

Risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes
d'endoprothèses (stents) coronaires en France
Etude à partir des données du SNIIRAM

Rapport d'étude
Janvier 2018

Cette étude est téléchargeable sur

www.has-sante.fr

www.ansm.sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

ANSM

143/147 boulevard Anatole France – F-93285 Saint-Denis Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 87 30 00

Ce document a été validé par la HAS en Décembre 2017.

Ce document a été validé par le pôle épidémiologie des produits de santé de l'ANSM en Octobre 2017

© Haute Autorité de Santé Janvier 2018.

Étude réalisée par

Emmanuelle Schapiro-Dufour Chef de projet (tél. : 01 55 93 37 76 e.schapiro@has-sante.fr)
Service Évaluation des Dispositifs Médicaux, Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique, Haute Autorité de Santé HAS

Et

Aurore Tricotel Évaluateur en pharmaco-épidémiologie (tél. : 01 55 87 36 81 aurore.tricotel@ansm.sante.fr)
Pôle Épidémiologie des Produits de Santé, Direction scientifique et de la stratégie européenne, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM

Sous la direction de

Hubert Galmiche Chef de service (tél.: 01 55 93 37 48 h.galmiche@has-sante.fr), *Service Évaluation des Dispositifs Médicaux, Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique, HAS*

Rosemary Dray-Spira Chef de pôle (tél. : 01 55 87 38 23 rosemary.dray-spira@ansm.sante.fr), *Pôle Épidémiologie des Produits de Santé, Direction scientifique et de la stratégie européenne, ANSM*

Mahmoud Zureik Directeur (tél. : 01 55 87 33 27 Mahmoud.zureik@ansm.sante.fr), *Direction scientifique et de la stratégie européenne, ANSM*

L'extraction des données a été effectuée avec la collaboration de Thien Le Tri Data manager (tel : 01 55 87 38 57 thien.le-tri@ansm.sante.fr), *Pôle Épidémiologie des Produits de Santé, Direction scientifique et de la stratégie européenne, ANSM*

La gestion documentaire a été effectuée par

Virginie Henry documentaliste et Laurence Frigère assistante documentaliste sous la direction de M^{me} Frédérique Pagès, responsable du service documentation de la HAS

Avec l'expertise des membres du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire « Endoprothèses coronaires, bithérapie antiagrégantes plaquettaire et risques ischémique et hémorragique : étude en vie réelle » :

-Pr Pierre Ducimetière, épidémiologiste spécialisé dans le domaine cardiovasculaire

-Dr Claude Sichel, médecin généraliste

-Pr Michel Slama, cardiologue

-Dr Albert Trinh Duc, urgentiste

Résumé

Introduction

Largement utilisés dans l'insuffisance coronarienne, les stents permettent de réduire la récurrence d'évènements ischémiques mais peuvent être à l'origine de thromboses elles-mêmes responsables de décès et d'infarctus, ainsi que de complications hémorragiques en raison des traitements médicamenteux associés.

Il n'y a pas de consensus sur l'implantation d'une marque de stent (ou gamme) plutôt qu'une autre aussi bien parmi les stents actifs que parmi les stents nus/non actifs malgré des différences structurelles entre les gammes. Les données disponibles comparant les gammes entre elles sont limitées à des populations sélectionnées issues d'essais randomisés. (comparaison uniquement entre gammes de stents actifs, populations à haut risque hémorragique, thrombotique et/ou faible espérance de vie, absence de données observationnelles).

Objectifs

L'objectif de cette étude était de quantifier en « vie réelle », les risques ischémiques et hémorragiques ainsi que les différences entre les gammes parmi les stents actifs d'une part, et parmi les stents nus/non actifs d'autre part.

L'étude a été réalisée à partir des données nationales de remboursement des soins par l'Assurance maladie chaînées aux données d'hospitalisation (bases de données du SNIIRAM).

Il ne s'agissait pas de comparer les patients porteurs de stents actifs avec ceux recevant des stents nus/non actifs compte tenu de différences cliniques et lésionnelles majeures entre les deux populations (les résultats d'une première étude menée dans le SNIIRAM décrivant les pratiques avait montré que les patients les plus graves en termes de risque hémorragique/thrombotique et/ou d'espérance de vie recevaient plutôt des stents nus/non actifs).

Méthodes

Etude incluant les sujets ayant eu une implantation de stent en 2014 âgés de plus de 18 ans et affiliés au régime général. Le début de l'exposition était défini par le remboursement d'au moins un stent coronaire d'une même gamme au cours d'un acte de revascularisation par angioplastie.

Le critère de jugement principal associait évènements ischémiques (regroupant nouvelle revascularisation, nouveau syndrome coronaire aigu SCA, arrêt cardiaque, choc cardiogénique et/ou accident vasculaire AVC ischémique), évènements hémorragiques nécessitant hospitalisation (comprenant notamment les hémorragies intracrâniennes, gastro-intestinales, le choc hypovolémique, l'hémopéricarde, l'hémothorax) et/ou décès toutes causes.

Le risque de survenue de cet événement composite à 1 an a été comparé entre gammes en utilisant un modèle de Cox à fragilité partagée ajusté sur les caractéristiques à l'inclusion (notamment sur les médicaments à risque hémorragique).

Résultats

Au total, 52 891 sujets porteurs de stent actif dont XIENCE (34,4%), PROMUS (27,6%), RESOLUTE (24,0%), NOBORI (5,0%), BIOMATRIX (8,0%), et ORSIRO (1,0%). Chez les 19 027 sous stents nus/non actifs, 55,1% recevaient la gamme stents nus, 24,8% ENERGY et 20,1% TITAN.

Dans les deux populations, les caractéristiques sociodémographiques, médicales ou celles liées au séjour d'inclusion ne différaient pas entre les gammes. Des différences étaient observées selon le secteur et le volume d'activité des établissements implantateurs.

Le risque du critère principal composite était de l'ordre de 19 pour 100 Personnes-Années (PA) chez les porteurs de stents actifs, et de l'ordre de 34 pour 100 PA chez les porteurs de stents nus/non actifs.

Après ajustement sur les caractéristiques à l'inclusion et prise en compte de l'effet centre, les risques n'étaient pas différents entre les gammes.

- *chez les porteurs de stents actifs* (Hazard Ratio HR)
PROMUS : 0.99 [0,93-1,05], RESOLUTE : 1,04 [0,98-1,10], NOBORI : 0,92 [0,83-1,03], BIOMATRIX : 0,97 [0,89-1,05], ORSIRO : 0,85 [0,68-1,07] comparé aux porteurs de la gamme XIENCE (gamme de référence)

- *chez les porteurs de stents nus/non actifs* (HR)
TITAN : 0.97 [0,89-1,04]; ENERGY : 1,03 [0,96-1,11] comparé aux porteurs de stents nus (gamme de référence).

Ces résultats étaient retrouvés au travers des analyses complémentaires réalisées (analyses en sous-groupes selon des caractéristiques lésionnelles, selon le risque hémorragique ou thrombotique, modèles statistiques supplémentaires).

