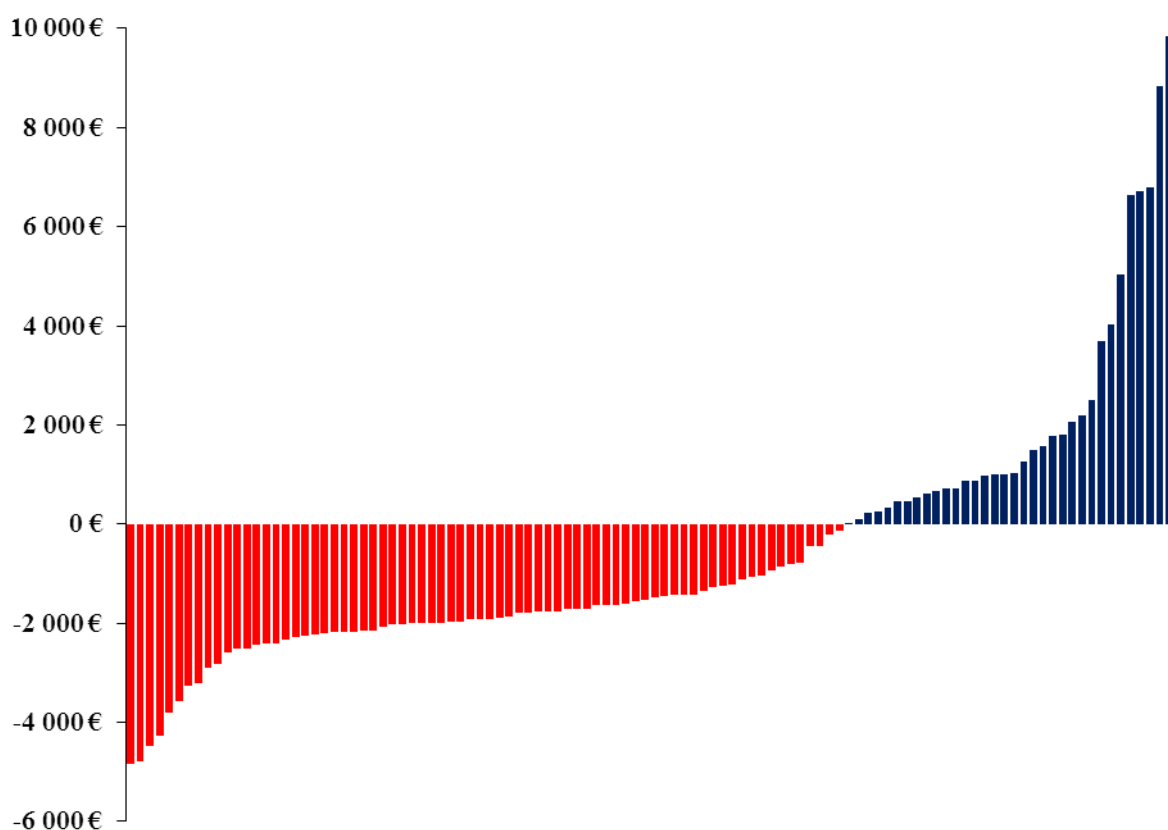


Figure 17. Différentiel coût/valorisation par patient.

Niveau de sévérité

Le différentiel était le plus négatif pour les séjours de niveau de sévérité 1 (100% des séjours déficitaires). En comparaison au séjour de niveau 2, pour des coûts non significativement différents :

- Niveau 1, moyenne : 8 207 € ; IC 95% : 7 718 € – 8 695 € ;
- Niveau 2, moyenne : 9 966€ ; IC 95% : 8 272 € – 11 259 € ;

Les séjours de niveau 1 étaient significativement moins valorisés (Figure 18).

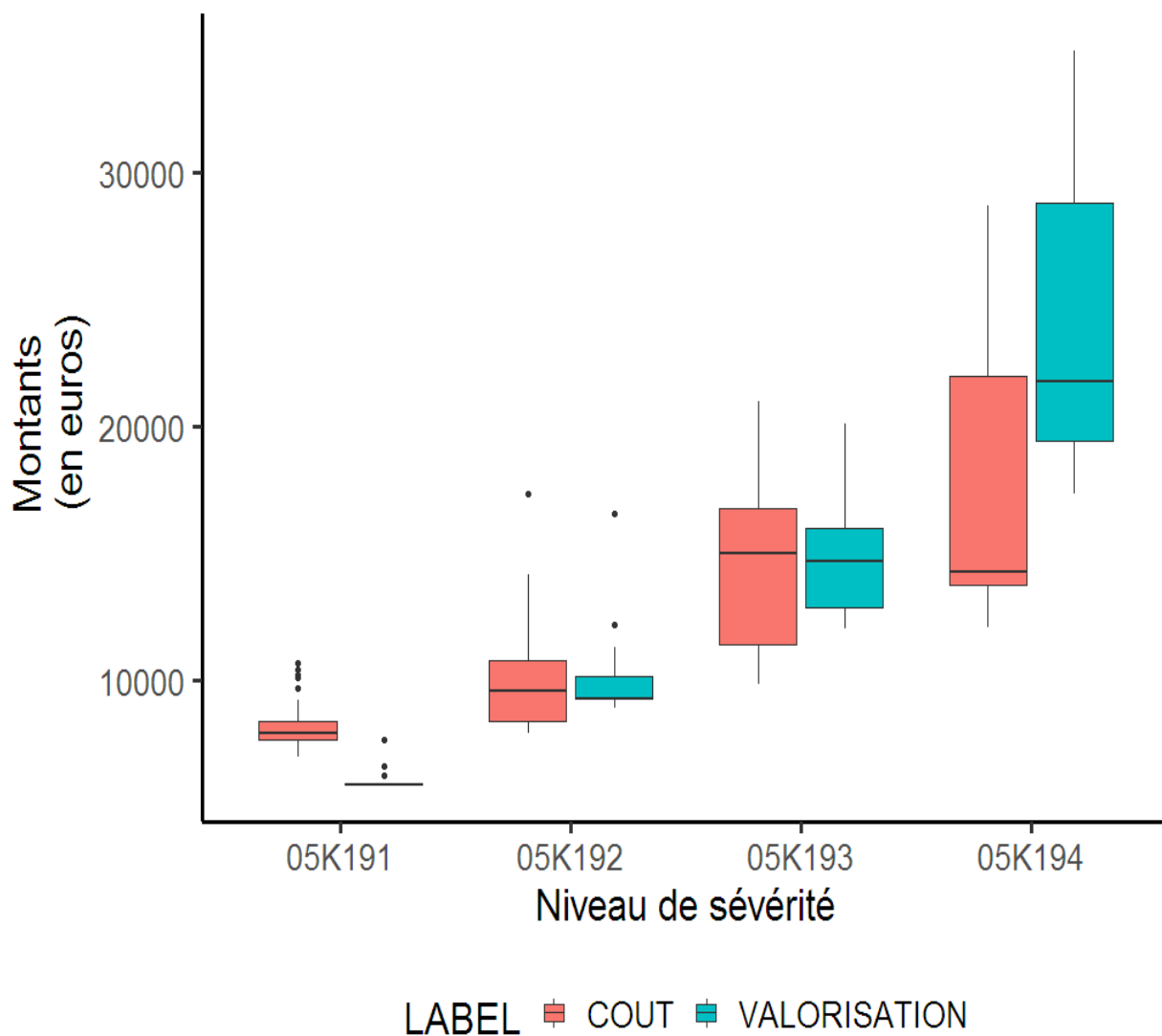


Figure 18. Coût et valorisation selon le niveau de sévérité du séjour.

Impact de l'organisation des soins et comorbidités associés

L'absence de comorbidités (HTA, surpoids, diabète, dyslipidémie) étaient à associée à une moins bonne valorisation pour des coûts similaires (Figure 19).

ORGANISATION

Intervention programmée_0 (n=27)
 Intervention programmée_1 (n=80)

Transfert_0 (n=71)
 Transfert_1 (n=46)

COMORBIDITES

HTA_0 (n=49)
 HTA_1 (n=58)

IMC_> 24_0 (n=33)
 IMC_> 24_1 (n=84)

Diabète_0 (n=103)
 Diabète_1 (n=14)

Dyslipidemie_0 (n= 54)
 Dyslipidemie_1 (n=63)

Atcd_IDM_0 (n=37)
 Atcd_IDM_1 (n=80)

Age_<_60 (n=58)
 Age_>_60 (n=59)

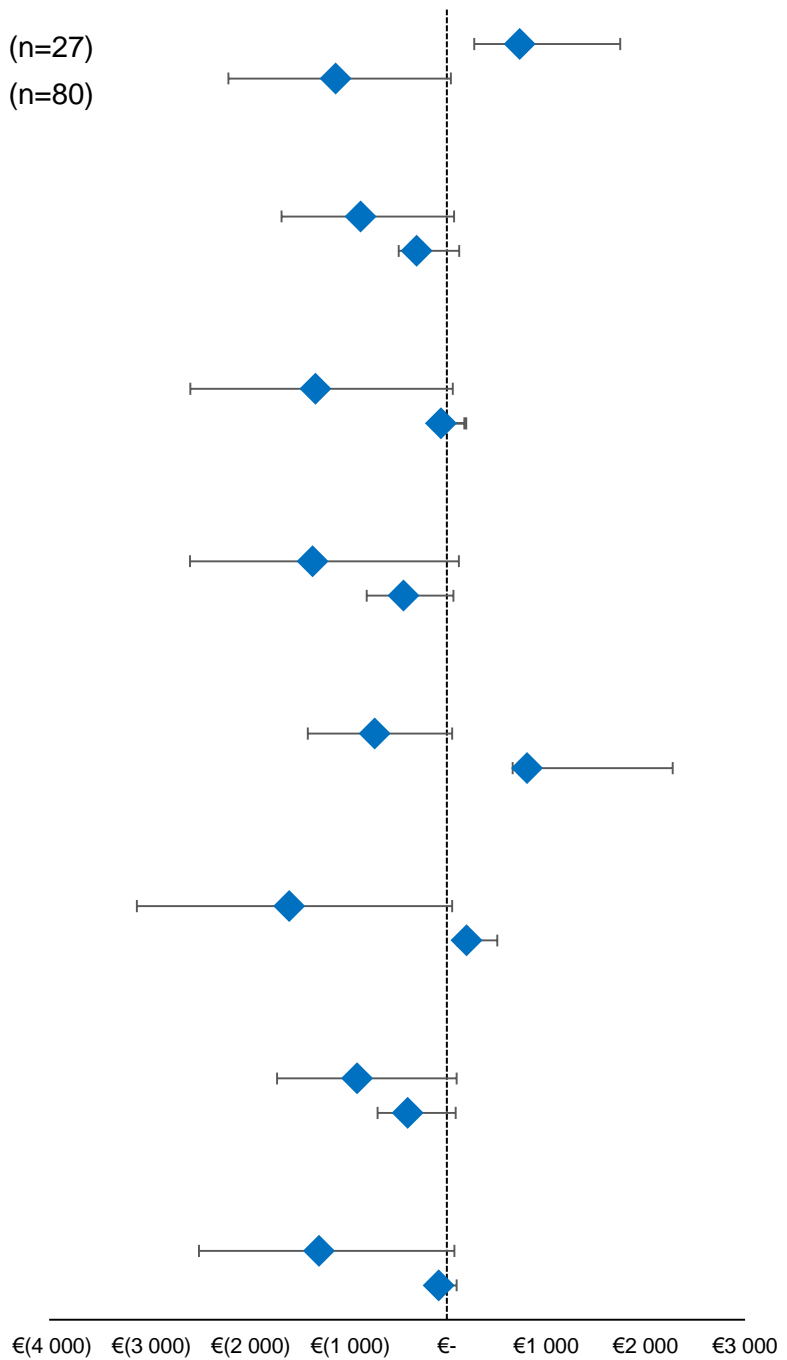


Figure 19. Distribution du différentiel coût/valorisation du séjour selon les différentes covariables.

(Pour chaque variable testée : 0 = absence ; 1 = présence)

(HTA : Hypertension artérielle ; IMC : indice de masse corporelle ; Atcd_IDM : antécédent infarctus du myocarde)

III.3. Discussion

III.3.1 Résultats cliniques

L'ablation de TV par cathétérisme constitue une stratégie efficace dans le traitement de la tachycardie ventriculaire. Dans notre cohorte, après six mois de suivi, 80% des patients suivis n'avaient pas présenté de nouveaux épisodes d'arythmies ventriculaires. Chez les patients ischémiques, la procédure actuelle d'ablation de TV permettait une identification des zones de LAVA chez la majorité des patients (94%). L'élimination des LAVAs comme critère de réussite de la procédure en addition de la non inductibilité de la TV est faisable en routine. Ces résultats sont en accord avec l'étude monocentrique réalisé par Wolf et al. qui retrouvait une identification des LAVAs chez 92% des patients et une élimination totale chez 64% [82]. La stratégie d'ablation basée sur le substrat a montré de meilleurs résultats en termes de diminution de la récurrence des épisodes de TV à distance de la procédure que la non inductibilité seule de la TV clinique.

