

Endoprothèses coronaires au sirolimus : évaluation des pratiques dans les établissements de soins

Sirolimus-eluting coronary stents: evaluation of practices in healthcare establishments

Albizzati J¹, Ronflé E¹, Morel G², Mabriez JC³

Résumé

Objectifs : Comparer les pratiques professionnelles d'implantation des stents coronaires au sirolimus, aux critères médico-administratifs de prise en charge dans les établissements de soins de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA).

Méthode : Etude descriptive, rétrospective, des angioplasties coronaires avec stents au sirolimus, implantés entre le 24 septembre et le 31 décembre 2003 dans les établissements de la région PACA.

Résultats : L'étude a porté sur 895 stents au sirolimus implantés et facturés dans 12 établissements sous objectif quantifié national (OQN) et 163 implantés dans huit établissements sous dotation globale (DG). Des écarts par rapport aux conditions médico-administratives de prise en charge ont été constatés pour 31 % des stents au sirolimus implantés en établissement sous OQN (portant le plus fréquemment sur le nombre de stents par angioplastie et la longueur des lésions) et pour 39 % de ceux implantés hors protocole d'étude en établissement sous DG (portant essentiellement sur des lésions non *de novo* et sur la longueur des lésions).

Conclusion : Les praticiens ne respectent pas le référentiel réglementaire dans leur pratique en argumentant une discordance entre les indications thérapeutiques nécessaires aux patients et les critères de prise en charge de la Liste des produits et prestations. Depuis l'étude, des modifications ont permis de préciser et d'actualiser ce référentiel, dont le respect par les professionnels est essentiel pour des raisons médico-économiques.

Rev Med Ass Maladie 2005;36(4):297-304

Mots clés : stent ; sirolimus ; angioplastie ; audit médical.

Summary

Aim: To compare professional practices for implantation of sirolimus-eluting coronary stents with medico-administrative cover criteria in healthcare establishments in the Provence Alpes Côte d'Azur (PACA) region.

Method: Retrospective descriptive study of coronary angioplasty procedures using sirolimus-eluting stents implanted between September 24, 2003 and December 31, 2003 in establishments in the PACA region.

Results: The study concerned 895 sirolimus-eluting stents implanted and invoiced in 12 establishments subject to the "objectif quantifié national" (OQN) financing system (system of national quantified targets for private hospitals) and 163 implanted in eight establishments subject to the "dotation globale" (DG) financing system (global budget system for public hospitals). Deviations relative to the medico-administrative conditions for cover were observed for 31 % of the sirolimus-eluting stents implanted in OQN establishments (usually concerning the number of stents per angioplasty and the length of the lesions) and for 39 % of those implanted outside the study protocol in DG establishments (mainly concerning non *de novo* lesions and the length of lesions).

Conclusion: Practitioners do not comply with the regulatory reference system in practice, arguing that there is a discrepancy between the therapeutic indications necessary for patients and the criteria for cover in the list of products and services. Since the study, modifications have led to clarification and updating of this reference system, compliance with which is essential for medico-economic reasons.

Rev Med Ass Maladie 2005;36(4):297-304

Key words: stent; sirolimus; angioplasty; medical audit.

¹ Médecin-conseil, Direction régionale du service médical de PACA Corse (CNAMTS).

² Médecin-conseil chef de service, Direction régionale du service médical de PACA Corse (CNAMTS).

³ Médecin-conseil régional, Direction régionale du service médical de PACA Corse (CNAMTS).

INTRODUCTION

La prise en charge symptomatique des coronaropathies repose d'une part sur les traitements médicamenteux et, d'autre part, sur les techniques de revascularisation. Le choix entre surveillance sous traitement médicamenteux, angioplastie, et chirurgie coronaire dépend de la situation clinique et du patient. La resténose est l'un des principaux risques liés aux angioplasties. Elle survient dans 40 % des cas après angioplastie au ballon seul et le plus souvent dans les six premiers mois. La majorité des patients bénéficiant d'une angioplastie a une implantation associée d'endoprothèse coronaire (stent). La pose de stent améliore le contrôle symptomatique de l'angor et réduit le recours ultérieur à l'angioplastie, en diminuant le risque de resténose à environ 25 %. La prévention des resténoses a conduit à élaborer des endoprothèses coronaires actives à relargage de drogue. Cela a consisté à imprégner les stents avec une substance visant à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent par un processus immunosuppresseur et anti-mitotique. Deux molécules ont été évaluées chez l'homme :