Conclusion

Ces résultats n'apporte pas d'arguments en faveur de différences de risques de complications ischémiques et hémorragiques à 1 an entre les gammes « en vie réelle », qu'il s'agisse de stents actifs ou nus/non actifs. Elles confirment les données disponibles et apportent de nouvelles informations notamment sur le risque hémorragique en « vie réelle » ainsi que chez les patients à haut risque hémorragique et/ou thrombotique recevant des stents actifs.

Cette étude montre l'intérêt du SNIIRAM dans les méthodes d'évaluation des technologies de santé lorsque les informations qui y disponibles sont en adéquation avec le(s) critère(s) de jugement préalablement défini(s).

Mots-clés

Stents coronaires, gammes, risque ischémique, risque hémorragique, SNIIRAM

TABLE DES MATIÈRES

1	Contexte.....	10
2	Objectifs de l'étude	12
3	Matériel et Méthodes.....	12
3.1	Schéma d'étude.....	12
3.2	Source des données.....	12
3.3	Population de l'étude	13
3.3.1	Critères d'inclusion.....	13
3.3.2	Critères de non inclusion.....	13
3.3.3	Suivi	14
3.3.4	Exposition.....	14
3.4	Critères de jugement	14
3.5	Variables de l'étude	15
3.5.1	A l'inclusion	16
3.5.2	Au cours du suivi.....	16
3.6	Analyses statistiques	17
3.6.1	Analyse principale.....	17
3.6.2	Analyses complémentaires	18
4	Résultats.....	19
4.1	Populations analysées.....	19
4.2	Description des sujets porteurs de stents actifs.....	20
4.2.1	Caractéristiques sociodémographiques	20
4.2.2	Caractéristiques du séjour de pose de stent.....	22
4.2.3	Antécédents, co-morbidités et facteurs de risque cardiovasculaires	24
4.2.4	Traitements médicamenteux.....	26
4.2.5	Caractéristiques de l'établissement implanteur.....	28
4.3	Risque de survenue des évènements ischémiques et hémorragiques chez les porteurs de stents actifs	30
4.3.1	Analyse principale.....	30
4.3.2	Analyses complémentaires	32
4.4	Description des sujets porteurs de stents nus/non actifs.....	35
4.4.1	Caractéristiques socio-démographiques.....	35
4.4.2	Caractéristiques au cours du séjour d'inclusion.....	36
4.4.3	Antécédents, co-morbidités et facteurs de risque cardiovasculaires	37
4.4.4	Traitements médicamenteux.....	38
4.4.5	Caractéristiques de l'établissement implanteur.....	39
4.5	Risque de survenue des évènements ischémiques et hémorragiques chez les porteurs de stents nus/non actifs	40
4.5.1	Analyse principale.....	40
4.5.2	Analyses complémentaires	42
5	Discussion.....	43
5.1	Synthèse et mise en perspective des résultats.....	43
5.1.1	Population des porteurs de stents actifs	43
5.1.2	Population des porteurs de stents nus/non actifs	44
5.2	Forces et limites de l'étude.....	- 46 -

6	Conclusion.....	- 49 -
7	Bibliographie	- 50 -
8	Annexes	53

TABLE DES TABLEAUX et FIGURE

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques des porteurs de stents actifs.....	21
Tableau 2 : Caractéristiques du séjour de pose de stent chez les porteurs de stents actifs	23
Tableau 3 : Antécédents, comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaire des porteurs de stents actifs.....	25
Tableau 4 : Traitements médicamenteux chez les porteurs de stents actifs	27
Tableau 5 : Caractéristiques de l'établissement implanteur chez les porteurs de stents actifs.....	29
Tableau 6 : Risque de survenue d'évènements ischémiques ou hémorragiques ou de décès toutes causes selon la gamme de stents actifs.....	31
Tableau 7 : Risque de survenue d'évènements ischémiques, hémorragiques et/ou de décès toutes causes selon la gamme de stents actifs selon certaines caractéristiques lésionnelles	32
Tableau 8 : Risque de survenue d'évènements ischémiques, hémorragiques et/ou de décès toutes causes selon la gamme de stents actifs chez certains sous-groupes à risque hémorragique ou thrombotique	33
Tableau 9 : Risque de survenue d'évènements ischémiques, hémorragiques et/ou de décès toutes causes selon la gamme de stents actifs : modèles statistiques complémentaires à l'analyse principale	34
Tableau 10 : Caractéristiques sociodémographiques des porteurs de stents nus/non actifs.....	35
Tableau 11: Caractéristiques au cours du séjour d'inclusion chez les porteurs de stents nus/non actifs	36
Tableau 12 : Antécédents, comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaire des porteurs de stents nus/non actifs.....	37
Tableau 13 : Traitements médicamenteux chez les porteurs de stents nus/non actifs	38
Tableau 14 : Caractéristiques de l'établissement implanteur chez les porteurs de stents nus/non actifs	39
Tableau 15 : Risque de survenue d'évènements ischémiques ou hémorragiques ou de décès toutes causes selon la gamme de stents nus/non actifs.....	41
Tableau 16 : Risque de survenue d'évènements ischémiques, hémorragiques et/ou de décès toutes causes selon la gamme de stents nus/non actifs : modèles statistiques complémentaires à l'analyse principale	42
Tableau 17 : Essais randomisés comparant des gammes de stents actif de dernière génération avec un an de suivi.....	44
Tableau 18: Essais randomisés ayant utilisé des stents nus ou non actifs de dernières générations avec un an de suivi.....	- 45 -
Figure 1 : Diagramme d'inclusion de la population d'étude	19

Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIS	Anti-inflammatoires stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOMI.....	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ATC.....	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATIH.....	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
AVK.....	Antivitamines K
BARC.....	Bleeding Academic Research Consensus
BPCO.....	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
cad	c'est à dire
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10 ..	Classification Internationale des Maladies – version 10
CIP	Code identifiant de présentation
CMU-c....	Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DCIR	Données de Consommations inter-régimes
DOM	Départements d'Outre-Mer
DP	Diagnostic principal
DAS	Diagnostic associé
DR.....	Diagnostic relié
ET	Ecart-type
FeVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FINESS..	Fichier NatIoNaL des Etablissements Sanitaires et Sociaux
GHM	Groupe homogène de malades
HR.....	Hazard Ratio
HAS	Haute Autorité de Santé
HAS-BLED	Score de risque hémorragique
INR.....	International Normalised Ratio
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IDM	Infarctus du myocarde
IPTW.....	Inverse probability of treatment weighting
LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
NBAM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NIR.....	Numéro d'inscription au répertoire
PA	Personnes-Années
PACA.....	Provence-Alpes Côte d'Azur
PMSI.....	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RUM.....	Résumé d'unité médicale
SCA ST+	Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST
SCA non ST+	Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST
SLM	Section locale mutualiste
SNIIRAM	Système National d'Informations Inter-régimes de l'Assurance Maladie
TOM.....	Territoire d'Outre Mer
USIC	Unités de soins intensifs en cardiologie

1 Contexte

Les endoprothèses coronaires, ou stents coronaires, sont utilisées dans le traitement de la maladie coronarienne et constituent désormais le principal mode de revascularisation devant la chirurgie de pontage aorto-coronaire. Cette pathologie, qui peut avoir une présentation chronique (angor stable ou ischémie silencieuse) ou aiguë (syndrome coronaire aigu ou SCA, arrêt cardiaque, choc cardiogénique), résulte d'une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène assurés par les artères coronaires au myocarde. En dépit de la diminution importante de sa prévalence et de sa mortalité observée depuis les années 1980, la maladie coronarienne reste une des maladies les plus fréquentes dans le monde et représente la principale cause d'hospitalisation et de décès chez les hommes comme chez les femmes. En France, en 2013, la maladie coronarienne était responsable de 220 000 hospitalisations (dont 28% pour Infarctus du myocarde IDM) (1,2) et de 34 000 décès, soit 6% de la mortalité globale (3).