Au cours de la procédure, l'intégration des données de l'imagerie participe à une meilleure identification des zones d'intérêts pour l'ablation et notamment les isthmes cardiaques. En 2019, trois ablations de TV ont été réalisées en se basant sur les données produites par le modèle 3D d'in HEART sans utilisation de cathéter diagnostique. Ces procédures ont duré en moyenne 160 +/- 20 min, soit une réduction de près de 97 minutes par rapport à notre cohorte. L'utilisation du cathéter diagnostique non requise entraînait une diminution des coûts de l'intervention de 1745 euros. Une étude clinique de haut niveau de preuve devra être conduite pour comparer l'intérêt clinique de cette technique en comparaison de celle utilisée en routine.

Dans notre cohorte, 81 patients ablatés étaient porteurs d'un DAI. La survenue de chocs appropriés et répétés était le plus souvent à l'origine de la procédure. L'étude VANISH a ainsi montré la supériorité de l'ablation par catheter en deuxième ligne après échec du traitement médicamenteux en comparaison à l'escalade du traitement médicamenteux [79]. L'ablation entraîne une réduction de la récurrence des épisodes de TV et des chocs délivrés par le DAI aussi bien dans la population de patients ischémiques [100 ; 101], en prévention primaire et secondaire, que non ischémique [102 ; 103]. Ces réductions pourraient avoir un impact sur la durée de vie du DAI. Celle-ci dépend de plusieurs facteurs et varie selon la marque, le modèle, la génération et surtout l'activité du défibrillateur. Peu d'études existent actuellement pour tenter de mesurer le gain apporté par l'ablation sur ce paramètre. L'ouverture des bases de

données de l'assurance maladie dans le cadre du HEALTH DATA HUB pourrait permettre d'étudier en rétrospectif et sur des données de vie réelle la relation entre ces deux facteurs.

L'ablation était réalisée chez huit patients au moment de l'implantation du DAI. Dans l'essai contrôlé et randomisé, SMS, une ablation prophylactique de la TV au moment de l'implantation du DAI permettait de réduire par deux le nombre de chocs associés [104]. Une méta-analyse, incluant trois essais randomisés, a confirmé l'intérêt de l'ablation en prophylaxie lors de la pose du défibrillateur sur la réduction des chocs délivrés [OR 0.38; CI 0.22 to 0.64; p = 0.0003] et la survenue d'orages rythmiques. En revanche, il n'existait pas de différence significative sur les critères de mortalité toutes causes [105].

Actuellement en cours, l'étude STAR VT a pour objectif d'évaluer cette stratégie précoce versus différée chez des patients présentant une pathologie cardiaque. Les résultats, prévus pour 2020-2021, devraient apporter plus d'informations sur la place de l'ablation (NCT03819504).

La récurrence des arythmies reste un challenge. Celle-ci peut notamment être expliquée par la complexité du substrat de la TV. Récemment, il a été montré que le dépôt de graisse à l'intérieur de la cicatrice myocardique, retrouvé chez plus de deux tiers des patients lors du scanner cardiaque, était associé à un taux de récurrence plus élevé. D'après les auteurs, ce dépôt pourrait avoir un potentiel arythmogène en créant des zones de conduction lente et/ou en entourant et protégeant les isthmes responsables de la TV [106].

III.3.2 Résultat médico économique

Cette étude montre la part des DM dans le coût des séjours patients pour ablation de TV : ils représentent près de 40% de la valorisation accordée et le premier poste de dépenses de l'établissement. Le montant total de la procédure en terme de DM était ainsi supérieur à 4000€ soit 25% plus élevé que les chiffres retrouvés dans l'ENC pour l'ensemble du GHS (chiffres non exhaustifs). Le différentiel moyen entre coûts (10 342 €) et valorisation (9 503 €) au cours de la période de suivi était de - 638 € par patient et de - 2 222€ pour les patients avec niveau de sévérité 1. Ces derniers représentaient 57 séjours sur 117 (48%). Cette proportion peut notamment s'expliquer par le fait que l'ablation intervient plus tôt désormais dans la stratégie [58] et donc chez des patients en meilleur état général avec moins de comorbidités qu'auparavant. L'absence de comorbidités associées au diagnostic principal de TV entraînait une moins bonne valorisation des séjours pour l'établissement avec des coûts associés non

significativement différent. En effet, le matériel utilisé était similaire pour l'ensemble des patients.

Ces chiffres font également poser la question générale du financement des DM particulièrement coûteux qui participent à la transformation de l'offre de soins en favorisant des techniques moins invasives (chirurgie cardiaque contre intervention percutanée). Tout d'abord, une meilleure identification des ressources utilisées pour chaque intervention est nécessaire et attendue grâce à la mise en place de l'identifiant unique des DM. L'IUD permettra à terme de tracer en vie réelle et pour chaque patient le détail des DM utilisés apportant ainsi de nombreuses informations pour le suivi et la valorisation des séjours (consommation, prix d'achat, variabilité inter- et intra-établissement). Pour les interventions particulièrement coûteuses (le ministère de la santé retient le seuil de 30% de la valeur du GHS), deux possibilités de financements existent:

- la mise en place de GHS majorés liés à la réalisation d'un acte entraînant un surcoût dans le séjour (exemple des guides de mesure du flux de réserve coronarien [FFR] au cours d'une artériographie coronaire dont l'utilisation majorait le GHS de 400,0 €⁹) ;
- la prise en charge en sus de la T2A du DM.

Depuis 2015, la LPPR permet l'inscription des dispositifs à caractère invasifs et dont l'utilisation est réservée aux médecins grâce à la création du titre V. Outre son financement, l'inscription d'un DM sur la LPPR permet une régulation du prix limite de vente et du nombre de DM utilisés par l'intermédiaire d'accords entre les industriels et le comité économique des produits de santé (CEPS) [107]. A défaut le prix est libre, et l'industriel tend à effectuer des modifications incrémentales mineures pour justifier un maintien voire une hausse des prix.

En addition des études cliniques ayant montré l'intérêt de cette stratégie, de nombreuses études tendent à montrer l'impact de l'ablation pour le système de soins. Dans une étude rétrospective basée sur les données du système de soins américains, Winterfield et coll ont comparé l'utilisation des ressources de soins l'année précédant et suivant l'ablation de TV [108]. Les dépenses médicales ont diminué de 5,408 \$. De plus, le pourcentage de patients ayant été hospitalisés pour une affection cardiovasculaire (non prévue) et aux urgences est passé de, 41% et 53% à 26% et 28%, respectivement.

⁹ Depuis Mars 2019, les guides FFR sont remboursés en sus de la tarification à l'activité (inscription au titre V de la LPPR).

Dans une analyse par score de propension (méthode d'ajustement), Porta-Sanchez et coll. ont comparé la mortalité et les recours aux soins de patients atteints de TV et implantés d'un défibrillateur traités soit par ablation percutanée soit par traitement médicamenteux (100 patients dans chaque groupe). Au cours des deux années suivant l'ablation, le risque de décès toutes causes confondues était significativement réduit dans le groupe ablation (hazard ratio, 0,64; 95% CI, 0,4-0,99). Les taux cumulatifs d'hospitalisations liés à l'arythmie ventriculaire étaient également plus bas (rapport des taux, 0,3; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,22-0,43) [109].

III.3.3 Organisation des soins

Le plan santé annonçait par les autorités publiques en Septembre 2018 prévoit une limitation de la part de la T2A au profit de forfait de soins global pour une prise en charge coordonnée du patient entre la ville et l'hôpital et les différentes structures d'accueil. La prise en charge de la TV est un exemple de l'organisation des soins et de la coopération entre les différents établissements de santé sur un territoire de santé voulues par les autorités sanitaires. Près de 40% des patients ablatés provenaient d'un autre établissement. La présence de 10% de patients originaires d'autres régions rend également compte de la spécificité de cette procédure toujours en évolution qui requiert la présence d'une équipe pluridisciplinaire expérimentée.

III.3.4 Limites

Cette étude présente des limites. Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. L'étude des coûts se basent sur les marchés des années 2017 et 2018. Les prix sont susceptibles de varier en fonction des marchés et des établissements de soins. Idem pour le coût du personnel qui varie tous les ans et est mis à jour par la direction.

CONCLUSION

Autrefois limitée aux patients en échec de toutes options thérapeutiques, l'ablation par cathéter est devenue un élément central de la prise en charge de la TV. Au niveau clinique, des premiers essais cliniques de qualité ayant réussi à inclure un nombre de patients important (PARTITA, VANISH, ...) ont permis de montrer la réduction de la récurrence des épisodes de TV ainsi que la fréquence des chocs électriques délivrés par le DAI. D'un point de vue médico-économique, l'ablation est associée à une diminution de la consommation des soins de santé (hospitalisation non programmé, passage aux urgences).

La valorisation des séjours apparaît insuffisante pour prendre en charge l'ensemble des coûts liés à cette technique d'un point de vue des établissements de santé. Du fait de l'ensemble des études disponibles, la mise en place d'un GHS majoré lié à l'acte d'ablation ou la prise en charge des DM utilisés en sus de la T2A apparaissent comme deux solutions potentielles pour mieux soutenir les établissements. Un financement en sus permettrait également une régulation des prix de ventes de ces DM onéreux tout en garantissant un volume de vente au niveau national par l'intermédiaire de négociations entre les industriels et le CEPS.

Le secteur du DM est caractérisé par une forte dynamique d'évolution. De nombreux DM s'appuient sur des technologies elles-mêmes très évolutives. Sur ce principe, de nombreux dispositifs médicaux connectés possédant des algorithmes plus ou moins complexes – avec ou sans intelligence artificielle – devraient arriver sur le marché. En électrophysiologie, des dispositifs d'imagerie médicale d'aide au diagnostic associant imagerie et algorithmes mathématiques, portés par des start-up, sont attendus pour l'identification et la définition de la morphologie du substrat des tachycardies ventriculaire

Si les modèles de financement de ces DM devraient être différents, les établissements de santé seront directement impactés dans le développement et le financement de ces nouveaux dispositifs qui contribueront à une qualité des soins optimale.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Union Européenne. Parlement européen. RÈGLEMENT 2017/745 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux.
- [2]. Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM). Panorama de la filière industrielle des dispositifs médicaux en France en 2017. Janvier 2018.
- [3]. France. Ministère de l'économie. Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques – PIPAME. Dispositifs médicaux : diagnostic et potentialités de développement de la filière française dans la concurrence internationale. Juin 2011.
- [4]. article L.165-1 du code de la Sécurité sociale,
- [5]. France. Premier Ministre. Rapport du 8ème Conseil stratégique des industries de santé (CSIS). Juillet 2018
- [6]. 90/383/CEE pour les DMIA
- [7]. 98/79/CEE pour les DMDIV
- [8]. 93/42/CEE pour les autres
- [9]. Laboratoire national de métrologie et d'essais. Rapport d'activité 2018. Janvier 2019
- [10]. France. Présidence de la République. Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005729826&dateTexte=20080212> (Consulté le 01/09/2019).
- [11]. France. Ministère de la santé. Ministère de l'action et des comptes publics. Arrêté du 6 mars 2019 fixant pour l'année 2019 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L. 162-22-10 du code de la sécurité sociale
- [12]. France. Ministère de la santé. Direction générale de l'offre de soins. INSTRUCTION N° DGOS/R1/2019/55 du 14 mars 2019 relative aux coefficients applicables aux tarifs des établissements de santé mentionnés au d) de l'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale.
- [13]. France. Ministère de la santé. Ministère de l'action et des comptes publics. Arrêté du 5 décembre 2018 fixant pour l'année 2018 le montant des crédits à verser aux établissements de santé au titre de l'article L. 162-22-9-1 du code de la sécurité sociale. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037768446&dateTexte=&categorieLien=id> (Consulté le 01/09/2019)

- [14]. France. Sénat. Rapport d'information : Industrie du médicament : mettre la fiscalité en perspective. Juin 2007. Disponible à l'URL : <https://www.senat.fr/rap/r07-427/r07-42733.html> (Consulté le 01/09/2019).
- [15]. France. Ministère de l'économie et des finances. Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins mentionné à l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034517810&categorieLien=id> (Consulté le 01/09/2019)
- [16]. Haute Autorité de la santé. Service des bonnes pratiques professionnelles. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Avril 2013. Disponible à l'URL : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKewj_laSW_pjkAhVqknEKHXZyDbwQFjAAegQIAxAC&url=https%3A%2F%2Fww.has-sante.fr%2Fupload%2Fdocs%2Fapplication%2Fpdf%2F2013-06%2Fetat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf&usg=AOvVaw2xqpTeEMc3ov0aL9-J8T1H (Consulté le 01/09/2019)
- [17]. Huot L, Decullier E, Maes-Beny K et al. Medical device assessment: scientific evidence examined by the French national agency for health – a descriptive study. *BMC Public Health*. 2012; 12: 585.
- [18]. Shuren J, Califf RM. Need for a National Evaluation System for Health Technology. *JAMA*. 2016 Sep 20;316(11):1153-4.
- [19]. Gilard M1, Debroucker F, Dubray C et al. Scientific evaluation and pricing of medical devices and associated procedures in France. *Therapie*. 2013 Jul-Aug;68(4):193-208.
- [20]. Santos IC, Gazelle GS, Rocha LA et al. Medical device specificities: opportunities for a dedicated product development methodology. *Expert Rev Med Devices*. 2012 May;9(3):299-311.
- [21]. Lampe K, Schnell-Inderst P. INTEGRATE-HTA: THE PERSPECTIVE OF EU netHTA. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017 Jan;33(5):605-608.
- [22]. Schnell-Inderst P, Mayer J, Lauterberg J et al. Health technology assessment of medical devices: What is different? An overview of three European projects. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2015;109(4-5):309-18.