- la rapamycine, dénommée ensuite sirolimus, est un antibiotique cytostatique de la famille des macrolides, dont l'efficacité dans la prévention des resténoses est bien documentée par plusieurs études randomisées [1, 2, 3] ;
- le paclitaxel (taxol, agent chimiothérapique) est un anti-néoplasique et un antimitotique, dont les bénéfices ont été démontrés dans l'étude randomisée Taxus IV [4].

Ces études, réalisées initialement pour des lésions simples, ont mis en évidence une diminution du taux de resténose angiographique : 0 % à 9 % avec les stents au sirolimus¹, selon les essais, *versus* 27 % à 52 % pour les stents métalliques sans libération de produit actif. Cependant, il s'agit d'un résultat purement angiographique, qui n'a pas de parallélisme clinique strict. La synthèse des études [5] retrouve un taux de revascularisation de la lésion initiale (définissant la resténose clinique) de 4,2 % avec les stents à libération de produit actif au lieu de 13,2 % avec les stents métalliques sans libération de produit actif. La diminution du taux de revascularisation avec les stents actifs a été particulièrement nette dans les sous-groupes de patients à haut risque de resténose (diabétiques, porteurs de lésions de petits vaisseaux) [1].

Sur le plan réglementaire, l'arrêté ministériel du 9 septembre 2003², a modifié la Liste des produits et prestations (LPP) remboursables³ en introduisant les stents à libération de produits actifs : stents Cypher[®] de la société Cordis, au sirolimus. Les indications retenues ont été basées sur les critères d'inclusion des essais randomisés publiés [1, 2] et ont concerné les sous-groupes

à risque de resténose pour lesquels les stents au sirolimus ont fait la preuve d'une plus grande efficacité : les patients diabétiques, et les porteurs de lésions des petits vaisseaux entre 2,5 et 3 mm de diamètre. Les sténoses de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) proximale non ostiale ont aussi été retenues, sur avis d'experts, comme sous-groupe à risque, en raison de l'importance vitale du maintien, à long terme, de la perméabilité de ce segment artériel. Par contre, les lésions longues n'ont pas été retenues initialement par la Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) dans l'attente des résultats d'essais en cours.

Les critères d'exclusion des études randomisées (notamment les situations à haut risque thrombotique) ont été retenus comme critères d'exclusion de la prise en charge. L'enjeu financier de cette innovation thérapeutique est important car la différence de coût est élevée : 2110 euros, au lieu de 841 euros pour les stents sans libération de produit actif. Lors de l'avis émis le 25 septembre 2002, la proportion de patients relevant de stents à libération de produit actif a été évaluée à 25 à 30 % des patients traités, selon les experts de la CEPP.

Par ailleurs, l'implantation de stents au sirolimus au Canada et aux Etats Unis a conduit à un message d'alerte par la société Cordis, à tous les centres utilisateurs américains et français concernant le risque de thromboses aiguës et subaiguës (47 cas aux Etats-Unis) et la nécessité d'une utilisation limitée à des indications précises. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a repris ce message le 21 juillet 2003 à l'attention de tous les établissements de santé en signalant quatre décès survenus en France et la nécessité de respecter les conditions d'utilisation et de déclarer systématiquement au titre de la matéro-vigilance tous les incidents ayant eu lieu ou pouvant avoir lieu, liés au stent au sirolimus Cypher[®].

Tous ces éléments ont conduit le service médical de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) à étudier l'utilisation des stents au sirolimus au cours des angioplasties coronaires afin de comparer les pratiques professionnelles aux référentiels réglementaires précisés dans la LPP, de recenser les complications éventuelles et les déclarations de matéro-vigilance.