L'implantation d'une endoprothèse représente « l'état de l'art » de l'angioplastie coronaire qui n'est plus qu'exceptionnellement effectuée par dilatation au ballon seul de la zone sténosée par une plaque d'athérome. Les stents coronaires sont des dispositifs médicaux en forme de treillis en alliage métallique souple de 8 à 38 mm de longueur, et de 2,25 et 4,5 mm de diamètre, implantés de façon définitive au cours de la procédure d'angioplastie. Ils ont pour objectif de réduire la récurrence d'évènements ischémiques immédiats en traitant les dissections coronaires occlusives en cours d'angioplastie et, à moyen et à long terme, en s'opposant au phénomène de resténose coronaire, en agissant sur ses 2 composantes (le retour élastique de la paroi artérielle et la prolifération endothéliale néo-intimale *in situ* à l'aide des substances qui recouvrent les stents).

L'implantation de stents réduit significativement le risque de survenue de resténose coronaire mais n'empêche pas totalement la survenue de nouveaux évènements ischémiques, car d'une part, le phénomène de resténose est un processus prolifératif cicatriciel plus ou moins exubérant qui peut continuer de progresser longtemps après l'implantation de l'endoprothèse, et d'autre part, les parties non réendothélialisées ou mal apposées du stent peuvent être un point d'appel à la thrombose. Cette dernière est une complication rare mais grave, responsable de décès dans 20% à 40% des cas, et d'infarctus dans 50% à 70% des cas.

Ainsi, l'implantation d'un stent est toujours associée à une bithérapie anti-agrégante plaquettaire (associant l'aspirine à un inhibiteur de la P2Y12) qui peut exposer le patient à un sur-risque hémorragique, en particulier chez certains profils à risque (utilisation d'anticoagulants ou d'anti-inflammatoires au long cours, antécédents hémorragiques, âge avancé).

Différents types de stents existent dans l'arsenal thérapeutique:

- les stents actifs, dont la plate-forme métallique est recouverte d'une substance pharmacologiquement active, aux propriétés immunosuppressives et antiprolifératives. Ils présentent selon les gammes, des caractéristiques différentes en termes d'alliage métallique de la plate-forme, de principe actif et de polymère de relargage du principe actif. Les gammes les plus utilisées sont les suivantes (4) :
 - gamme XIENCE en chrome-cobalt à élution d'éverolimus avec polymère non résorbable
 - gamme PROMUS en platine-chrome à élution d'éverolimus avec polymère non résorbable
 - gamme RESOLUTE en chrome-cobalt à élution de zotarolimus avec polymère non résorbable

-
- gammes BIOMATRIX et NOBORI en acier inoxydable à élution de biolimus avec polymère résorbable
 - gamme ORSIRO en chrome-cobalt à élution de sirolimus avec polymère résorbable
 - les stents nus, constitués de la plate-forme métallique seule en chrome-cobalt, platine-chrome ou nickel-titane
 - les stents non actifs, dont la plate-forme métallique est recouverte par une substance pharmacologiquement non active. Les gammes les plus utilisées sont les suivantes (4) :
 - gamme ENERGY en chrome-cobalt avec un enrobage de carbure de silicium
 - gamme TITAN en acier inoxydable avec un enrobage d'oxynitride de titane.

En Europe, les recommandations professionnelles préconisent l'utilisation préférentielle de stents actifs et laissent une place restreinte aux stents nus essentiellement proposés chez les patients avec un risque hémorragique élevé et sous anticoagulants oraux (5,6). Ce positionnement est retrouvé dans les pratiques françaises. En effet, l'étude d'utilisation des stents coronaires, menée en France en 2014 à partir des données du Système national d'informations inter-régimes d'assurance maladie (SNIIRAM), a montré que pour près des trois quarts des sujets, le stent implanté était un stent actif, alors que moins d'un quart recevaient un stent nu ou non actif. Cette étude a également montré des différences cliniques majeures entre les deux populations (les patients les plus graves en termes d'espérance de vie et/ou de risque hémorragique/thrombotique recevaient plutôt des stents nus/non actifs) (4).

Cependant, malgré des différences structurelles entre les gammes de stents, les recommandations européennes ne prennent pas parti en faveur d'une gamme plutôt qu'une autre, à la fois parmi les stents actifs et parmi les stents nus. Par ailleurs, elles ne font pas état de la catégorie des stents non actifs également remboursés en France. Les seules données cliniques comparatives disponibles, issues d'essais randomisés concernent les stents actifs et concluent à la non-infériorité entre gammes dans des populations sélectionnées à faible risque hémorragique et thrombotique (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Les données observationnelles menées en Amérique du Nord, en Asie et en Europe, quant à elles, ne fournissent pas de comparaisons entre les gammes les plus utilisées à l'heure actuelle, que ce soit pour les stents actifs ou pour les stents nus/non actifs (15, 16, 17, 18, 19, 20).

En l'absence d'information sur les risques ischémiques et hémorragiques associés aux gammes de stents, une quantification en « vie réelle » de ces risques et de leurs différences parmi les stents actifs d'une part, et parmi les stents nus/non actifs d'autre part, est apparue nécessaire. Compte tenu de différences cliniques et lésionnelles majeures entre les populations de patients porteurs de stent actif et de stent nu/non actif, il n'a pas été jugé pertinent de comparer les deux populations.

Ainsi, une étude de cohorte a été menée en France à partir des données du SNIIRAM dans une population de sujets stentés en 2014. Les éléments de réponse permettront d'une part, de fournir des informations sur la sécurité d'emploi de ces dispositifs et d'autre part, d'alimenter la réévaluation des conditions de remboursements des stents coronaires menée par la Haute Autorité de Santé (HAS) (21).

2 Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude sont de:

- décrire le risque de survenue d'événements ischémiques et d'événements hémorragiques majeurs à un an selon la gamme de stent implantée
 - o parmi les sujets recevant des stents actifs
 - o parmi ceux recevant des stents nus/non actifs
- comparer les risques de survenue d'événements ischémiques et d'événements hémorragiques majeurs à un an associé à la gamme de stents implantée dans chacune des 2 populations décrites ci-dessus.