- [23]. Banks H, Torbica A, Valzania C et al. Five year trends (2008-2012) in cardiac implantable electrical device utilization in five European nations: a case study in cross-country comparisons using administrative databases. *Europace*. 2018 Apr 1;20(4):643-653.
- [24]. Fuchs S, Olberg B, Panteli D, Busse R. Health technology assessment of medical devices in europe: processes, practices, and methods. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016 Jan;32(4):246-255.
- [25]. Hróbjartsson A , Emanuelsson F, Thomsen A, Hilden J, Brorson J. Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *Int J Epidemiol*. 2014 Aug; 43(4): 1272–1283.
- [26]. Impella CP With VA ECMO for Cardiogenic Shock (REVERSE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03431467. Disponible à l'URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03431467?term=ECMO+IMPELLA&rank=1> (Consulté le 01/09/2019).
- [27]. Kuznietsova V , Woodward R. Estimating the Learning Curve of a Novel Medical Device: Bipolar Sealer Use in Unilateral Total Knee Arthroplasties. *Economic Evaluation*. 2018;21:283-94.
- [28]. Iyengar S, Girish S, Subashchandra V. Proctors in interventional cardiology: go beyond mentoring and monitoring! *Heart Asia*. 2017; 9(2): e010953.
- [29]. Chen C, Sanket D, Bero A et al. Inclusion of Training Patients in US Food and Drug Administration Premarket Approval Cardiovascular Device Studies. *Arch Intern Med*. 2011;171(6):534-539.
- [30]. Govindarajulu US, Stillo M, Goldfarb D et al. Learning curve estimation in medical devices and procedures: hierarchical modeling. *Stat Med*. 2017 Jul 30;36(17):2764-2785.
- [31]. Tarricone R, Callea G, Ogorevc M, Prevolnik Rupel V. Improving the Methods for the Economic Evaluation of Medical Devices. *Health Econ*. 2017 Feb;26 Suppl 1:70-92.
- [32]. Tarricone R, Torbica A, Drummond M; MedtechHTA Project Group. Key Recommendations from the MedtechHTA Project. *Health Econ*. 2017 Feb;26 Suppl 1:145-152.

- [33]. Rothery C, Claxton K, Palmer S, Epstein D, Tarricone R, Sculpher M. Characterising Uncertainty in the Assessment of Medical Devices and Determining Future Research Needs. *Health Econ.* 2017 Feb;26 Suppl 1:109-123.
- [34]. Ollivier J, Carrié C, d'Houdain N et al. Are Standard Dosing Regimens of Ceftriaxone Adapted for Critically Ill Patients with Augmented Creatinine Clearance? *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Feb 26;63(3).
- [35]. Cours des comptes. Rapport Sécurité sociale 2017. Chapitre VIII : La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer. Disponible à l'URL : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKewjpmb3miZnkAhXZTxUIHTO8DJsQFjABegQIBRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.ccomptes.fr%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F2017-09%2F20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf&usg=AOvVaw2uXF4lu8gt6XxoJC-eb9_f (Consulté le 01/09/2019).
- [36]. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2297-2306.
- [37]. Avis relatif à la tarification de MITRACLIP et MITRACLIP NT visés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000036596913&categorieLien=id> (Consulté le 01/09/2019).
- [38]. France. Ministère de la santé. Direction générale de l'offre de soins. Résultat de l'appel à projet relatif au PRME 2018. Disponible à l'URL : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=11&ved=2ahUKEwiTv5Sli5nkAhWcTxUIHTbLDU4QFjAKegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fssolidarites-sante.gouv.fr%2FIMG%2Fxls%2Fresultats_prme_2018_mel.xlsx&usg=AOvVaw1LJnks6GHvO9ZtCIsPGveI (Consulté le 01/09/2019).
- [39]. Katriasis DG1, Zareba W, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov 13;60(20):1993-2004.
- [40]. Deo R, Albert CM. Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circulation.* 2012 Jan 31; 125(4): 620–637.
- [41]. France. CépiDC. URL: <https://www.cepidc.inserm.fr> (Consulté le 01/09/2019)

- [42]. France. Scan santé. URL : www.scansanté.fr (Consulté le 01/09/2019)
- [43]. Sirichand S, Killu AM, Padmanabhan D, et al. Incidence of Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Feb;10(2).
- [44]. Chugh S, Reinier K, Teodorescu C, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Clinical and Research Implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008; 51(3): 213–228.
- [45]. Gimeno JR, Tomé-Esteban M, Lofiego C , et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2009 Nov;30(21):2599-605.
- [46]. Coumel P. The management of clinical arrhythmias. An overview on invasive versus non-invasive electrophysiology. *Eur Heart J* 1987;8: 92-9.
- [47]. Alfred G Mayer. Rhythmical pulsation in scyphomedusae. Washington: Carnegie Institution of Washington Publication; 1906. p. 47.
- [48]. Enriquez A, Frankel DS, Baranchuk A. Pathophysiology of ventricular tachyarrhythmias : From automaticity to reentry. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2017 Jun;28(2):149-156.
- [49]. Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol* 1913;46:349–82.
- [50]. Enriquez A, Frankel DS, Baranchuk A. Pathophysiology of ventricular tachyarrhythmias : From automaticity to reentry. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2017 Jun;28(2):149-156.
- [51]. Belhassen B, Shapira I, Pelleg A, Copperman I, Kauli N, Laniado S. Idiopathic recurrent sustained ventricular tachycardia responsive to verapamil: an ECG-electrophysiologic entity. *Am Heart J* 1983; 198(4Pt1):1034-7.
- [52]. Ajijola A, Tung R, Shivkumar K, et al. Ventricular tachycardia in ischemic heart disease substrates. *Indian Heart J.* 2014 Jan; 66S24–S34.
- [53]. Kong P, Christia P, Frangogiannis N. The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014 Feb; 71(4): 549–574.
- [54]. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ et al. Macroreentry in the infarcted human heart: the mechanism of ventricular tachycardias with a "focal" activation pattern. *J Am Coll Cardiol.* 1991 Oct;18(4):1005-14.
- [55]. Martin R, Maury P, Biscaglia C et al. Characteristics of Scar-Related Ventricular Tachycardia Circuits Using Ultra-High-Density Mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Oct;11(10):e006569.
- [56]. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2013 Jan 19;381(9862):242-55.

- [57]. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017 Jan 5;376(1):61-72.
- [58]. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018 Oct;15(10):e190-e252.
- [59]. AlMahameed ST, Ziv O. Ventricular Arrhythmias. *Med Clin North Am*. 2019 Sep;103(5):881-895.
- [60]. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):165-71.
- [61]. Claro JC, Candia R, Rada G, et al. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 8;(12):CD008093.
- [62]. Chen Y, Mao J, Hop CE. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict drug-drug interactions involving inhibitory metabolite: a case study of amiodarone. *Drug Metab Dispos*. 2015 Feb;43(2):182-9.
- [63]. Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet*. 1984 Mar-Apr;9(2):136-56.
- [64]. Moss AJ. MADIT-I and MADIT-II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Sep;14(9 Suppl):S96-8.
- [65]. Klein HU, Reek S. The MUSTT study: evaluating testing and treatment. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000 Jan;4 Suppl 1:45-50.
- [66]. Moss AJ1, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):877-83.
- [67]. Raitt MH, Klein RC, Wyse DG, et al. Comparison of arrhythmia recurrence in patients presenting with ventricular fibrillation versus ventricular tachycardia in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *Am J Cardiol*. 2003 Apr 1;91(7):812-6.

- [68]. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000 Mar 21;101(11):1297-302.
- [69]. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000 Aug 15;102(7):748-54.
- [70]. Nademanee K, Veerakul G, Mower M, et al. Defibrillator Versus beta-Blockers for Unexplained Death in Thailand (DEBUT): a randomized clinical trial. *Circulation*. 2003 May 6;107(17):2221-6.
- [71]. Colquitt JL, Mendes D, Clegg AJ, et al. Implantable cardioverter defibrillators for the treatment of arrhythmias and cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014 Aug;18(56):1-560.
- [72]. Barakpour H, Emkanjoo Z, Alizadeh A, et al. Inappropriate Shock Delivered By Implantable Cardioverter Defibrillator - Cardiac Resynchronization Therapy (ICD-CRT) Due To Myopotential Oversensing. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2009 Jan-Feb; 9(1): 71–74.
- [73]. Volosin KJ, Exner DV, Wathen MS et al. Combining shock reduction strategies to enhance ICD therapy: a role for computer modeling. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Mar;22(3):280-9.
- [74]. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012 Dec 13;367(24):2275-83.
- [75]. Bardy GH, Lee KL, Markd B, et al. Sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-HeFT) investigators. Amiodarone or/and implantable cardioverter defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 225-37.
- [76]. Auricchio A, Schloss EJ, Kurita T, et al. Low inappropriate shock rates in patients with single- and dual/triple-chamber implantable cardioverter-defibrillators using a novel suite of detection algorithms: PainFree SST trial primary results. *Heart Rhythm*. 2015 May;12(5):926-36.
- [77]. Reddy V, Reynolds M., Neuzil P, et al. Prophylactic Catheter Ablation for the Prevention of Defibrillator Therapy. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27; 357(26): 2657–2665.
- [78]. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after

- myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2773-82.
- [79]. Sapp JL, Wells GA, Parkash R , et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med*. 2016 Jul 14;375(2):111-21.
- [80]. Yamashita S, Sacher F, Mahida S. et al. Image Integration to Guide Catheter Ablation in Scar-Related Ventricular Tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(6):699-708.
- [81]. Takigawa M, Duchateau J, Sacher F, et al. Are wall thickness channels defined by computed tomography predictive of isthmuses of postinfarction ventricular tachycardia? *Heart Rhythm*. 2019 Jun 15.
- [82]. Wolf M, Sacher F, Cochet H et al. Long-Term Outcome of Substrate Modification in Ablation of Post-Myocardial Infarction Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(2):e005635.
- [83]. Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P, et al. Epicardial ventricular tachycardia ablation a multicenter safety study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 25;55(21):2366-72.
- [84]. Acosta J, Penela D, Andreu D et al. Multielectrode vs. point-by-point mapping for ventricular tachycardia substrate ablation: a randomized study. *Europace*. 2018;20(3):512-519.
- [85]. Sacher F, Wright M, Derval N et al. Endocardial Versus Epicardial Ventricular Radiofrequency Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):144-50.
- [86]. Das M, Loveday JJ, Wynn GJ et al. Ablation index, a novel marker of ablation lesion quality: prediction of pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study and regional differences in target values. *Europace*. 2017 May 1;19(5):775-83.
- [87]. Jaïs P, Maury P, Khairy P et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 2012 May 8;125(18):2184-96.
- [88]. Proietti R, Essebag V, Beardsall J et al. Substrate-guided ablation of haemodynamically tolerated and intolerated ventricular tachycardia in patients with structural heart disease: effect of cardiomyopathy type and acute success on long-term outcome. *Europace*. 2015 Mar;17(3):461-7.
- [89]. Jaïs P, Maury P, Khairy P et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 2012 May 8;125(18):2184-96.