MÉTHODE

1. Schéma d'étude

Une étude descriptive, rétrospective de la pratique des professionnels relative à l'implantation de stents au sirolimus a été réalisée à partir des dossiers médicaux.

¹ Les stents au sirolimus de cette étude sont commercialisés sous la marque Cypher[®].

² Journal officiel du 23/09/03.

³ Le remboursement par l'Assurance maladie de certains dispositifs médicaux implantables est subordonné à leur inscription sur la Liste des produits et prestations, dans le cadre d'indications thérapeutiques précises et de conditions d'utilisation particulières (Article L.165-1 du code de la sécurité sociale).

2. Population étudiée

Nous avons retenu de la manière suivante, les angioplasties coronaires avec implantation de stents au sirolimus, réalisées entre le 24 septembre 2003 et le 31 décembre 2003 dans les établissements de la région PACA :

- En établissement sous objectif quantifié national⁴ (OQN), nous avons inclus toutes les angioplasties coronaires pour des assurés ou bénéficiaires du régime général (hors section locale mutualiste) résidant en PACA et Corse avec au moins un stent au sirolimus, présenté au remboursement. La sélection a été réalisée à partir d'une requête régionale informatique sur les bases de données de l'Assurance maladie. Celle-ci a permis également de comptabiliser les angioplasties coronaires et les stents implantés.
- En établissement sous dotation globale⁵ (DG), nous avons inclus toutes les angioplasties coronaires avec au moins un stent au sirolimus implanté, quel que soit le régime de prise en charge et la domiciliation des patients. Le dénombrement des angioplasties coronaires et de tous les stents implantés a été réalisé à partir des données de l'établissement (cahiers d'intervention, commandes des stents par la pharmacie, protocoles d'étude, données d'activité des services de cardiologie interventionnelle).

En effet, ces informations ne sont pas disponibles dans les bases de données de l'Assurance maladie, le coût des stents étant inclus dans la dotation globale de l'établissement.

3. Définition des variables

a) Variables relatives aux angioplasties

Nous avons relevé le nombre d'angioplasties coronaires, le nombre et le type de stents, les caractéristiques des stents au sirolimus et l'implantation éventuelle dans le cadre d'un protocole de recherche.

b) Variables relatives aux patients et aux lésions coronaires

Les variables étudiées, retenues à partir des critères figurant à la LPP, concernaient :

- *Des caractéristiques des patients :*
 - leurs antécédents tels que revascularisation coronaire, intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable, ou au produit de contraste angiographique ;
 - les pathologies telles que les affections coronaires (données cliniques et paracliniques), le diabète. La grossesse éventuelle et les contre-indications chirurgicales ont aussi été notées.

- *Des caractéristiques des lésions traitées par stent au sirolimus :*

- siège et longueur des lésions ;
- resténose intra-stent, calcification, thrombus, dissection.

c) Variables relatives aux événements cliniques après implantation de stents au sirolimus

Les événements cliniques recensés étaient l'infarctus du myocarde aigu, le décès, la re-dilatation ou la revascularisation chirurgicale de la lésion traitée par le stent au sirolimus. Pour ces événements cliniques, nous avons relevé les déclarations de matérieo-vigilance réalisées auprès de l'Afssaps.

4. Référentiel

Les pratiques ont été comparées aux conditions de prise en charge réglementaires, parues à l'arrêté du 9 septembre 2003. Dans la période retenue, la LPP ne s'appliquait, pour la prise en charge, qu'aux stents implantés et facturés en établissement sous OQN.

Les événements cliniques ont été étudiés au regard du courrier de l'Afssaps du 21 juillet 2003.

5. Modalités de recueil et d'analyse

Dans tous les établissements, une équipe de médecins-conseils a réalisé le recueil à partir des comptes-rendus d'angioplasties coronaires et des dossiers médicaux. Les informations nécessaires, non retrouvées dans les dossiers, ont été obtenues par un entretien et/ou un échange de courrier avec les praticiens ayant réalisé les implantations de stents au sirolimus.