3 Matériel et Méthodes

3.1 Schéma d'étude

Etude observationnelle longitudinale menée à partir des données du SNIIRAM comparant, dans une population de sujets ayant reçu un stent en 2014 en France, la fréquence de survenue d'événements cardiovasculaires ischémiques et hémorragiques majeurs selon la gamme de stent implanté.

3.2 Source des données

L'étude a été réalisée à partir des bases de données du SNIIRAM, qui regroupent les données de consommation inter-régimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Ces bases de données constituent un outil important et utile en pharmaco-épidémiologie

Il existe en France un grand nombre de régimes d'assurance maladie, disposant chacun de son propre système d'information contenant des données nécessaires au remboursement des prestations de ses assurés. Les informations colligées regroupent des données sur les assurés, sur les soins présentés au remboursement, sur les établissements de soins privés et sur les professionnels de santé mais également des fichiers comportant des informations médicales structurées notamment, sur les affections de longue durée (ALD - 30 affections ouvrant droit à une prise en charge à 100%). La création du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) a permis de rassembler l'ensemble des remboursements des dépenses de santé de plus de 99% des résidents du territoire français. Des informations concernant les données de soins de ville et des établissements de santé privés (appelées données de consommation inter-régimes, DCIR) sont restituées dans le SNIIRAM avec une individualisation par bénéficiaire des soins grâce à un identifiant anonymisé construit à partir du numéro de sécurité sociale (NIR). Sous cet identifiant, sont fournies des informations :

- administratives telles que : l'organisme d'affiliation du bénéficiaire, l'âge, le sexe, la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c), le département et la commune de résidence, la date de décès
- médicales
 - o prestations (code CCAM des actes médicaux, code NGAP des actes de biologie, code LPPR des dispositifs médicaux, code CIP des médicaments)
 - o pathologies chroniques graves donnant lieu à une affection de longue durée (ALD) dont le motif d'exonération est codé en utilisant la version 10 de la classification internationale des maladies (CIM-10, 3 ou 4 caractères).

Depuis 2006, ces données sont chaînées sur l'identifiant anonymisé avec celles des séjours hospitaliers du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) issues des établissements de soins publics et privés également intégrées au SNIIRAM. Ces dernières consistent en un recueil systématique et standardisé d'informations médicales et administratives pour tout séjour d'un patient dans un établissement de soins. Le PMSI-Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) renseigne sur les hospitalisations dites « de court séjour » qui donnent lieu à la production d'un résumé de sortie standardisé, constitué d'un ou plusieurs résumés d'unité médicale). Ce résumé de sortie anonyme apporte des informations:

- administratives telles que : le sexe, l'âge, le lieu de résidence (département et /ou région), le type d'établissement, le numéro de l'établissement dans le fichier national des établissements sanitaires et sociaux (FINESS), les dates et modes d'entrée et de sortie (dont les décès survenant à l'hôpital);
- médicales :
 - o motif d'hospitalisation. Il est renseigné par le diagnostic principal (DP) ou le diagnostic relié (DR) du séjour, qui sont codés à partir de la CIM-10 ;
 - o actes médicaux (codés en CCAM) réalisés au cours du séjour;
 - o comorbidités ayant conduit à des soins au cours du séjour (diagnostics associés significatifs, DAS) ou autres DP issus des RUM (si plus d'une au cours du séjour) ;
 - o autres renseignements médicaux comme par exemple la présence d'un prélèvement d'organes, de transfusions, de greffe, de séjours en unité de soins intensifs, en réanimation...

Toutes ces informations sont prises en compte afin de permettre un classement des séjours en groupe homogène de malades (GHM) à partir d'un algorithme. Outre les résumés de sortie anonyme, les hôpitaux doivent produire un ensemble de recueils qui contiennent des informations absentes du résumé de sortie anonyme: nombre de consultations et d'actes externes réalisés, consommation de certains dispositifs médicaux implantables coûteux etc...

Les informations provenant des établissements de soins privés issues de DCIR sont donc en double avec celles du PMSI.

3.3 Population de l'étude

Les sujets ont été sélectionnés à partir de la cohorte de sujets ayant bénéficié d'une implantation de stent coronaire en France en 2014 identifiée via les données du SNIIRAM.

3.3.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude, les sujets :

- ayant eu une hospitalisation pour angioplastie avec implantation de stent en 2014
- affiliés au régime général hors sections locales mutualistes (SLM) de l'assurance maladie dans l'année précédant l'inclusion
- âgés de plus de 18 ans.

3.3.2 Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans l'étude, les sujets :

- ayant reçu des gammes de stents différentes au cours de la même procédure
- ayant reçu au moins un stent dont la commercialisation a été arrêtée en 2014
- ayant reçu au moins un stent couvert au polytétrafluoroéthylène pour rupture coronaire

- ayant subi une procédure hybride associant l'angioplastie avec une autre intervention des coronaires dans le séjour d'inclusion ou dans les 15 jours autour
- ayant un numéro d'identification ne correspondant pas de façon sûre à une seule et même personne physique (migrants, identifiant fictif, individus issus de grossesses multiples en raison de l'impossibilité de différencier le rang gémellaire dans les données PMSI). Ces critères de non-inclusion sont liés aux contraintes des données du SNIIRAM

3.3.3 Suivi

Les sujets ont été suivis depuis la date d'inclusion, qui correspond à la date d'entrée du premier séjour d'hospitalisation pour pose de stent, pendant une période de un an maximum. La fin de suivi est définie comme la première des conditions suivantes :

- un an après l'implantation du stent
- survenue d'un décès
- changement de régime d'assurance maladie

Au total, l'étude a été conduite sur la période 2006 - 2015, afin de permettre :

- une période d'inclusion de la population d'une durée d'un an (du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2014)
- un suivi d'1 an après l'inclusion (jusqu'au 31 décembre 2015 pour les derniers porteurs de stent inclus fin 2014)
- la recherche des informations médicales dans les 8 années précédant l'inclusion (dès le 1er janvier 2006 pour les premiers porteurs de stent inclus début 2014).

3.3.4 Exposition

L'exposition est définie par le remboursement d'au moins un stent coronaire au cours d'un acte d'angioplastie (algorithme détaillé en Annexe).

La date d'entrée du 1^{er} séjour pour pose du stent dans la période est considérée comme la date de début d'exposition.