- [90]. Vaseghi M, Shivkumar K et al. Neuraxial modulation for ventricular arrhythmias: a new hope. *Heart Rhythm*. 2012;9:1888–1889.
- [91]. France. Haute Autorité de la Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Octobre 2011. URL : www.has.fr (Consulté le 01/09/2019).
- [92]. France. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Etude nationale des coûts. <https://www.atih.sante.fr>
- [93]. Yousuf OK, Zusterzeel R, Sanders W, et al. Trends and Outcomes of Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in a Community Cohort. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018 Sep;4(9):1189-1199.
- [94]. France. Agence Régionale de Santé Nouvelle Aquitaine. Schéma régional d'organisation des soins 2018-2028. URL : www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr (Consulté le 01/09/2019).
- [95]. X. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2308-2320
- [96]. X. Auerbach AD, Hilton JF, Maselli J, Pekow PS, Rothberg MB, Lindenauer PK. Shop for quality or volume? Volume, quality, and outcomes of coronary artery bypass surgery. *Ann Intern Med* 2009;150:696-704.
- [97]. Ross JS, Normand SL, Wang Y et al. Hospital volume and 30-day mortality for three common medical conditions. *N Engl J Med*. 2010 Mar 25;362(12):1110-8.
- [98]. Hennessy S. Use of health care databases in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006 Mar;98(3):311-3.
- [99]. Berdai, D., Thomas-Delecourt, F., Szwarcensztein, K. Requests for post-registration studies (PRS), patients follow-up in actual practice: Changes in the role of databases. *Thérapie* 2018;73:13-24.
- [100]. Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, et al. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: Results of the prospective multicenter Euro-VT-study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(1):47–53.
- [101]. Niwano S, Fukaya H, Yuge M, et al. Role of electrophysiologic study (EPS)-guided preventive therapy for the management of ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure. *Circ J*. 2008;72(2):268–273.
- [102]. Koplan BA, Soejima K, Baughman K, Epstein LM, Stevenson WG. Refractory ventricular tachycardia secondary to cardiac sarcoid: Electrophysiologic characteristics, mapping, and ablation. *Heart Rhythm*. 2006;3(8):924–929.

- [103]. Dukkipati SR, d'Avila A, Soejima K, et al. Long-term outcomes of combined epicardial and endocardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia related to hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(2):185–194.
- [104]. Kuck KH, Tilz RR, Deneke T, et al. Impact of Substrate Modification by Catheter Ablation on Implantable Cardioverter-Defibrillator Interventions in Patients With Unstable Ventricular Arrhythmias and Coronary Artery Disease: Results From the Multicenter Randomized Controlled SMS (Substrate Modification Study). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Mar;10(3).
- [105]. Atti V, Vuddanda V, Turagam MK, et al. Prophylactic catheter ablation of ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018 Nov;53(2):207-215.
- [106]. Cheniti G, Sridi S, Sacher F, et al. Post-Myocardial Infarction Scar With Fat Deposition Shows Specific Electrophysiological Properties and Worse Outcome After Ventricular Tachycardia Ablation. *J Am Heart Assoc*. 2019 Aug 6;8(15):e012482.
- [107]. Martelli N. Evaluation des dispositifs médicaux innovants dans les CHU en vue de leur acquisition état des lieux et élaboration d'un outil d'aide à la décision. Thèse de Sciences. Université Paris Saclay, Paris. 2015.
- [108]. Winterfield JR, Kent AR, Karst E, et al. Impact of ventricular tachycardia ablation on health care utilization. *Heart Rhythm*. 2018 Mar;15(3):355-362.
- [109]. Porta-Sánchez A, Ha ACT, Wang X, et al. Health Care Utilization After Ventricular Tachycardia Ablation: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Can J Cardiol*. 2019 Feb;35(2):169-177.

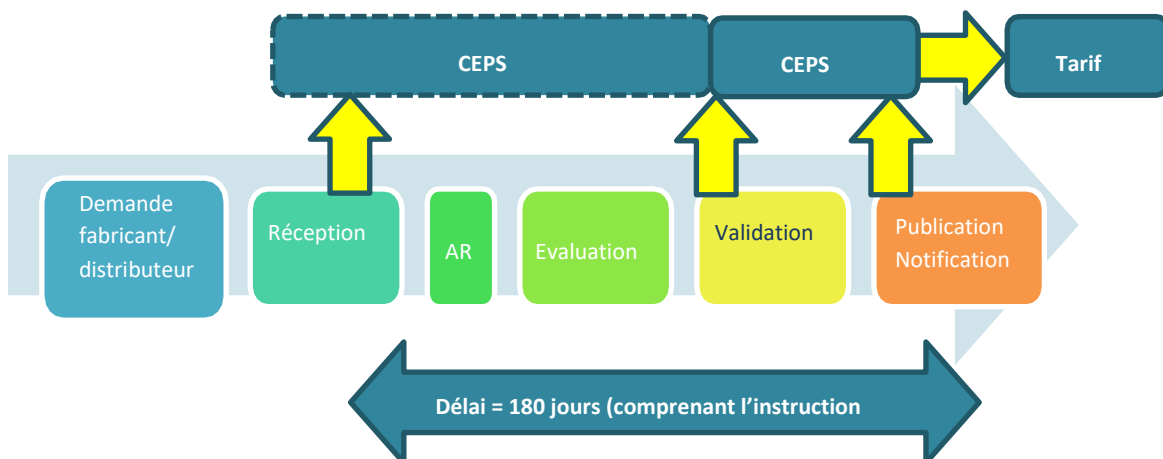
ANNEXE

ANNEXE I. INSTRUCTION DES DOSSIERS D'INSCRIPTION DE DISPOSITIFS MEDICAUX SUR LA « LISTE EN SUS »

Le financement des dispositifs médicaux au sein des établissements de santé est assuré par les tarifs des prestations définis à l'article L.162-22-6 du code de la sécurité sociale. Par dérogation, et afin de soutenir et diffuser l'innovation dans les établissements de santé, certains dispositifs médicaux mentionnés à l'article L. 165-1 du même code peuvent être pris en charge en sus des tarifs des prestations.

Cette prise en charge spécifique et dérogatoire, nécessite l'inscription des dispositifs médicaux concernés sur une liste, dite « liste en sus », prévue à l'article L 162-22-7 du code de la sécurité sociale. L'inscription sur la liste en sus est une décision des ministres chargés de la Santé et des comptes, après avis de la CNEDiMTS.

Pour être inscrits sur cette liste, les produits doivent être parallèlement inscrits par décision de ces mêmes ministres, au titre III ou au titre V de la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR), prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale, après avis de la CNEDiMTS. Afin de faciliter les démarches des fabricants ou des distributeurs, sollicitant l'inscription de leur DM sur la liste en sus, la procédure mise en place est décrite ci-après.



Cadre des demandes : article L 162-22-7, article R 162-38-1 et suivants du code de la sécurité sociale, notice relative à la procédure d'inscription d'un produit ou d'une prestation (consultable sur le site du ministère de la santé et des solidarités).

Types de procédures :

Procédure simplifiée :

Elle concerne des DM de même catégorie, de même amélioration de service attendu (ASA), inscrit sur le même titre de la LPPR et pour la même indication thérapeutique.

Procédure complète :

Les représentants des 3 directions concernées au sein du ministère (DGOS, DSS, DGS), la CNAM et l'ATIH se réunissent pour examiner les dossiers au regard des dispositions de la notice figurant sur le site du ministère qui décrit la procédure d'inscription des dispositifs médicaux sur la liste en sus des prestations d'hospitalisation.

| | |
|--|--|
| Demande Fabricant ou Distributeur | <p>Demande d'inscription du DM sur la LES → Après avis de la CNEDIMTS à la DGOS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> par courriel : DGOS-LES@sante.gouv.fr <input type="checkbox"/> Ou par voie postale : RAR |
| Réception Ministère | <p>Composition du dossier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indication(s) thérapeutique(s) concernée(s) • Dossiers médico-technique et médico-économique • Avis de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) • Prix pratiqués à l'étranger s'ils sont disponibles: <ul style="list-style-type: none"> • (Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni) • Avis CEESP (si concerné) |
| Accusé de réception | <p>Dossier incomplet :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demande des éléments manquants • Notification de suspension de délai <p>Dossier complet :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mail d'accusé de réception au demandeur |
| Instruction | <p>Instruction de la demande :</p> <ul style="list-style-type: none"> • DGOS, DGS, DSS, CNAM, l'ATIH. <p>Les critères d'inscription sont détaillés dans la notice publiée sur le site du ministère (Accéder à la notice).</p> |
| Validation | <p>Validation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ministre de la santé Ministre des solidarités et de la santé et • Ministre de la santé Ministre des finances <p>Inscription d'office :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASA ou DM de même catégorie, inscrit sur le même titre de la LPPR et pour la même indication thérapeutique |
| Information CEPS | <p>Décision d'inscription est relayée au CEPS pour négociation du tarif.</p> |
| Publication Notification | <p>Inscription → Publication concomitante au JO de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'arrêté d'inscription sur la LPPR (DSS/DGS) • L'arrêté d'inscription sur la LES (DSS/DGOS) • L'avis de tarif remboursé (CEPS) <p>Refus d'inscription:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envoi d'un courrier de notification de refus d'inscription sur LPPR et LES (DSS/DGS/DGOS) |



Are Standard Dosing Regimens of Ceftriaxone Adapted for Critically Ill Patients with Augmented Creatinine Clearance?

Julien Ollivier,^a Cédric Carrié,^b Nicolas d'Houdain,^a Sarah Djabarouti,^{a,c} Laurent Petit,^b Fabien Xuereb,^{a,c,d} Rachel Legeron,^{a,c,d} Matthieu Biais,^{b,d} Dominique Breilh^{a,c,d}

^aPharmacy and Clinical Pharmacy Department, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

^bAnesthesiology and Critical Care Department, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

^cPharmacokinetics and PK/PD Group, INSERM 1034, Université Bordeaux, Bordeaux, France

^dUniversité Bordeaux Segalen, Bordeaux, France

ABSTRACT The objective of the present study was to determine whether augmented renal clearance (ARC) impacts negatively on ceftriaxone pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) target attainment in critically ill patients. Over a 9-month period, all critically ill patients treated with ceftriaxone were eligible. During the first 3 days of antimicrobial therapy, every patient underwent 24-h creatinine clearance (CL_{CR}) measurements and therapeutic drug monitoring of unbound ceftriaxone. ARC was defined by a CL_{CR} of ≥ 150 ml/min. Empirical underdosing was defined by a trough unbound ceftriaxone concentration under 2 mg/liter (percentage of the time that the concentration of the free fraction of drug remained greater than the MIC [$fT_{>MIC}$], 100%). Monte Carlo simulation (MCS) was performed to determine the probability of target attainment (PTA) of different dosing regimens for various MICs and three groups of CL_{CR} (<150, 150 to 200, and >200 ml/min). Twenty-one patients were included. The rate of empirical ceftriaxone underdosing was 62% (39/63). A CL_{CR} of ≥ 150 ml/min was associated with empirical target underdosing with an odds ratio (OR) of 8.8 (95% confidence interval [CI] = 2.5 to 30.7; $P < 0.01$). Ceftriaxone PK concentrations were best described by a two-compartment model. CL_{CR} was associated with unbound ceftriaxone clearance ($P = 0.02$). In the MCS, the proportion of patients who would have failed to achieve a 100% $fT_{>MIC}$ was significantly higher in ARC patients for each dosage regimen (OR = 2.96; 95% CI = 2.74 to 3.19; $P < 0.01$). A dose of 2 g twice a day was best suited to achieve a 100% $fT_{>MIC}$. When targeting a 100% $fT_{>MIC}$ for the less susceptible pathogens, patients with a CL_{CR} of ≥ 150 ml/min remained at risk of empirical ceftriaxone underdosing. These data emphasize the need for therapeutic drug monitoring in ARC patients.

KEYWORDS augmented renal clearance, ceftriaxone, intensive care, pharmacokinetics

In intensive care settings, early initiation of an optimal empirical dosing regimen is one of the major determinants of outcome (1). As MIC data are often not initially available to the clinician, empirical antibiotic therapy should thus aim to inhibit all microorganisms presumed to be susceptible to the drug while limiting antibiotic selection pressure and antibiotic resistance (2).

On the other hand, optimization of antimicrobial therapy remains a complex challenge, given the wide and unpredictable variability of β -lactam antibiotic concentrations (3). A one-dose-fits-all approach could appear to be problematic in critically ill patients with an augmented volume of distribution (V) or augmented renal clearance (ARC) (4). This is a major concern, as ARC has been recognized to be one of the leading

Citation Ollivier J, Carrié C, d'Houdain N, Djabarouti S, Petit L, Xuereb F, Legeron R, Biais M, Breilh D. 2019. Are standard dosing regimens of ceftriaxone adapted for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Antimicrob Agents Chemother* 63:e02134-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02134-18>.