Les stents au sirolimus ont été considérés comme relevant de prise en charge, au regard de la LPP, dans les cas suivants :

- Présence des critères d'inclusion à la prise en charge (ces cinq critères étant cumulatifs) : insuffisance coronaire symptomatique, lésions *de novo*, artère coronaire native, longueur des lésions (inférieures à 18 mm) et diamètre des vaisseaux traités (vaisseaux de 2,5 à 3,5 mm de diamètre), appartenance à un des trois groupes à risque (diabète, lésion IVA proximale, lésion courte (inférieure à 15 mm) de petit vaisseau (inférieur à 3 mm de diamètre).
- Absence de tous les critères d'exclusion à la prise en charge : infarctus du myocarde évolutif, fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, à l'acier inoxydable, ou au produit de

⁴ Objectif quantifié national : chaque année est défini par arrêté ministériel un objectif quantifié national pour certains établissements (ex : établissements privés à but lucratif) constitué par le montant annuel des frais d'hospitalisation à la charge des régimes d'Assurance maladie (Article L.162-22-2 du code de la sécurité sociale).

⁵ Dotation globale : la loi du 19 janvier 1983 a créé le système de financement par dotation globale attribuée aux établissements d'hospitalisation publique et à certains établissements privés à but non lucratif, couvrant toutes les prestations de soins dont le malade a besoin, dispensées ou non dans l'établissement, durant la durée d'hospitalisation.

contraste angiographique, femme enceinte, sténose du tronc commun non protégé de l'artère coronaire gauche, lésion-cible ostiale, lésion présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatée, thrombus détectable à l'angiographie sur la lésion à traiter.

- Respect des critères de limitation de la prise en charge : un stent au sirolimus par patient, sauf en cas de dissection occlusive aiguë (trois unités par patient au maximum), ou de patient diabétique ayant une atteinte pluri-tronculaire avec contre-indication au pontage (une unité par artère, dans la limite de trois unités par patient).

L'exploitation des données rendues anonymes a été faite avec le logiciel Excel 97®.

RÉSULTATS

Vingt établissements ont réalisé des angioplasties coronaires avec implantation de stent au sirolimus en région PACA.

1. Etablissements sous objectif quantifié national

Une activité d'angioplastie coronaire a été retrouvée dans 12 établissements sous OQN, concernant 1471 angioplasties coronaires, avec implantation de 2521 stents dont 36 % au sirolimus (tableau I).

Nous avons constaté l'implantation d'au moins un stent facturé au cours de toutes les angioplasties : 53 % des angioplasties ont comporté uniquement l'implantation de stents métalliques sans libération de produit actif, 32 % uniquement l'implantation de stents au sirolimus, 15 % l'association de stents métalliques sans libération de produit actif et de stents au sirolimus.

Ainsi, 47 % des angioplasties coronaires avaient au moins un stent au sirolimus implanté, avec, en moyenne, 1,31 stents actifs facturés.

Sur les 895 stents au sirolimus étudiés, 282 (31 %) de ces implantations ne répondaient pas aux conditions réglementaires de prise en charge.

Les différents types de non suivi sont présentés au tableau II. Les critères de limitation du nombre de stents au sirolimus étaient le motif de non suivi de la LPP le plus fréquent (22 %), et d'autant plus si l'on tient compte des implantations pour dissections non occlusives aiguës (16 %).

Les critères d'inclusion les moins suivis étaient la longueur des lésions (19 %) et le caractère *de novo* de la lésion (11 %). Les critères d'exclusion les moins suivis concernaient le caractère ostial de la lésion (14 %), la présence d'un infarctus du myocarde évolutif ou d'un thrombus (11 %). Onze complications ont été relevées : quatre décès, deux transferts en centre de chirurgie cardiaque, dont

un suivi de décès, et cinq infarctus du myocarde ou thromboses sur stent.

Aucune pose de stent au sirolimus n'a fait l'objet d'une déclaration de matéro-vigilance, ou d'un signalement d'événements cliniques à l'Afssaps.

2. Etablissements sous dotation globale

Une activité d'angioplastie coronaire a été retrouvée dans huit établissements concernant 1912 angioplasties coronaires avec implantation de 2404 stents, dont 7 % de stents au sirolimus (tableau I).