L'exposition par gamme de stent est définie de la façon suivante :

Population des sujets recevant des stents nus/non actifs

- gamme Nus
- gamme ENERGY avec enrobage de carbure de silicium
- gamme TITAN avec enrobage avec de l'oxynitride de titane

Population des sujets recevant des stents actifs

- gamme XIENCE à élution d'éverolimus avec polymère non résorbable
- gamme PROMUS à élution d'éverolimus avec polymère non résorbable
- gamme RESOLUTE à élution de zotarolimus et polymère non résorbable
- gamme BIOMATRIX à élution de biolimus et polymère résorbable
- gamme NOBORI à élution de biolimus et polymère résorbable
- gammes ORSIRO à élution de sirolimus avec polymère résorbable

3.4 Critères de jugement

Les critères considérés dans l'étude sont les suivants (algorithmes d'identification détaillés en Annexe):

- Evénements ischémiques, définis par au moins un des événements suivants :

-
- o Nouvelle revascularisation : hospitalisation avec réalisation d'au moins 1 acte d'angioplastie ou de pontage. Afin d'exclure les angioplasties itératives programmées à la suite du séjour d'inclusion, les hospitalisations survenant dans les 45 premiers jours devaient en plus remplir au moins une des conditions suivantes : passage aux urgences, ou en réanimation (hors pontage), décès intra-hospitalier, choc cardiogénique ou arrêt cardiaque, premier diagnostic de SCA ou d'insuffisance cardiaque.
 - o Syndrome coronaire aigu : hospitalisation de plus de 24 heures (ou moins si décès intra-hospitalier) avec un diagnostic principal de syndrome coronaire aigu avec élévation des enzymes cardiaques ou d'infarctus du myocarde. Afin d'exclure les cas prévalents pour lesquels une angioplastie avait été programmée à la suite du séjour d'inclusion, lorsqu'il s'agissait d'une hospitalisation survenant dans les 45 premiers jours avec réalisation d'un acte d'angioplastie, au moins une des conditions suivantes devait en plus être remplie : passage aux urgences, en réanimation ou en unité de soins intensifs en cardiologie (USIC), ou premier diagnostic de SCA.
 - o Arrêt cardiaque ou choc cardiogénique : hospitalisation de plus de 24 heures (ou moins si décès intra-hospitalier) avec un diagnostic principal d'arrêt cardiaque ou de choc cardiogénique.
 - o Accident vasculaire cérébral ischémique : hospitalisation de plus de 24 heures (ou moins si décès intra-hospitalier) avec un diagnostic principal d'infarctus cérébral ou d'accident cérébral de cause ischémique ou non précisée.
- Événements hémorragiques majeurs :
 - o Hospitalisation avec un diagnostic principal d'hémorragie intracrânienne, gastro-intestinale, de la zone ophtalmique/oto-rhino-laryngée/uro-génitale, de choc hypovolémique, d'hémopéricarde, d'hémothorax, d'hémarthrose, d'anémie post hémorragique.
 - o Hospitalisation avec réalisation d'au moins 1 acte ou séance de transfusion et un diagnostic associé appartenant à la liste ci-dessus.
 - Décès toutes causes
 - o Au cours du séjour d'implantation du stent
 - o Au cours du suivi
 - Un critère composite combinant les événements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou le décès toutes causes, correspondant au critère de jugement principal de l'étude.
- Deux autres critères composites ont également été définis :
- Événements ischémiques et/ou décès toutes causes
 - Événements ischémiques et/ou hémorragiques

3.5 Variables de l'étude

Les algorithmes d'identification sont détaillés en Annexe.

3.5.1 A l'inclusion

- Caractéristiques sociodémographiques et socioéconomiques : âge, sexe, indicateur de précarité sociale (CMU-c, indice de défavorisation)
- Caractéristiques du séjour de pose de stent : présentation clinique (arrêt cardiaque ou choc cardiogénique, SCA, angor instable, coronaropathie stable, autres), indicateur d'AVC ischémique, indicateur d'hémorragies, durée du séjour
- Caractéristiques de la procédure d'angioplastie : nombre de vaisseaux traités, gamme, nombre et, pour les stents actifs, diamètre des stents implantés
- Caractéristiques de l'établissement implanteur : numéro finess, secteurs public (regroupant les établissements ex-dotations globales et sans taux de conversion avant la mise en place de la tarification à l'activité) et privé (regroupant les établissements ex-objectif quantifié national), volume d'activité (nombre d'angioplasties annuelles en distinguant les établissements réalisant plus de 600 dilatations (centres formateurs) et ceux en réalisant moins de 600), région de l'établissement.
- Caractéristiques médicales
 - o Antécédents/Comorbidités :
 - maladie coronaire, revascularisation (par angioplastie ou par pontage), insuffisance cardiaque, AVC ischémique, hémorragies majeures, artériopathie périphérique (AOMI et/ou revascularisation des membres inférieurs ou des carotides et/ou embolie systémique), insuffisance rénale, maladies hépatiques, insuffisance hépatique, démence, pathologie cancéreuse active
 - o Facteurs de risque cardiovasculaire :
 - hypertension, diabète, dyslipidémie, indicateur d'obésité, indicateur de tabagisme/BPCO, indicateur d'éthylisme chronique.

Les antécédents médicaux et facteurs de risque cardiovasculaire ont été identifiés à partir :

- o des diagnostics issus des données d'hospitalisations et/ou des données des ALD
 - A l'exception de la pathologie cancéreuse recherchée dans l'année précédant l'inclusion, l'ensemble de l'historique disponible dans le SNIIRAM a été utilisé, soit un recul maximal de huit ans pour les données d'hospitalisation.
- o et/ou des consommations médicamenteuses ou prestations, recherchées dans les trois années précédant l'inclusion.
- Score de risque hémorragique HAS-BLED modifié (coté de 0 à 9) : hypertension artérielle (score 1), fonction rénale et/ou hépatique altérée (score de 1 à 2), antécédent d'AVC ischémique (score 1), antécédent hémorragique (score 1), INR non contrôlé sous AVK (score 1), âge > 65 ans (score 1), consommation concomitante d'alcool et de médicaments antiagrégants plaquettaires ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (score de 1 à 2)
- Traitements médicamenteux avec une délivrance au moins une fois dans les six mois précédant l'inclusion : antiagrégants plaquettaires, anticoagulants (AVK, nouveaux anticoagulants, héparines de bas poids moléculaire, fondaparinux), anti-inflammatoires stéroïdiens à visée systémique (AIS), AINS, antidépresseurs, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

3.5.2 Au cours du suivi

- Traitements médicamenteux délivrés au cours du suivi
 - o Bithérapie antiagrégante plaquettaire : ont été considérés exposés les sujets pour lesquels les délivrances couvraient au moins deux tiers des durées préconisées

(6 mois si implantation de stent actif ou 3 mois si implantation de stent nu ou non actif) ou, le cas échéant, au moins deux tiers du temps de suivi (cas d'un sujet dont le temps de participation à l'étude serait inférieur à 3 ou 6 mois).

- o Antihypertenseurs, bêtabloquants, hypolipémiants, anticoagulants oraux, IPP : ont été considérés exposés les sujets pour lesquels les délivrances couvraient au moins deux tiers du temps de suivi
- o AIS à visée systémique, AINS : ont été considérés exposés les sujets pour lesquels les délivrances couvraient au moins un quart du temps de suivi
- o Antidépresseurs : ont été considérés exposés les sujets avec au moins une délivrance au cours du suivi

3.6 Analyses statistiques

3.6.1 Analyse principale

Les variables de l'étude ont été décrites selon la gamme de stents implantés :

- chez les porteurs de stents actifs (6 gammes : XIENCE, PROMUS, RESOLUTE, NOBORI, BIOMATRIX, ORSIRO)
- chez les porteurs de stents nus/non actifs (3 gammes : Nus, TITAN et ENERGY).