Copyright © 2019 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Address correspondence to Cédric Carrié, cedric.carrie@chu-bordeaux.fr.

Received 8 October 2018

Returned for modification 8 November 2018

Accepted 11 December 2018

Accepted manuscript posted online 2 January 2019

Published 26 February 2019

causes of subtherapeutic antibiotic exposure, which is potentially responsible for poor clinical outcomes in septic patients (5–8).

Ceftriaxone, one of the antibiotics most commonly used for the treatment of community-acquired infections or early health care diseases, has been poorly studied in critically ill patients (9, 10). Its uncommon pharmacokinetic properties (high binding to albumin, mixed biliary and renal elimination, long elimination half-life) might lead to altered trough concentrations in critically ill patients with augmented renal clearance (11, 12).

The primary objective of this study was to determine whether ARC negatively impacts ceftriaxone pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) target attainment in critically ill patients. The secondary objective was to determine the optimal dosing regimen for empirical antimicrobial therapy in critically ill patients with various renal clearances.

RESULTS

Clinical and pharmacological data. During the study period, 21 patients were treated with ceftriaxone for a first episode of presumed ($n = 3$) or documented ($n = 18$) infection. All patients received ceftriaxone at 2 g once per day. The main characteristics of the population are presented in Table 1.

Moreover, 126 concentration values were used for the empirical PK/PD target attainment analysis and included in the population PK analysis data set. Unbound ceftriaxone concentrations ranged from 17.30 mg/liter to 42.90 mg/liter for peak concentrations and 0.43 mg/liter to 5.21 mg/liter for residual concentrations. The free trough concentrations grouped by clearance quartiles are presented in Fig. 1.

The rate of empirical ceftriaxone underdosing was 62% (39/63), with a strong association with creatinine clearance (CL_{CR}) ($P < 0.0001$). A CL_{CR} of ≥ 150 ml/min was associated with empirical underdosing with an odds ratio (OR) of 8.8 (95% confidence interval [CI], 2.5 to 30.7; $P < 0.0001$).

Considering the 18 patients with documented infection, the rate of documented underdosing was 24% (13/54) when a value of the percentage of the time that the concentration of the free fraction of drug remained greater than the MIC ($fT_{>MIC}$) of 100% was considered and 70% (38/54) when a value of $fT_{>4 \times MIC}$ of 100% was considered. A CL_{CR} of ≥ 150 ml/min remained associated with documented underdosing only when a $fT_{>4 \times MIC}$ of 100% was considered (OR = 7; 95% CI = 1.6 to 30.4%; $P = 0.008$). There was no statistical association between empirical or documented underdosing and therapeutic failure.

Population pharmacokinetic analysis and Monte Carlo simulation. Ceftriaxone PK concentrations were best described by a two-compartment model. The results of graphical exploration of the five covariates (age, sex, total body weight, CL_{CR} , and serum albumin concentration) versus individual model parameter estimates using the base structural model are displayed in Fig. 2. The introduction of CL_{CR} was associated with a decrease in the Akaike information criterion (AIC; 458 versus 472), the Bayes information criterion (BIC; 459 versus 472), and the -2 log likelihood criterion ($-2LL$; 436 versus 452) ($P = 0.02$). The equation for unbound ceftriaxone clearance was as follows: CL_{u_i} (in liters per hour) = $CL_{u_{pop}} \cdot (CL_{CR_i}/190)^{0.442}$ (where CL_{u_i} is the individual unbound ceftriaxone clearance, $CL_{u_{pop}}$ is the population unbound ceftriaxone clearance, and CL_{CR_i} is the individual CL_{CR}). The residual proportional error described the model with the smallest AIC and BIC values in comparison with those from the additive or combined error model ($P < 0.01$).

The goodness-of-fit plots of the final PK model with covariates are shown in Fig. 3, with good correlations coefficients between individual and population predicted versus observed concentrations ($R^2 = 0.98$ [$P < 0.001$] and $R^2 = 0.95$ [$P < 0.001$], respectively). These plots show no misspecifications in the structural and residual error models. Most residuals were within the expected range (-2 , $+2$). The final ceftriaxone population PK parameter estimates and their associated precisions are provided in Table 2. All were reliably estimated, with the standard error being $< 50\%$. The visual predictive check

TABLE 1 Characteristics of the population^a

| Characteristic | Values for all patients (n = 21) |
|--|----------------------------------|
| Demographic data | |
| Median (IQR) age (yr) | 36 (27–60) |
| No. (%) of male patients | 17 (81) |
| Median (IQR) BMI (kg/m ²) | 26 (21–29) |
| No. (%) of patients admitted for: | |
| Trauma | 14 (67) |
| Nontraumatic surgery | 7 (33) |
| Median (IQR) SAPS 2 | 32 (27–43) |
| No. (%) of patients with presumed/confirmed infection at the following site: | |
| Respiratory tract | 11 (52) |
| Skin/soft tissue | 6 (29) |
| Intra-abdominal region | 3 (14) |
| Urinary tract | 1 (5) |
| No. (%) of patients who used vasopressors | |
| | 3 (14) |
| No. (%) of patients infected with the following pathogen: | |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 11 (52) |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 6 (29) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 3 (14) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 3 (14) |
| No. (%) of patients with nondocumented infection | |
| Median (IQR) MIC (μ g/ml) | 3 (14) 0.5 (0.5–1) |
| No. (%) of patients receiving the following type of antimicrobial therapy: | |
| Association with aminoglycoside | 5 (24) |
| Deescalation | 8 (38) |
| Total duration of antimicrobial therapy | 8 (6–10) |
| Median (IQR) measured CL _{CR} from day 1 to 3 (ml/min) | 170 (155–225) |
| No. (%) of patients with the following CL _{CR} : | |
| CL _{CR} < 150 ml/min | 3 (14) |
| 150 ≤ CL _{CR} < 200 ml/min | 9 (43) |
| CL _{CR} ≥ 200 ml/min | 9 (43) |
| Mean (IQR) serum albumin concn from days 1 to 3 (g/liter) | 28 (26–32) |
| No. (%) of patients with therapeutic failure | 3 (14) |
| Median (IQR) MV duration (days) | 7 (2–11) |
| Median (IQR) ICU length of stay (days) | 12 (7–22) |

^aIQR, 25 to 75% interquartile range; BMI, body mass index; SAPS 2, simplified acute physiology score; MV, mechanical ventilation.

(VPC) plot for the final population PK model is provided in Fig. 4. The majority of the observed concentrations were contained within the prediction interval.

Using the simulated concentration-time profiles at steady state, the probability of target attainment (PTA) (100% $fT_{>MIC}$) was calculated for three categories of CL_{CR} and four dosage regimens (2 and 3 g once a day, 1 and 2 g twice a day). The proportion of patients who failed to achieve a 100% $fT_{>MIC}$ was significantly higher in the group with a CL_{CR} of ≥200 ml/min for each dosing regimen than in the two other groups ($P < 0.01$). For the current dosing regimen (2 g once a day) and for a MIC of 2 mg/liter, the PTA was 76% for a CL_{CR} of <150 ml/min, 55% for 150 ≤ CL_{CR} < 200 ml/min, and only 45% for a CL_{CR} of >200 ml/min. A dose of 2 g twice a day allowed a PTA of 99% to be obtained for a MIC of 2 mg/liter, whatever the clearance group. The PTA (100% $fT_{>MIC}$) calculated for different dosing regimens are shown in Fig. 5.

DISCUSSION

When targeting a theoretical MIC at the upper limit of the susceptibility range, our results demonstrated that desirable PK/PD targets (100% $fT_{>2 \text{ mg/liter}}$) may not be

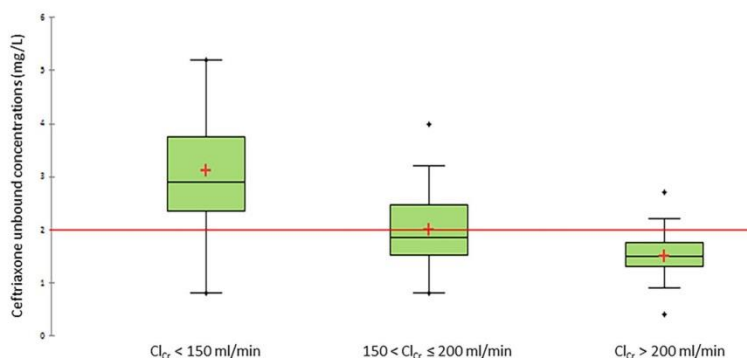


FIG 1 Trough unbound concentrations grouped by clearance quartiles for ceftriaxone at 2 g/day. The red line represents the non-species-related PK/PD breakpoint for ceftriaxone per the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2 mg/liter).

achieved in patients with of CL_{CR} of ≥ 150 ml/min treated with the standard dosing regimen of ceftriaxone (2 g/day). Higher-than-licensed doses (2 g twice a day) should be necessary in patients with CL_{CR} of ≥ 150 ml/min empirically treated by ceftriaxone.

To our knowledge, very few PK/PD studies have used population PK modeling to optimize the ceftriaxone dosing regimen in critically ill patients with or without ARC. In the present study, the pharmacokinetics of unbound ceftriaxone were best described

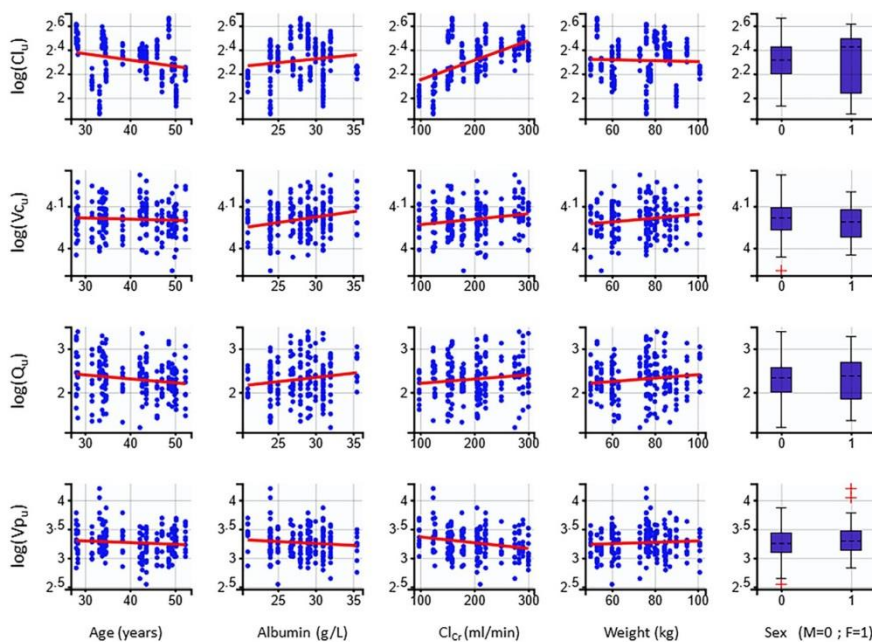


FIG 2 Scatterplots of individual parameter estimates versus covariate values using the structural population pharmacokinetic model. CL_u , unbound clearance; $\beta_{CL_{CR}}$, impact of creatinine clearance on unbound fraction; V_{Cu} , central volume of distribution of unbound fraction; V_{pu} , peripheral volume of distribution of unbound fraction; Q_u , intercompartmental clearance; CL_{CR} , creatinine clearance; M, male; F, female.