Tableau I
Nombre et types d'angioplasties avec stents coronaires implantés du 24.09.2003 au 31.12.2003 dans les établissements de la région PACA.

Type de procédures et nombre de stents	Etablissements sous OQN ^a	Etablissements sous DG ^b
Angioplasties	1471	1912
Angioplasties avec stent(s) au sirolimus	684	127
Nombre total de stents	2521	2404
Nombre de stents au sirolimus	895	163
Nombre moyen de stents par angioplastie	1,71	1,26
Nombre moyen de stent(s) au sirolimus par angioplastie avec stent actif	1,31	1,28

^a stents facturés pour des patients du régime général domiciliés en PACA (OQN : objectif quantifié national).

^b stents implantés, quels que soient le régime et le domicile du patient (DG : dotation globale).

Au moins un stent au sirolimus a été posé dans 7 % des angioplasties, avec en moyenne 1,28 stents actifs implantés.

Pour 85 % des angioplasties, la pose concernait uniquement des stents métalliques sans libération de produit actif, pour 7 % il s'agissait uniquement de stents à libération de produit actif autre que le sirolimus, pour 7 % c'était des stents au sirolimus, et 1 % a comporté l'association de plusieurs types de stents différents, dont des stents au sirolimus.

Le nombre total de stents au sirolimus (163) tient compte de tous les stents implantés, y compris les stents fournis gratuitement ou dans le cadre d'études comme Evastent⁶.

⁶ Evastent : Etude nationale multicentrique concernant l'évaluation des stents à libération de produit actif chez le diabétique dans les centres hospitaliers publics avec appariement des patients inclus.

Nous avons relevé que 85 stents au sirolimus (52 %) ne répondaient pas aux conditions réglementaires de prise en charge de la LPP. Cependant, si nous ne tenons compte que des stents implantés en dehors de protocoles de recherche, le taux de non suivi de la LPP est de 39 %. Les principaux motifs de non suivi ont été recensés sur le tableau II :

Tableau II
Types de non suivi des conditions de prise en charge définies dans la LPP pour les établissements de la région PACA.

Type de non suivi	Etablissements sous OQN ^a	Etablissements sous DG ^b
Nombre par artère ou par patient	62	12
Longueur lésion	53	15
Dissection hors LPP	46	1
Lésion ostiale	38	4
Infarctus du myocarde ou thrombus	32	8
Lésion non <i>de novo</i>	32	39
Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30 %	6	0
Lésion sur artère non native	4	1
Insuffisance coronaire symptomatique	3	4
Sténose du tronc commun non protégé de la coronaire gauche	2	1
Diamètre du vaisseau	3	0
Lésion avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatée	1	0
<i>Total</i>	282	85

^a stents facturés pour des patients du régime général domiciliés en PACA (OQN : objectif quantifié national).

^b stents implantés, quels que soient le régime et le domicile du patient (DG : dotation globale).

Le non suivi des critères d'inclusion pour la prise en charge des stents au sirolimus implantés, y compris dans des protocoles d'étude, portait principalement sur le caractère *de novo* de la lésion (46 %), la longueur des lésions (18 %), et l'insuffisance coronaire symptomatique (5 %). Les critères de limitation du nombre de stents au sirolimus constituaient 14 % des motifs de non suivi de la LPP.

Les critères d'exclusion les moins suivis portaient sur la présence d'un infarctus du myocarde évolutif ou d'un thrombus (9 %), et sur le caractère ostial de la lésion (5 %).

Les complications sévères relevées ont été un infarctus du myocarde, avec décès dans les suites, et un décès en cours d'hospitalisation rattaché à une hémorragie cérébrale. Aucune déclaration de matèrio-vigilance, ni de signalement d'événement clinique à l'Afssaps, mettant en cause l'implantation d'un stent au sirolimus n'ont été effectués.

DISCUSSION

Notre étude a décrit les pratiques professionnelles en région PACA, dès la publication d'un référentiel réglementaire de prise en charge pour une technique utilisant un dispositif médical implantable innovant et coûteux. Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude française sur les pratiques d'implantation de stents à libération de sirolimus.