Les analyses ont consisté pour chaque population et pour chacun des critères de jugement de l'étude :

- à décrire le risque de survenue d'un premier événement d'intérêt par gamme de stent
- à comparer le risque entre les gammes de stents par une modélisation de Cox multi-niveaux (ou modèle à fragilité partagée) (22) (2 niveaux : individus et établissements planteurs) afin de prendre en compte la dépendance entre les sujets d'un même établissement, i.e. l'effet centre). Ont été prises en compte comme variables d'ajustement les caractéristiques sociodémographiques et médicales et les traitements médicamenteux des individus à l'inclusion ; les caractéristiques du séjour de pose de stent et de la procédure d'angioplastie ; le secteur et le volume d'activité de l'établissement planteur.

Le groupe de référence était constitué des sujets porteurs de la gamme XIENCE, qui était la gamme la plus utilisée pendant la période d'étude (4), dans la population recevant un stent actif, et des sujets porteurs de la gamme des stents nus dans la population recevant un stent nu/non actif.

Concernant l'ensemble des analyses descriptives, la valeur du p n'est pas rapportée compte tenu de l'importante puissance statistique de l'étude.

Les mesures de description des risques sont présentées sous forme de taux d'incidence standardisé sur l'âge et le sexe pour 100 Personnes Années (PA). Les mesures de comparaison de risques sont présentées sous forme de Hazard Ratio ajusté (HRA) avec l'intervalle de confiance à 95% correspondant.

3.6.2 Analyses complémentaires

Afin de tester la robustesse des résultats, ont été réalisés pour chaque population et pour le critère de jugement principal:

- un ajustement supplémentaire sur les traitements médicamenteux délivrés au cours du suivi dans le modèle de l'analyse principal ;
- les modèles statistiques suivants :
 - o Modèle de Cox pondéré sur un score de propension (méthode « inverse probability of treatment weighting » IPTW) (22) et ajusté sur les variables non prises en compte dans la construction du score. Le score de propension permet de résumer les caractéristiques des patients (afin de prendre en compte les différences entre les groupes).
 - o Modèle de régression logistique multiniveaux (2 niveaux : individus et établissements implantateurs) ajusté sur les variables à l'inclusion.

Chez les sujets porteurs de stents actifs, les analyses suivantes ont également été effectuées pour le critère de jugement principal :

- stratification sur le nombre de vaisseaux traités et sur le diamètre de stents implantés
- restriction à certains sous-groupes :
 - o sujets ayant reçu un stent dans un contexte non aigu (c'est-à-dire en dehors d'un SCA, d'un choc cardiogénique ou d'un arrêt cardiaque)
 - o sujets à risque hémorragique (avec score HAS-BLED modifié ≥ 3 ou sous anti-coagulants à l'inclusion)
 - o sujets atteints d'une pathologie cancéreuse active

L'extraction des données utilisées et les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de SAS Entreprise Guide 4.3, de SAS 9.3 (SAS Institute, North Carolina, USA) et du logiciel STATA (version 14.1).

4 Résultats

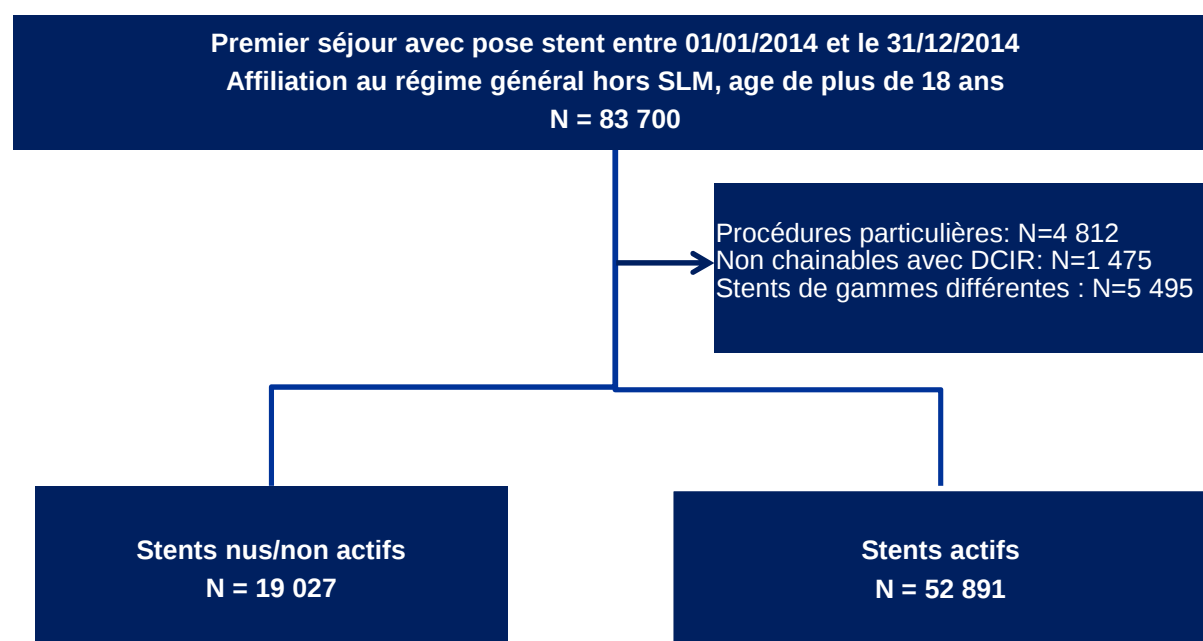
4.1 Populations analysées

Au total, 83 700 sujets affiliés au Régime général de l'Assurance maladie, âgés de plus de 18 ans, ont bénéficié d'une implantation de stent en 2014. Parmi eux, 11 782 répondaient aux critères de non inclusion. La population d'étude était donc constituée de 71 918 sujets répartis comme suit (Figure 1):

- 52 891 sujets porteurs de stents actifs, dont :
 - o 18 190 (34,4%) dans le groupe XIENCE,
 - o 14 573 (27,6%) dans le groupe PROMUS,
 - o 12 727 (24,0%) dans le groupe RESOLUTE,
 - o 2 634 (5,0%) dans le groupe NOBORI,
 - o 4 216 (8,0%) dans le groupe BIOMATRIX et
 - o 551 (1,0%) dans le groupe ORSIRO
- 19 027 sujets porteurs de stents nus/non actif, dont :
 - o 10 489 (55,1%) dans le groupe Nus,
 - o 3 815 (20,1%) dans le groupe TITAN
 - o et 4 723 (24,8%) dans le groupe ENERGY.

Les sujets ont été suivis en moyenne 353 jours dans la population « actifs » et 334 jours dans la population « nus/non actifs ».

Figure 1 : Diagramme d'inclusion de la population d'étude



4.2 Description des sujets porteurs de stents actifs

4.2.1 Caractéristiques sociodémographiques

Les porteurs de stents actifs étaient pour 75% des hommes, 7% étaient bénéficiaires de la CMUc.