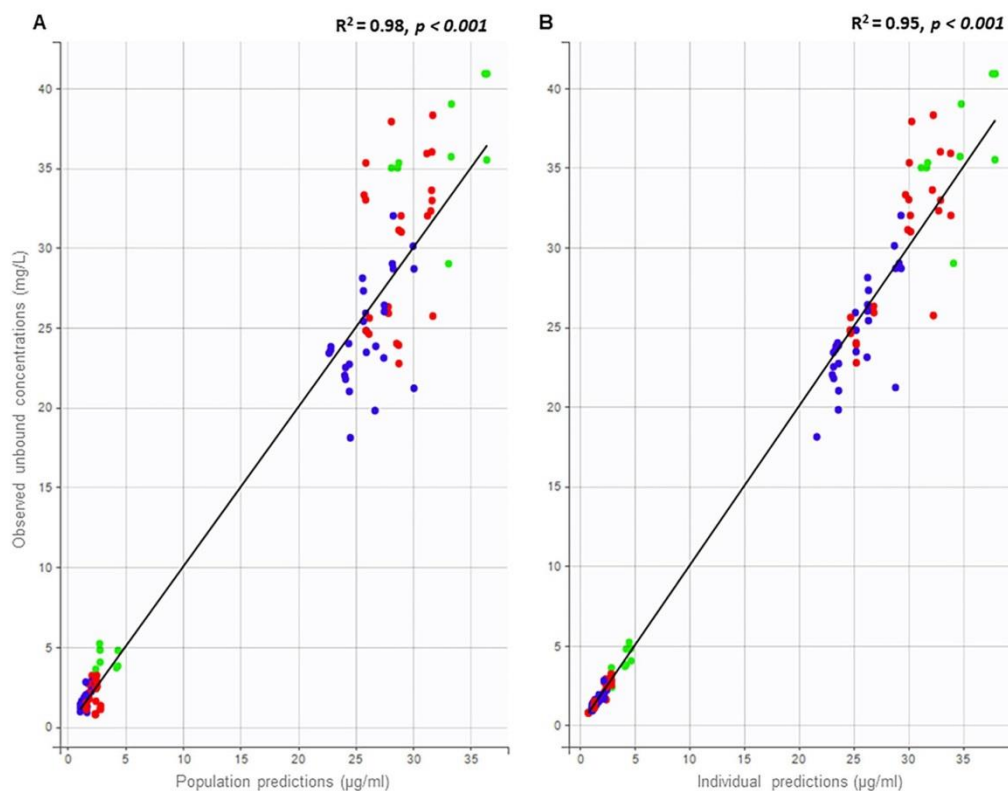


FIG 3 Goodness-of-fit plots of the final pharmacokinetic model. (A) Observed versus population predicted ceftriaxone unbound concentration; (B) observed versus individual predicted ceftriaxone unbound concentration. The solid line in each panel shows y equal to x . The unbound concentrations according to CL_{CR} values are represented by colored circles (green, $CL_{CR} < 150$ ml/min; red, $150 \leq CL_{CR} \leq 200$ ml/min; blue, $CL_{CR} > 200$ ml/min).

by a two-compartment model. First, the volume of distribution was highly increased compared with that in healthy subjects (13). Second, our study confirmed a strong association between ceftriaxone clearance and CL_{CR} (10). Those results are in accordance with the results of previously published studies which reported higher volumes

TABLE 2 Population PK parameters of ceftriaxone in 21 patients^a

| Parameter | Value | SE | RSE | P value |
|---|-------|--------|------|---------|
| Fixed effects | | | | |
| CL_U (liters/h) | 10.61 | 2.10 | 0.20 | 0.001 |
| βCL_{CR} | 0.44 | 0.13 | 0.31 | |
| V_{C_U} (liters) | 57.40 | 15.00 | 0.26 | |
| V_{P_U} (liters) | 30.10 | 12.45 | 0.41 | |
| Q_U (liters/h) | 7.94 | 3.8 | 0.48 | |
| Between-subject variability | | | | |
| CL_U (liter/h) | 0.152 | 0.0509 | 0.39 | |
| V_{C_U} (liter) | 0.267 | 0.23 | 0.86 | |
| Residual variability (σ) | | | | |
| | 0.11 | 0.018 | 0.11 | |

^aPK, pharmacokinetic; RSE, relative standard error; CL_U , unbound clearance; βCL_{CR} , impact of creatinine clearance on unbound clearance; V_{C_U} , unbound central volume of distribution; V_{P_U} , unbound peripheral volume of distribution; Q_U , unbound intercompartmental clearance.

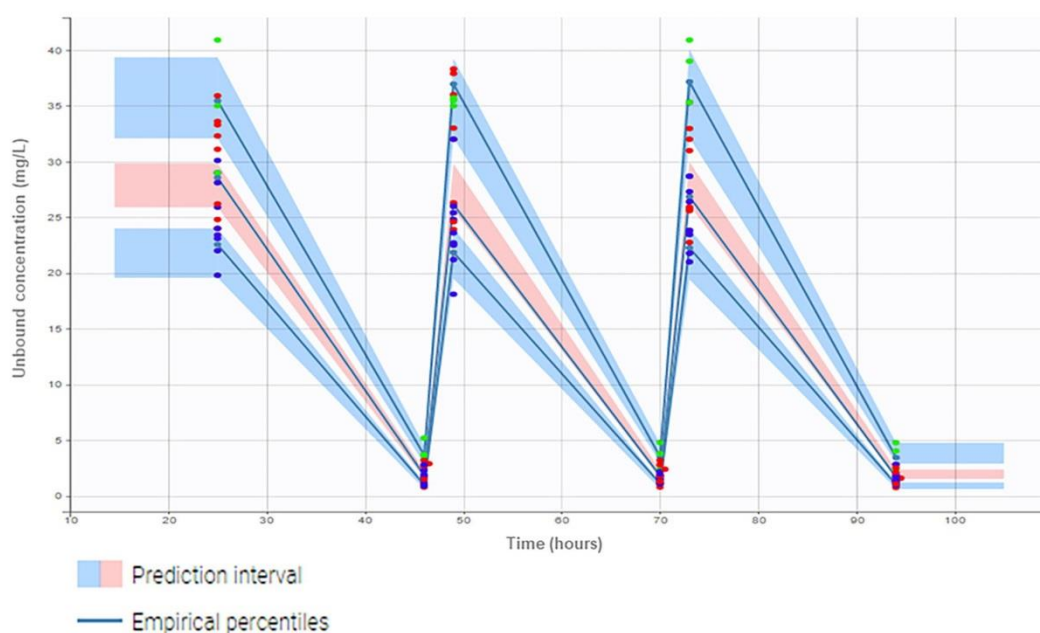


FIG 4 Visual predictive check (VPC) for the unbound ceftriaxone concentration versus time based on 1,000 Monte Carlo simulations. The solid lines represent the 10th, 50th, and 90th percentiles of the observed data. The shaded regions represent the 90% confidence interval around the 10th, 50th, and 90th percentiles of the simulated data. The observed unbound concentrations according to CL_{CR} values are represented by colored circles (green, $CL_{CR} < 150$ ml/min; red, $150 \leq CL_{CR} \leq 200$ ml/min; blue, $CL_{CR} > 200$ ml/min).

of distribution and increased drug clearance in critically ill patients with normal renal function treated with ceftriaxone (10–12). In nine critically ill patients with high levels of creatinine clearance, Joynt et al. previously documented a significant increase in ceftriaxone clearance, potentially leading to suboptimal plasma ceftriaxone concentrations when administered at 2 g once per day (12). The urinary loss of both free and albumin-bound antimicrobials has been documented and is probably induced by the loss of the permselectivity properties of the glomerular filtration barrier (14).

Our results thus corroborate those of previous studies suggesting a strong association between ARC and subtherapeutic β -lactam plasma concentrations and higher rates of therapeutic failure using conventional dosing regimens (5–8). The overall rate of empirical underexposure in our study (62%) was similar to that reported in ARC patients receiving other β -lactam class antibiotics administered by standard intermittent dosing (15, 16). In a pilot study, Roberts et al. suggested that ceftriaxone administered by continuous infusion (a 500-mg loading dose and then 2 g as a 24-h infusion) presented more clinical advantages (17). That study was, however, impaired by the lack of drug monitoring. Until these results are confirmed, the continuous administration of ceftriaxone should be discouraged, given the poor stability of the molecule after reconstitution (18). Maximizing the quality of antibiotic prescriptions must remain of major importance in terms of adequate preparation and administration modalities.

On the other hand, the MIC of the targeted microorganism is usually not available to the clinician prescribing empirical antibiotic therapy. The empirical PK/PD target was thus defined in terms of the worst-case scenario, taking into account that all microorganisms were presumed to be susceptible to the drug (2). In this context, the rate of underdosing was lower (24%) when a 100% $fT_{>MIC}$ was considered in patients treated by ceftriaxone for a microbiologically documented infection. However, several concerns

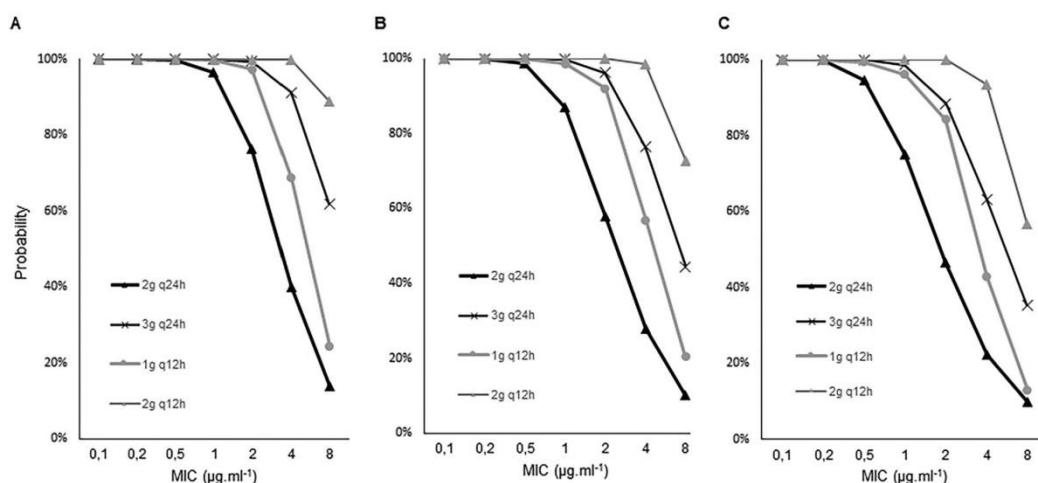


FIG 5 Probability of target attainment (100% $fT_{>MIC}$) for unbound ceftriaxone in patients with a clearance creatinine of <150 ml/min (A), between 150 and 200 ml/min (B), and >200 ml/min (C).

have been raised over the optimal PK/PD target that should be aimed at in critically ill patients. In this context, a PK/PD target greater than four to six times the MIC throughout the dosing period has been suggested to maximize the likelihood of bacterial killing and prevent antibiotic selection pressure on resistant subpopulations (19–22). Moreover, the reduced antibiotic penetration in critically ill patients means that higher blood concentrations should be required to increase concentrations in tissues (23, 24).

A prompt recognition of ARC is thus necessary when antimicrobial adjustments should be considered. On the other hand, commonly used formulas frequently misclassify ARC and may underestimate the risk of β -lactam underdosing (25, 26). As previously reported, the measured CL_{CR} must remain the reference and should be monitored daily in at-risk patients (26). More practical, pragmatic scores may help the clinician to screen for ARC at the bedside, where antimicrobial adjustments should be considered for at-risk populations (27). However, special attention should be granted to detect dose-dependent neurotoxicity, especially when using higher-than-licensed doses of β -lactams (28, 29). Inpatient variability over time must require subsequent dose adjustment guided by CL_{CR} values, pathogen susceptibility, and therapeutic drug monitoring (TDM) (23).

Several limitations should be reported. First, the prevalence of ARC was higher than previously reported in the available literature on septic patients. Indeed, our single-center study included a high-risk population without renal impairment from a group of surgical and trauma intensive care unit (ICU) patients; thus, it is not generalizable to every intensive care setting. Moreover, we acknowledge a limited number of patients, although they contributed numerous samples to provide data with which to build the final model. In addition, the interindividual variability (20% for clearance and 26% for the volume of distribution of the central compartment) limited the predictive performance of the model, although it was comparable to that of previous studies using population PK modeling and Bayesian adaptive feedback control to optimize drug dosing in critically ill patients (30, 31). Variations of PK parameters over time and extrarenal clearance may also have influenced the ceftriaxone concentrations over time. Finally, our primary objective was to determine the likelihood of PK/PD target attainment using theoretical thresholds rather than clinical MIC data. This outcome thus improves the generalizability of the findings for empirical dosing but precludes any

clinical conclusion. Whether those patients would benefit from regimens with increased dosing should be evaluated by the use of clinical outcome studies.

Conclusion. When targeting a 100% $fT_{>MIC}$ for the less susceptible pathogens, adequate target attainment may not be achieved in patients with a CL_{CR} of ≥ 150 ml/min with ceftriaxone administered at 2 g once per day. In this context, a regimen with increased dosing (2 g twice a day) allowed a PTA of 99% to be obtained for a MIC of 2 mg/liter. These data emphasize the need for therapeutic drug monitoring in patients with ARC, especially when targeting less susceptible pathogens or surgical infections with limited penetration of antimicrobial agents.

MATERIALS AND METHODS

Study design and population. This was a prospective, single-center, observational study performed over a 9-month period (December 2016 to August 2017) in a surgical and trauma intensive care unit (ICU) of a university hospital (CHU Pellegrin, Bordeaux, France). The antimicrobial agent assays were performed by the university-affiliated pharmacokinetic laboratory. Ethical approval was obtained from the Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III, Bordeaux, France, protocol no. DC 2016/147), which waived the need for written consent. Patients or their next of kin were orally informed of the goal and design of the study.