1. Limites de l'étude

L'objectif initial était d'étudier l'application de cette réglementation, par les praticiens implantant des stents au sirolimus remboursés par le régime général de l'Assurance maladie, c'est-à-dire dans les établissements sous OQN. L'étude n'est pas exhaustive car les données informatiques sur les angioplasties et les stents ne concernaient que les patients du régime général, hors sections locales mutualistes, de la région PACA Corse. Cependant, ce système de remboursement couvre environ 70 % de la population régionale. Par ailleurs, rien ne laisse penser que le suivi des référentiels soit influencé par le régime de prise en charge des patients hospitalisés. Au cours de l'analyse, nous avons trouvé, en association avec des stents facturés et remboursés, des stents à libération de sirolimus, implantés en dehors des conditions de prise en charge et n'ayant pas été remboursés par l'Assurance maladie. Il n'a pas été possible de disposer de l'ensemble des informations concernant ces stents, puisqu'ils n'apparaissaient pas dans les bases de données de remboursement. Ils n'ont donc pas été inclus dans notre étude.

Les résultats ont montré la faible adhésion des professionnels des établissements sous OQN à certaines restrictions de la prise en charge et ont mis en évidence la complexité d'application du référentiel.

Par ailleurs, les résultats d'essais randomisés [3, 5] ont montré l'évolutivité des indications d'implantation des

stents à libération de sirolimus. Nous avons donc évalué, secondairement mais sur la même période, les pratiques dans les établissements sous dotation globale. Le fait que les dispositifs médicaux soient inclus dans la dotation globale, que les conditions de prise en charge de la LPP ne constituent pas un référentiel réglementaire applicable, et que l'étude ait été réalisée en deux temps, expliquent les différences de méthodes pour la sélection des dossiers entre les deux types d'établissements ayant des statuts différents.

Bien que les résultats dans ces deux types d'établissements ne soient pas comparables, ils représentent cependant un reflet de l'application du référentiel par les professionnels.

2. Suivi des conditions de prise en charge de la LPP

Les difficultés rencontrées pour le suivi des conditions de prise en charge peuvent s'expliquer notamment par la complexité du texte réglementaire, la divergence d'interprétation des praticiens sur plusieurs libellés (lésion *de novo*, insuffisance coronaire symptomatique, lésion ostiale, contre-indication chirurgicale au pontage, lésion par rapport à sténose, infarctus du myocarde évolutif) et l'absence de consensus sur certaines indications lors de la publication du référentiel.

Ainsi, 31 % des stents au sirolimus facturés dans les établissements sous OQN et 39 % de ceux implantés en établissement sous DG, hors protocoles de recherche, ne relevaient pas des conditions de prise en charge définies dans la LPP.

a) Lésions longues

L'implantation d'un stent actif sur des lésions longues représentait 19 % des non suivis des conditions de prise en charge définies dans la LPP pour les établissements sous OQN, et 18 % pour les établissements sous DG.

Au moment de l'étude, il n'y avait pas de consensus scientifique international sur l'exclusion des lésions longues de la prise en charge de stents actifs.

En janvier 2004, B. Chevalier précisait que les indications prises en charge, au 23 septembre 2003, étaient similaires à celles recommandées par le Groupe athérome coronaire et cardiologie interventionnelle de la Société française de cardiologie (SFC) [6], à l'exception des lésions longues qui ne faisaient pas partie des indications retenues pour le remboursement en France. L'arrêté du 27 janvier 2005 modifiant les conditions de prise en charge des stents au sirolimus a retenu, comme sous groupe à risque de resténose, les lésions longues ou les artères de moins de 3 mm, suivant l'avis de la CEPP du 1^{er} septembre 2004, incluant les résultats de l'analyse en sous-groupe des études SIRIUS [2, 3, 7, 8].

b) Nombre de stents posés

Le dépassement du nombre de stents pris en charge représentait 22 % des non suivis des conditions de prise

en charge définies dans la LPP pour les établissements sous OQN et 14 % pour les établissements sous DG.