L'âge moyen était de 66 ans (± 12 ans) ; environ 15% des sujets avaient plus de 80 ans.

Les caractéristiques sociodémographiques et socio-économiques ne différaient pas selon la gamme de stents. ([Tableau 1](#))

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques des porteurs de stents actifs

		XIENCE N=18 190	PROMUS N=14 573	RESOLUTE N=12 727	NOBORI N=2 634	BIOMATRIX N=4 216	ORSIRO N = 551	Total N=52 891
Sexe								
	Hommes	13 671 (75,2)	11 010 (75,6)	9 500 (74,6)	1 956 (74,3)	3 196 (75,8)	407 (73,9)	39 740 (75,1)
	Femmes	4 519 (24,8)	3 563 (24,4)	3 227 (25,4)	678 (25,7)	1 020 (24,2)	144 (26,1)	13 151 (24,9)
Age								
	m±et [Q1-Q3]	65,83±12,06 [58-75]	66,02±11,86 [58-75]	66,75±12,17 [58-76]	66,24±11,72 [58-75]	66,47±11,67 [60-75]	67,02±10,72 [60-75]	66,18±11,97 [58-75]
	<60	5 546 (30,5)	4 348 (29,8)	3 543 (27,8)	742 (28,2)	1 171 (27,8)	134 (24,3)	15 484 (29,3)
	[60-69[	5 445 (29,9)	4 420 (30,3)	3 818 (30,0)	827 (31,4)	1 298 (30,8)	188 (34,1)	15 996 (30,2)
	[70-79[	4 585 (25,2)	3 699 (25,4)	3 287 (25,8)	694 (26,3)	1 112 (26,4)	156 (28,3)	13 533 (25,6)
	≥80	2 614 (14,4)	2 106 (14,5)	2 079 (16,3)	371 (14,1)	635 (15,1)	73 (13,2)	7 878 (14,9)
Indicateurs de précarité sociale								
Indice de désavantage social								
	Quintile 1	3 057 (16,8)	2 804 (19,2)	2 501 (19,7)	550 (20,9)	952 (22,6)	63 (11,4)	9 927 (18,8)
	Quintile 2	3 602 (19,8)	2 862 (19,6)	2 673 (21,0)	554 (21,0)	854 (20,3)	103 (18,7)	10 648 (20,1)
	Quintile 3	3 486 (19,2)	2 972 (20,4)	2 330 (18,3)	466 (17,7)	824 (19,5)	134 (24,3)	10 212 (19,3)
	Quintile 4	3 714 (20,4)	2 717 (18,6)	2 482 (19,5)	507 (19,2)	830 (19,7)	127 (23,0)	10 377 (19,6)
	Quintile 5	4 059 (22,3)	2 918 (20,0)	2 580 (20,3)	554 (21,0)	745 (17,7)	124 (22,5)	10 980 (20,8)
	DOM et données manquantes	272 (1,5)	300 (2,1)	161 (1,3)	3 (0,1)	11 (0,3)	0 (0,0)	747 (1,4)
CMUc								
		1 232 (6,8)	1 088 (7,5)	907 (7,1)	174 (6,6)	269 (6,4)	33 (6,0)	3 703 (7,0)

CMUc : Couverture Maladie universelle complémentaire

DOM : départements d'Outre-mer

m±et [Q1-Q3]: moyenne ± écart-type [1^{ier} quartile -3^{ème} quartile]

4.2.2 Caractéristiques du séjour de pose de stent

L'implantation de stent actif était réalisée dans un contexte aigu chez environ 57% des sujets (40% avec un SCA, 14,3% avec un angor instable, 2,5% avec un arrêt cardiaque ou un choc cardiogénique). Pour les gammes NOBORI ou ORSIRO, il y avait une plus faible proportion de sujets recevant un stent dans un contexte aigu (de l'ordre de 50%).

La durée moyenne d'hospitalisation pour pose de stent était de 4 jours ; elle était inférieure à 1 semaine pour 90% de la population.

L'implantation de stent concernait une seule artère coronaire chez 80% des sujets (avec un seul stent implanté chez 70%).

Des artères dites « à risque de resténose » (moins de 3mm de diamètre) étaient stentées pour 55% des sujets.

Au total, 42% des sujets présentaient un risque hémorragique élevé (score HAS-BLED modifié ≥ 3).

Enfin, un AVC ischémique ou une hémorragie étaient renseignés au cours du séjour de pose chez 0,5% et 3,4% des sujets, respectivement.

Ces caractéristiques ne différaient pas selon la gamme de stents. ([Tableau 2](#))

Tableau 2 : Caractéristiques du séjour de pose de stent chez les porteurs de stents actifs

	XIENCE N=18 190	PROMUS N=14 573	RESOLUTE N=12 727	NOBORI N=2 634	BIOMATRIX N=4 216	ORSIRO N = 551	Total N=52 891
Présentation clinique							
Choc cardiogénique/Arrêt cardiaque	511 (2,8)	358 (2,5)	348 (2,7)	32 (1,2)	68 (1,6)	2 (0,4)	1 319 (2,5)
Syndrome Coronaire Aigu	7 433 (40,9)	5 616 (38,5)	5 057 (39,7)	872 (33,1)	1 485 (35,2)	177 (32,1)	20 640 (39,0)
Angor instable	2 406 (13,2)	2 117 (14,5)	1 844 (14,5)	383 (14,5)	742 (17,6)	83 (15,1)	7 575 (14,3)
Coronaropathie stable	7 627 (41,9)	6 304 (43,3)	5 303 (41,7)	1 323 (50,2)	1 868 (44,3)	285 (51,7)	22 710 (42,9)
Autres	213 (1,2)	178 (1,2)	175 (1,4)	24 (0,9)	53 (1,3)	4 (0,7)	647 (0,4)
Durée du séjour (jours)							
m±et [Q1-Q3]	4,33±5,13 [2-5]	4,13±4,71 [2-5]	4,28±5,13 [2-5]	3,83±4,25 [2-4]	3,90±4,28 [2-4]	3,53±3,44 [2-4]	4,19±4,90 [2-5]
1-3	11 077 (60,9)	9 054 (62,1)	7 865 (61,8)	1 753 (66,6)	2 735 (64,9)	384 (69,7)	32 868 (62,1)
4-7	4 932 (27,1)	3 966 (27,2)	3 396 (26,7)	638 (24,2)	1 083 (25,7)	124 (22,5)	14 139 (26,7)
> 7	2 181 (12,0)	1 553 (10,7)	1 466 (11,5)	243 (9,2)	398 (9,4)	43 (7,8)	5 884 (11,1)
Un seul vaisseau traité	14 735 (81,0)	11 852 (81,3)	10 385 (81,6)	2 209 (83,9)	3 490 (82,8)	459 (83,3)	43 130 (81,5)
Un seul stent implanté	12 720 (69,9)	10 314 (70,8)	8 902 (69,9)	2 039 (77,4)	3 041 (72,1)	392 (71,1)	37 408 (70,7)
Au moins 1 stent de diamètre <3 mm	9 956 (54,7)	8 212 (56,4)	7 067 (55,5)	1 416 (53,8)	2 284 (54,2)	318 (57,7)	29 253 (55,3)
Indicateur d'AVC ischémique à l'inclusion	84 (0,5)	83 (0,6)	80 (0,6)	6 (0,2)	21 (0,5)	2 (0,4)	276 (0,5)
Indicateur d'hémorragie à l'inclusion	614 (3,4)	478 (3,3)	451 (3,5)	84 (3,2)	135 (3,2)	24 (4,4)	1 786 (3,4)
Score de risque hémorragique							
0	2 200 (12,1)	1 713 (11,8)	1 460 (11,5)	279 (10,6)	422 (10,0)	48 (8,7)	6 122 (11,6)
1	3 008 (16,5)	2 350 (16,1)	2 031 (16,0)	381 (14,5)	715 (17,0)	87 (15,8)	8 572 (16,2)
2	5 511 (30,3)	4 398 (30,2)	3 662 (28,8)	822 (31,2)	1 305 (31,0)	170 (30,9)	15 868 (30,0)
3 à 5	7 434 (40,9)	6 086 (41,8)	5 533 (43,5)	1 146 (43,5)	1 766 (41,9)	246 (44,6)	22 211 (42,0)
6 à 9	37 (0,2)	26 (0,2)	41 (0,3)	6 (0,2)	8 (0,2)	0 (0,0)	118 (0,2)