Patients were eligible for inclusion if they met all the following criteria: (i) the patient was ≥ 18 years of age, (ii) the patient had a first episode of sepsis (defined as presumed or confirmed infection with new organ dysfunction in the previous 48 h), (iii) the patient had been treated with ceftriaxone for less than 24 h at the time of the assessment, and (iv) the patient had an expected ICU stay of greater than 72 h. Secondary exclusion criteria were renal impairment ($CL_{CR} < 60$ ml/min) and/or receipt of renal replacement therapy.

Study protocol. Ceftriaxone was given at 2 g once per day over 30 min (8). Patients were included on their first day of antibiotic therapy (day 1). Therapeutic drug monitoring (TDM) was performed and the serum albumin concentration and creatinine clearance (CL_{CR}) were recorded on days 1 to 3.

During the first 3 days of antimicrobial therapy, every patient underwent 24-h urinary sample collection to calculate the creatinine clearance (CL_{CR}) according to the formula 24-h urinary volume (in liters) \times 24-h urinary creatinine concentration (in nanomoles per liter)/plasma creatinine concentration (in micromoles per liter), which was converted to milliliters per minute. Three groups were defined according to the CL_{CR} values: patients with no ARC ($CL_{CR} < 150$ ml/min), patients with moderate ARC ($150 \leq CL_{CR} < 200$ ml/min), and patients with severe ARC ($CL_{CR} > 200$ ml/min) (32).

The rate of therapeutic failure, the duration of mechanical ventilation, the total length of stay, and death in intensive care were recorded for each patient. Therapeutic failure was defined by an impaired clinical response with a need for escalating antibiotics during treatment and/or within 15 days after the end of treatment (EOT). Superinfections due to new causative pathogens with natural resistance to the initial antimicrobial therapy were not considered therapeutic failures (6).

Sample preparation, storage, and quantification. During the first 3 days of antibiotic therapy, blood samples (5 ml placed into lithium heparinized tubes) were collected for each dosing interval to determine maximal and trough concentrations (1 h and 23 h from the time of initiation of the infusion, respectively).

Within 30 min of sampling, all blood samples were centrifuged (3,000 rpm for 15 min at 4°C) and refrigerated, and plasma samples were frozen at -80°C until analysis. As previously published, the unbound fraction was isolated using a 10,000-molecular-weight-cutoff centrifugal filter device (Amicon Ultra; Millipore, Molsheim, France), purified, and extracted using a solid-phase extraction device (Strata-X 33- μm -particle-size polymeric reversed phase; Phenomenex, Le Pecq, France). The mobile phase consisted of a linear gradient of *ortho*-phosphoric acid solution adjusted to pH 2 and acetonitrile from 7% to 50% at a flow rate of 1 ml/min. A UV high-performance liquid chromatography (HPLC-UV) assay was used to isolate unbound plasma ceftriaxone concentrations using a C_{18} column (125 by 4.0 mm; particle size, 3 μm ; ProntoSIL C_{18} ; Bischoff Chromatography, Leonberg, Germany) (33).

As recommended by the FDA bioanalytical method validation guidelines (https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf), accuracy and reproducibility were evaluated for each monitored antibiotic, with the coefficients of variation being below 15% and the accuracy being between 85 and 115%. The linearity of the method was also checked, with the coefficient of regression being >0.99 over the calibration range. The lower limit of quantification for unbound ceftriaxone concentrations was 0.25 mg/liter.

Therapeutic drug monitoring targets. The optimal PK/PD target of β -lactams in critically ill patients is a free drug concentration above the MIC of the targeted organism(s) throughout the dosing interval (100% $fT_{>MIC}$) (3). The main outcome investigated in this study was thus the rate of ceftriaxone empirical underdosing, defined by a trough unbound concentration of ≤ 2 mg/liter. This represents the non-species-related PK/PD breakpoint for ceftriaxone per the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (<http://www.eucast.org>). We aimed to assess the adequacy of dosing in terms of the worst-case scenario, as the type of pathogen and MIC data are often not initially available to the clinician prescribing an empirical (i.e., probabilistic) antimicrobial regimen (30).

For patients with microbiologically documented infection, the MIC of the known pathogen was provided by the local microbiology laboratory. Where the MIC was not available, the MIC of the pathogen was defined by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (<http://www.eucast.org>).

The secondary outcomes investigated in this study were thus the rate of ceftriaxone documented underdosing (i.e., observed), defined by (i) a trough unbound concentration under the MIC of the known pathogen ($fT_{>MIC} < 100\%$) and (ii) a trough unbound concentration under 4 times the MIC ($fT_{>4 \times MIC} < 100\%$).

Population pharmacokinetic modeling. Concentration-time data were analyzed using a nonlinear mixed-effects modeling software program, Monolix (<http://wfn.software.monolix.org>) (31). Unbound plasma ceftriaxone concentrations were fitted to one- and two-compartment models using the stochastic approximation expectation maximization (SAEM) algorithm. Statistical comparison of the nested models was undertaken using log-likelihood ratios. Between-subject variability was evaluated using an exponential variability model. Additive, proportional, and combined error models were tested.

The effect of five covariates (age, sex, total body weight, CL_{CR} , and serum albumin concentration) on ceftriaxone pharmacokinetics was tested with a two-consecutive-step approach. Covariates were selected with a forward method using the Bayesian information criterion (BIC) (34). First, a model with several covariates with the smallest BIC was selected. The addition of covariates was stopped when no further decrease of the BIC was obtained. The covariates model was finalized with a backward selection, removing the covariates one by one, using the likelihood ratio test (LRT). A covariate was retained in the model if the LRT was significant ($P < 0.05$) when it was removed from the full model.

The relationship between a covariate and a parameter was defined by the following equation: $CL_i = CL_{pop}(\text{cov}/\text{cov}_{mean})^\beta \exp \eta_i$, where CL_i is the individual drug clearance, CL_{pop} is the mean population value for drug clearance, cov is the continuous covariate (individual [cov] or population centered [cov_{mean}]), β is the fixed-effects parameter in the structural model, and η_i is the interindividual error. The coefficient β was estimated using the stochastic approximation expectation maximization (SAEM) algorithm, and the P value of the Wald test was used to check if this coefficient was different from 0.

Model qualification. Visual inspection of diagnostic scatter plots and the SAEM algorithm objective function value (OFV) were used to assess the goodness of fit. The model was first evaluated using observations versus individual and population prediction plots. It was then assessed using simulation-based plots (visual predictive check [VPC] plot, population weighted residuals [PWRES], individual weighted residuals [IWRES], and normalized prediction distribution error [NPDE] versus time and versus prediction). The VPC plot showed the 5th, 50th, and 95th percentiles of the observed data over time and their corresponding 90% prediction intervals calculated from 1,000 Monte Carlo samples. The NPDE was built from the percentile derived from the VPC prediction. Finally, the most appropriate model was selected on the basis of the smaller value of AIC and BIC, adequate goodness-of-fit plots, and the low relative standard error (RSE) for the estimated PK parameters.

PTA. Probabilistic estimates of different PK/PD target attainments were assessed using a Monte Carlo simulation for various MICs (0.1 to 8.0 mg/liter) and various CL_{CR} values ($CL_{CR} < 150$ ml/min, $150 \leq CL_{CR} < 200$ ml/min, and $CL_{CR} > 200$ ml/min). The probability of target attainment (PTA) was defined by the probability that unbound ceftriaxone plasma concentrations would be maintained above the MIC (in milligrams per liter) during the entire dosing interval ($100\% fT_{>MIC}$). PTA was plotted for usual treatments (2 g every 24 h) and for alternative treatments, defined by (i) increasing the daily prescribed doses (3 g a day), (ii) increasing the frequency of infusion (1 g twice a day), or (iii) increasing both (2 g twice a day).

Statistical analysis. The results are expressed as the mean \pm standard deviation or median (25% to 75% interquartile range) for continuous variables and as the numbers (percentages) of patients for categorical variables. The data distribution was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons between continuous variables were performed using Student's t test or the Mann-Whitney test, and categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. These tests were used to compare clinical outcomes.

We hypothesized that patients with ARC would be four times more likely to experience ceftriaxone empirical underdosing (8). We calculated that 62 samples (21 patients) would be necessary to test our hypothesis, assuming a prevalence of ARC of $\geq 50\%$, a 5% type I error rate, and an 80% power.

A P value of < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using XLSTAT 2017 for Windows software (Addinsoft Paris, France).

ACKNOWLEDGMENTS

We declare that we have no competing interests.

Only departmental funds were used for this study. No external funds were obtained.

REFERENCES

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinhan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, et al. 2017. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
- Roberts JA, Uildemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, Lipman J. 2010. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 36: 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008>.
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen K-M, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA, Lipman J, Starr T, Wallis SC, Paul SK, Margarit Ribas A, De Waele JJ, De Crop L, Spapen H, Wauters J, Dugernier T, Jorens P, Dapper I, De Backer D, Taccone FS, Rello J, Ruano L, Afonso E, Alvarez-Lerma F, Gracia-Arnillas MP, Fernandez F, Feijoo N, Barolet N, Rovira A, Garro P, Colon D, Castillo C, Fernado J, Lopez MJ,

- Fernandez JL, Arribas AM, Teja JL, Ots E, Carlos Montejó J, Catalan M, et al. 2014. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. *Clin Infect Dis* 58:1072–1083. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu027>.
4. Vincent J, Bassetti M, François B, Karam G, Chastre J, Torres A, Roberts J, Taccone F, Rello J, Calandra T, De Backer D, Welte T, Antonelli M. 2016. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care* 20:133. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1285-6>.
 5. Udy A, Varghese J, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, Roberts J. 2012. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients. *Chest* 142:30–39. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1671>.
 6. Carrié C, Petit L, d'Houdain N, Sauvage N, Cottencaeu V, Lafitte M, Fountenteze C, Hisz Q, Menu D, Legeron R, Breilh D, Sztark F. 2018. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents* 51:443–449. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.11.013>.
 7. Claus B, Hoste E, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele J. 2013. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care* 28:695–700. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2013.03.003>.
 8. Carrié C, Bentejac M, Cottencaeu V, Masson F, Petit L, Cochar J, Sztark F. 2018. Association between augmented renal clearance and clinical failure of antibiotic treatment in brain-injured patients with ventilator-acquired pneumonia: a preliminary study. *Anaesth Crit Care Pain Med* 37:35–41. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.06.006>.
 9. Magill S, Edwards J, Beldavs Z, Dumyati G, Janelle S, Kainer M, Lynfield R, Nadle J, Neuhauser M, Ray S, Richards K, Rodriguez R, Thompson D, Fridkin S. 2014. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May–September 2011. *JAMA* 312:1438. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.12923>.
 10. Garot D, Respaud R, Lanotte P, Simon N, Mercier E, Ehrmann S, Perrotin D, Dequin P, Le Guellec C. 2011. Population pharmacokinetics of ceftriaxone in critically ill septic patients: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol* 72:758–767. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04005.x>.
 11. Schleibinger M, Steinbach C, Töpfer C, Kratzer A, Liebchen U, Kees F, Salzberger B, Kees M. 2015. Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients. *Br J Clin Pharmacol* 80:525–533. <https://doi.org/10.1111/bcp.12636>.
 12. Joyn GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong ELY, Gin T. 2001. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 47:421–429. <https://doi.org/10.1093/jac/47.4.421>.
 13. Patel IH, Chen S, Parsonnet M, Hackman MR, Brooks MA, Konikoff J, Kaplan SA. 1981. Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 20:634–641. <https://doi.org/10.1128/AAC.20.5.634>.
 14. Selmi V, Loriga B, Vitali L, Carlucci M, Di Filippo A, Carta G, Sgambati E, Tofani L, De Gaudio AR, Novelli A, Adembris C. 2016. Changes in ceftriaxone pharmacokinetics/pharmacodynamics during the early phase of sepsis: a prospective, experimental study in the rat. *J Transl Med* 14:316. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1072-9>.
 15. Udy A, Lipman J, Jarrett P, Klein K, Wallis S, Patel K, Kirkpatrick C, Kruger P, Paterson D, Roberts M, Roberts J. 2015. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care* 19:28. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0750-y>.
 16. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner B, Affaticati M, Pagani L, Daali Y, Pugin J, Karmime A, Fathi M, Lew D, Harbarth S. 2015. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 45:385–392. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.017>.
 17. Roberts JA, Boots R, Rickard CM, Thomas P, Quinn J, Roberts DM, Richards B, Lipman J. 2007. Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *J Antimicrob Chemother* 59:285–291. <https://doi.org/10.1093/jac/dk1478>.
 18. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, Haddad R, Vanjak D, Diamantis S. 2016. Preparing and administering injectable antibiotics: how to avoid playing God. *Med Mal Infect* 46:242–268. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.01.010>.
 19. Drlica K. 2003. The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 52:11–17. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg269>.
 20. Li C, Du X, Kuti J, Nicolau D. 2007. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 51:1725–1730. <https://doi.org/10.1128/AAC.00294-06>.
 21. McKinnon P, Paladino J, Schentag J. 2008. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 31:345–351. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.12.009>.
 22. Olofsson S, Geli P, Andersson D, Cars O. 2005. Pharmacodynamic model to describe the concentration-dependent selection of cefotaxime-resistant *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 49:5081–5091. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.12.5081-5091.2005>.
 23. Roberts JA. 2011. Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol* 12:2070–2079. <https://doi.org/10.2174/138920111798808329>.
 24. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. 2009. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—bolus versus continuous administration? *Crit Care Med* 37:926–933. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181968e44>.
 25. Baptista J, Udy A, Sousa E, Pimentel J, Wang L, Roberts J, Lipman J. 2011. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 15:R139. <https://doi.org/10.1186/cc10262>.
 26. Carrié C, Rubin S, Sioniac P, Breilh D, Biais M. 2018. The kinetic glomerular filtration rate is not interchangeable with measured creatinine clearance for prediction of piperacillin underexposure in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 22:177. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2117-7>.
 27. Akers K, Niece K, Chung K, Cannon J, Cota J, Murray C. 2014. Modified augmented renal clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 77:S163–S170. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000191>.
 28. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, Jacobs F, Taccone FS. 2015. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol* 81:497–506.
 29. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. 2017. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother* 72:2891–2897. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx209>.
 30. Sime F, Roberts M, Peake S, Lipman J, Roberts J. 2012. Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? A systematic review. *Ann Intensive Care* 2:35. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-35>.
 31. Lavielle M, Mentré F. 2007. Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the MONOLIX software. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 34:229–249. <https://doi.org/10.1007/s10928-006-9043-z>.
 32. Carrié C, Legeron R, Petit L, Ollivier J, Cottencaeu V, d'Houdain N, Boyer P, Lafitte M, Xuereb F, Sztark F, Breilh D, Biais M. 2018. Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion. *J Crit Care* 48:66–71. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2018.08.026>.
 33. Seguin P, Verdier M, Chanavaz C, Engrand C, Laviolle B, Donnio P, Malledant Y. 2009. Plasma and peritoneal concentration following continuous infusion of cefotaxime in patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 63:564–567. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn522>.
 34. Couffignal C, Pajot O, Laouénan C, Burdet C, Fouchier A, Wolff M, Armand-Lefevre L, Mentré F, Massias L. 2014. Population pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia and evaluation of dosage regimens. *Br J Clin Pharmacol* 78:1022–1034. <https://doi.org/10.1111/bcp.12435>.