Il existe peu de données sur la sécurité d'implantation de ces dispositifs dans les lésions longues nécessitant plusieurs stents sur la même artère. Les études randomisées n'ont inclus que des lésions pouvant être couvertes par un seul stent actif. De plus, les effets de plusieurs stents sur la dose médicamenteuse délivrée étant inconnus, cette pratique n'est pas recommandée, hors d'essais dédiés [9]. L'arrêté du 27 janvier 2005 modifiant les conditions de prise en charge des stents au sirolimus a maintenu la limitation de prise en charge à une unité par patient, sauf dissection occlusive aiguë, et une unité par artère chez le diabétique ayant une atteinte multi-tronculaire.

Cet arrêté a précisé que le nombre d'unités prises en charge s'entend pour tous stents à libération de principes actifs confondus, alors qu'initialement, la LPP n'abordait pas l'éventualité d'implantation de stents à libération de produits actifs différents. L'arrêté a précisé également qu'il n'y a pas lieu d'implanter des stents à libération de principes actifs différents dans une même artère dans un délai de précaution d'un mois.

c) Stents sur dissection

Les stents au sirolimus implantés pour dissection représentaient 16 % des non suivis dans les établissements sous OQN et 1 % dans les établissements sous DG.

Pour la majorité des praticiens rencontrés, toute dissection est potentiellement occlusive et doit être traitée par stent pour prévenir le risque d'occlusion. La notion de dissection occlusive aiguë décrite sur les comptes-rendus n'a pas été contestée *a posteriori*. Par contre, les dissections compliquant l'implantation d'un premier stent à libération de produits actifs hors LPP ou une angioplastie pour une lésion en dehors des conditions de prise en charge ont été considérées comme un motif de non suivi des conditions de prise en charge définies dans la LPP.

d) Stents sur lésions ostiales

Les stents au sirolimus implantés au niveau de lésions ostiales représentaient 14 % des non suivis des conditions de prise en charge définies dans la LPP pour les établissements sous OQN et 5 % pour les établissements sous DG. L'arrêté du 27 janvier 2005 a levé l'exclusion de prise en charge concernant les lésions ostiales, se rapprochant ainsi des recommandations américaines [10] et britanniques [11].

e) Stents lors d'infarctus du myocarde ou de thrombus sur la lésion traitée

La mention d'infarctus du myocarde évolutif ou de thrombus sur la lésion à traiter représentait 11 % des non suivis des conditions de prise en charge définies

dans la LPP pour les établissements sous OQN et 9 % pour les établissements sous DG. Les recommandations américaines [10] ont placé en classe III (preuve et/ou accord général pour dire que le traitement n'est ni utile, ni efficace, ou éventuellement nuisible) l'infarctus du myocarde aigu et les recommandations britanniques [11] considèrent les thromboses et les infarctus du myocarde aigus de moins de 24h comme critères d'exclusion. L'arrêté du 27 janvier 2005 a maintenu l'exclusion de prise en charge concernant l'infarctus du myocarde en remplaçant "évolutif" par "datant de moins de 72 heures", de même que l'exclusion sur les lésions présentant un thrombus angiographiquement détectable sur la lésion à traiter.

Les recommandations européennes parues en mars 2005 [12] maintiennent parmi les critères d'exclusion l'infarctus du myocarde aigu, l'élévation post infarctus du myocarde des enzymes cardiaques, le thrombus visible.

f) Stents pour resténose

La mise en place d'un stent au sirolimus pour resténose représentait 11 % des non suivi des conditions de prise en charge définies dans la LPP pour les établissements sous OQN et 46 % pour les établissements sous DG. L'arrêté du 27 janvier 2005 modifiant les conditions de prise en charge des stents au sirolimus a précisé que la resténose intra-stent n'était pas retenue dans les indications prises en charge. Il a ainsi suivi l'avis de la CEPP considérant que les données présentées ne permettaient pas d'établir le rapport performances/risques du stent au sirolimus dans cette indication.

3. Événements cliniques et déclarations

Le pourcentage d'événements cliniques observé était de 1,2 % dans les deux types d'établissement étudiés. Aucune déclaration ni signalement n'ont été faits pour les cas d'événements cliniques recensés, soulignant la réticence des praticiens à signaler les complications liées à leurs pratiques.

Les praticiens ont justifié ces absences de signalement par deux types d'arguments : soit ils excluaient la responsabilité du stent au sirolimus, soit ils précisaient que la complication observée avait la même probabilité de survenue qu'avec les stents sans libération de produits actifs.

Le 10 mai 2004, l'Afssaps a envoyé un nouveau courrier aux directeurs d'établissements et services de cardiologie interventionnelle, signalant que l'analyse des données recueillies dans le cadre de la surveillance avait montré un taux d'événements indésirables, à type de thrombose, voisin de celui observé avec tous types de stents et inférieur à 1 %, ce qui l'amenait, après avis de la Commission nationale de matériovigilance, à mettre fin à cette procédure.

On peut toutefois s'interroger sur la validité des analyses basées sur des données déclaratives de complications ou d'événements cliniques, à la lumière du constat d'absence de déclaration retrouvée dans notre étude.

Le faible recul sur les effets cliniques à long terme incite à la réflexion avant de proposer cette technique à des patients présentant des lésions de faible risque.

Récemment, quatre cas de syndrome coronarien aigu, dont deux infarctus du myocarde, ont été rapportés par McFadden [13], près d'un an après l'implantation de stents à libération de produits actifs, à l'arrêt des anti-agrégants plaquettaires, avec aspect de thrombose de stent à la coronarographie. Une méta-analyse de dix essais randomisés avec six à 12 mois de suivi [14], comparant les stents à libération de produits actifs aux stents métalliques, n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde ou de décès avec les stents à libération de produits actifs. Cependant, on ne retrouve pas dans la littérature les résultats comparatifs de décès à trois ou quatre ans entre les deux groupes de patients inclus dans les premiers essais randomisés (Ravel ou Sirius), qui permettraient de mieux évaluer les risques à distance.

La CEPP a souligné la nécessité d'accompagner le remboursement d'une procédure d'enquête observationnelle, portant sur une cohorte incluant un échantillon représentatif de patients de centres d'angioplastie français. Les données recherchées concernent l'éventuel échappement progressif du contrôle de processus de resténose, ainsi que le risque de thrombose tardive et devront être présentées lors de la demande de renouvellement d'inscription à la LPP.

4. Perspectives

Cette étude a mis en évidence les difficultés d'application d'un référentiel médico-économique par les praticiens, dans le cadre d'une technologie innovante pour laquelle les données scientifiques évoluent rapidement. Ces référentiels ont fait l'objet de modifications depuis l'étude. L'utilisation des stents à libération de produits actifs devrait rester limitée aux indications validées ou se faire dans le cadre d'études contrôlées. Ces précautions sont essentielles pour la sécurité des soins délivrés aux patients et pour des raisons économiques.

Remerciements

Nous tenons à remercier les médecins-conseils ayant participé à la réalisation des requêtes informatiques et au recueil des informations dans les établissements.

RÉFÉRENCES

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
2. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
3. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1093-9.
4. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Tift Mann J et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
5. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-91.
6. Chevalier B. L'essentiel de 2003 en athérome coronaire et cardiologie interventionnelle. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2004;97:13-6.
7. Holmes DR, Leon MB, Moses J, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald JP et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial; a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109:634-40.
8. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1110-5.
9. Philippe F. Les stents actifs en cardiologie interventionnelle : une révolution ou une évolution ? *Médecine Thérapeutique cardiologique* 2004;2:69-77.
10. O'Neill WW, Leon MB. Drug-eluting stents: cost versus clinical benefit. *Circulation* 2003;107:3008-11.
11. National Institut for Clinical Excellence (NICE). Coronary artery stents: rapid systematic review and economic evaluation Londres: NICE; 18 february 2003.
12. Silber S, Albertson P, Fernandez-Aviles F, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. *Eur Heart J* 2005;1-44.
13. McFadden E, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.
14. Katritsis DG, Karvouni E, Ioannidis JP. Meta-analysis comparing drug-eluting stents with bare metal stents. *Am J cardiol.* 2005;95:640-3.