ANNEXE III. UTILISATION DE L'IMPELLA 5.0 : ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE.



THE USE OF IMPELLA 5.0 IN REFRACTORY CARDIOGENIC SHOCK : A MEDICO-ECONOMIC STUDY.

Julien OLLIVIER¹, Eve-Marie DUPLIN¹, Aurélie FRESSELINAT¹, Laurent BARANDON², Alexandre OUATTARA³, Isabelle MAACHI¹
¹Pharmacie des dispositifs médicaux, Pôle des produits de santé, CHU de Bordeaux.
²Chirurgie cardiaque, CHU de Bordeaux
³Réanimation cardiaque, CHU de Bordeaux



INTRODUCTION

- Cardiogenic shock (CS) remains a highly fatal complication of an acute myocardial infarction (AMI).
- Patient in profound CS may not respond to increasing dose of inotropes and intra-aortic balloon pump (IABP) and, thus, requires the use of more powerful mechanical circulatory support devices.
- Devices such as the IMPELLA® centrifugal pump may provide superior hemodynamic support compared to the former standard IABP.
- Data on the real-life use of mechanical support devices in patients with CS after acute myocardial infarction are limited.

METHODS

- Patients with CS treated with IMPELLA 5.0® and presenting between January 2011 and June 2017 to our tertiary care centers were included.
- Outcomes were divided into 2 categories :

1. Clinical :

- Primary : Survival rate at 90 days;
- Secondary : Patients outcomes.

2. Medico-economic :

- Cost and valorization of every stay from the institution point of view (micro-costing study).

Aim: Patients clinical outcomes and medico-economic data in real life.

RESULTS

- 55 patients underwent circulatory support with IMPELLA® (Table 1).

| Covariates | All (n=55) | Non-survivors (n=19) | Survivors (n=36) | P-value |
|--------------------------------|-------------------|----------------------|------------------|---------|
| Age, (yo) | 53.4 ± 11.2 | 53.7 ± 11.7 | 52.3 ± 11.3 | 0.20 |
| Gender-Male, % (n) | 81.8% (45) | 89.1% (17) | 77.7% (28) | 0.64 |
| Tobacco, % (n) | 43.6% (24) | 57.8% (11) | 36.1% (13) | 0.21 |
| Dyslipidemia, % (n) | 60.0% (33) | 63.1% (12) | 58.3% (21) | 0.68 |
| Hypertension, % (n) | 60.0% (33) | 68.4% (13) | 55.5% (20) | 0.41 |
| Diabetes, % (n) | 23.6% (13) | 31.6% (6) | 19.4% (7) | 0.09 |
| Transfer admission, % (n) | 34.5% (19) | 42.1% (8) | 30.5 (11) | 0.14 |
| Lactates on admission (mmol/l) | 7.3 ± 4.9 | 9.8 ± 4.1 | 4.7 ± 4.3 | 0.06 |
| LVEF on admission (%) | 26.0 ± 7.5 | 25.3 ± 4.5 | 26.3 ± 9.3 | 0.61 |

Table 1. Baseline Characteristics

- Overall survival was 71% at Impella® explant and 65% after 90 days (Figure 2).

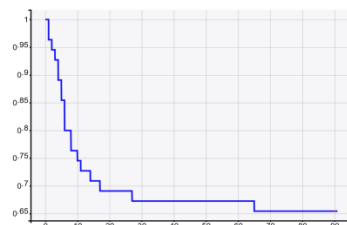


Figure 1. Overall survival of patients with CS treated with IMPELLA 5.0®.

- Functional left ventricular recovery was the most frequently observed outcome

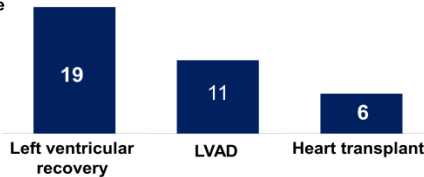


Figure 2. Patient outcomes post-explant

- 99% (54/55) of the stays were loss-making for our institution.

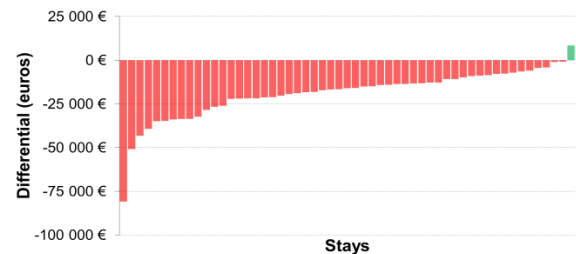
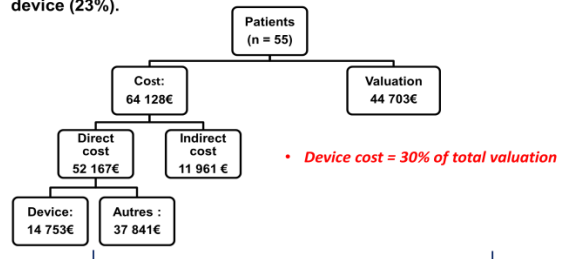


Figure 3. Differential Cost/valuation for the 55 patients

- Mean cost of stay was estimated at 64 128 ± 14 298 € per patient (figure 4), mainly represented by the hospital stay (40%) and the cost of the device (23%).



- 16 308 € / per patient

Figure 4. Cost and valuation per patient.

- Variables associated with maximum cost difference were detailed in Table 3.

| Item(s) | Cost | | Valuation | | Differential |
|---|-------|---------------|-----------|---------------|--------------|
| | Value | IC | Value | IC | Value |
| Séjour de niveau de sévérité 3 (versus 4) | 1,05 | (0,77 - 1,33) | 0,68 | (0,61 - 0,87) | -0,37 * |
| ECMO | 1,78 | (1,30 - 2,26) | 1,30 | (0,92 - 1,68) | -0,48 * |
| Switch Impella | 2,53 | (1,72 - 3,34) | 1,69 | (1,01 - 2,37) | -0,84 * |

Table 3. Variables associated with the cost difference (multivariate analysis).

DISCUSSION / CONCLUSION

- This study confirms a high survival rate to explant (71%) and to 90 days (65%) across all etiology of CS. However, 99% (54/55) of the stay were loss-making for our institution.
- National public health policy were presented in September 2018 :
What's up « T2A » ?
- Reform « Autorisations d'activités de soins et d'équipements lourds » in progress
- Regulation (EU) 2017/745 on medical devices will enter into force on spring 2020. It provides for further clinical studies.

- Health technology assessment of devices : What's specificities ?

- Lack of randomised clinical trial
- High proportion of SME → European union « SME instrument »
- Post-marketing surveillance opportunity
- Implications of the learning curve into decision analytic models
- Incremental innovation

- Role of the competent authorities
- CEPS + HAS

ABLATION DE TACHYCARDIE VENTRICULAIRE PAR CATHETERISME : ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE AU CHU DE BORDEAUX.

Introduction: La tachycardie ventriculaire (TV) est l'une des principales causes de mort subite cardiaque. L'ablation de TV par cathétérisme constitue une alternative de choix aux patients en échec des traitements médicamenteux ou recevant de nombreux chocs électriques sous défibrillateurs. L'objectif était de mener une étude médico-économique l'ablation de TV par cathétérisme dans notre établissement (ES). **Matériels et Méthodes :** Les patients admis pour ablation de TV entre Janvier 2017 et Mars 2018 ont été inclus. Les détails de la procédure et le devenir du patient à six mois étaient recueillis. Les coûts du séjour étaient comparés à la valorisation accordée pour chaque patient. **Résultats :** Au cours de l'étude, 117 patients ont été inclus (âge moyen : 60,3 ans ; 85,5% d'hommes). Une non-inductibilité de la TV était obtenue pour 65 patients sur 82 testés (79%). A six mois, 80% des patients suivis n'avaient pas présenté d'épisodes de TV. Près de 70% des séjours (80/117) étaient déficitaires pour l'ES. Le différentiel moyen entre coûts (10 342 €) et valorisation (9 503 €) était de – 639 € par patient et de – 2 222€ pour les patients avec niveau de sévérité 1. Les DM représentaient le premier poste de dépense (40%). **Discussion-Conclusion :** La commercialisation de DM innovants a permis le développement de l'ablation et une amélioration de la prise en charge des patients. Une prise en charge spécifique des DM permettrait une meilleure valorisation pour les ES.

MEDICO-ECONOMIC STUDY OF VENTRICULAR TACHYCARDIA CATHETER ABLATION AT BORDEAUX UNIVERSITY HOSPITAL.

Background : Ventricular tachycardia (VT) is a major cause of sudden cardiac death (SCD). The incidence of SCD in Europa is 350 000 cases annually. The objective of this study was to analyze the cost and valuation associated with catheter ablation of ventricular tachycardia. **Materials and Methods:** The study included all patients with ventricular tachycardia hospitalized for catheter ablation in our center from January 2017 to Mars 2018. Procedure details and outcomes at six months were collected. Stays costs were compared to valuation accorded by the French healthcare system. **Results:** During study period, 117 patients were included (mean years: 60.3 yo; 85.5% of male). Noninducibility of VT was achieved in the majority of the patients (65/82; 79%). At six months follow-up after the ablation, 80% of patients did not present VT recurrence. Almost 70% of the patient stays (80/117) were loss-making for the hospital. Mean differential between cost (10 342 €) and valuation (9 503 €) were equal to – 639 € per patient. Device purchase price constituted the first item of expenditure (39.9%). **Discussion - Conclusion:** Marketing of news devices allowed catheter ablation development during last years. A specific reimbursement by the healthcare system would permit a better valorization for centers.

Discipline : Pharmacie Hospitalière.

Mots-clés: tachycardie ventriculaire, ablations percutanées, études médico-économiques.
UNIVERSITE DE BORDEAUX
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
146 RUE LEO SAIGNAT
33076 BORDEAUX CEDEX