Score de risque hémorragique HAS-BLED modifié : coté de 0 à 9 par ordre croissant de risque: hypertension (score 1), fonction rénale et/ou hépatique altérée (score de 1 à 2), antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique (score 1), antécédent hémorragique (score 1), INR non contrôlée (score 1), âge>65 ans (score 1), consommations concomitantes d'alcool et de médicaments antiagrégants plaquettaires ou antiinflammatoires non stéroïdiens(score de 1 à 2).
AVC : Accident Vasculaire Cérébral m± et [Q1-Q3]: moyenne ± écart-type [1^{er} quartile -3^{ème} quartile]

4.2.3 Antécédents, co-morbidités et facteurs de risque cardiovasculaires

Aucun antécédent de maladie coronaire n'a été retrouvé pour la moitié de la population ; une notion d'insuffisance cardiaque était renseignée chez 18% des porteurs de stents actifs.

La proportion des autres antécédents ou comorbidités était la suivante :

- antécédent de revascularisation par angioplastie 22%,
- artériopathie périphérique 13%,
- hémorragies majeures 11%,
- cancer actif 10%,
- insuffisance rénale 8%,
- accident vasculaire cérébral ischémique 4%,
- maladies hépatiques 4% dont insuffisance hépatique 0,5%,
- démence 1,5%.

En termes de facteurs de risque cardiovasculaire, une hypertension artérielle était retrouvée chez 77% des sujets implantés de stents actifs, un diabète chez 36%, une dyslipidémie chez 70%.

Par ailleurs, un indicateur de tabagisme/BPCO était renseigné chez 34%, d'obésité chez 23% et d'éthylisme chronique chez 5%.

Concernant l'ensemble de ces caractéristiques, il n'y avait pas de différence entre les gammes de stents actifs. ([Tableau 3](#))

Tableau 3 : Antécédents, comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaire des porteurs de stents actifs

	XIENCE N=18 190	PROMUS N=14 573	RESOLUTE N=12 727	NOBORI N=2 634	BIOMATRIX N=4 216	ORSIRO N = 551	Total N=52 891
Antécédents/Comorbidités							
Maladie coronaire	8 770 (48,2)	7 154 (49,1)	6 182 (48,6)	1 345 (51,1)	2 086 (49,5)	287 (52,1)	25 824 (48,8)
Revascularisation							
Pontage	162 (0,9)	135 (0,9)	93 (0,7)	22 (0,8)	24 (0,6)	4 (0,7)	440 (0,8)
Angioplastie	4 140 (22,8)	3 341 (22,9)	2 762 (21,7)	598 (22,7)	908 (21,5)	97 (17,6)	11 846 (22,4)
Insuffisance cardiaque	3 194 (17,6)	2 616 (18,0)	2 477 (19,5)	397 (15,1)	680 (16,1)	69 (12,5)	9 433 (17,8)
Artériopathie périphérique	2 388 (13,1)	1 939 (13,3)	1 772 (13,9)	348 (13,2)	562 (13,3)	89 (16,2)	7 098 (13,4)
AVC ischémique	704 (3,9)	612 (4,2)	597 (4,7)	111 (4,2)	172 (4,1)	19 (3,4)	2 215 (4,2)
Hémorragies majeures	2 044 (11,2)	1 596 (11,0)	1 485 (11,7)	313 (11,9)	431 (10,2)	52 (9,4)	5 921 (11,2)
Cancer actif	1 740 (9,6)	1 371 (9,4)	1 291 (10,1)	256 (9,7)	408 (9,7)	68 (12,3)	5 134 (9,7)
Maladies hépatiques	764 (4,2)	655 (4,5)	597 (4,7)	110 (4,2)	170 (4,0)	23 (4,2)	2 319 (4,4)
Insuffisance rénale	1 486 (8,2)	1 200 (8,2)	1 212 (9,5)	192 (7,3)	328 (7,8)	40 (7,3)	4 458 (8,4)
Insuffisance hépatique	79 (0,4)	61 (0,4)	58 (0,5)	7 (0,3)	18 (0,4)	0 (0,0)	223 (0,4)
Démence	256 (1,4)	209 (1,4)	193 (1,5)	32 (1,2)	59 (1,4)	2 (0,4)	751 (1,4)
Facteurs de risque cardiovasculaire							
Hypertension artérielle	13 919 (76,5)	11 148 (76,5)	9 798 (77,0)	2 060 (78,2)	3 259 (77,3)	436 (79,1)	40 620 (76,8)
Diabète	6 460 (35,5)	5 130 (35,2)	4 499 (35,4)	959 (36,4)	1 501 (35,6)	201 (36,5)	18 750 (35,5)
Dyslipidémie	12 920 (71,0)	10 244 (70,3)	9 052 (71,1)	1 926 (73,1)	3 029 (71,8)	413 (75,0)	37 584 (71,1)
Marqueur d'obésité	4 279 (23,5)	3 330 (22,9)	2 766 (21,7)	614 (23,3)	941 (22,3)	138 (25,0)	12 068 (22,8)
Indicateur de tabagisme/BPCO	6 507 (35,8)	4 758 (32,6)	4 433 (34,8)	829 (31,5)	1 449 (34,4)	184 (33,4)	18 160 (34,3)
Indicateur d'éthylisme chronique	1 020 (5,6)	773 (5,3)	694 (5,5)	121 (4,6)	229 (5,4)	30 (5,4)	2 867 (5,4)

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

4.2.4 Traitements médicamenteux

Après l'implantation du stent, 92% des sujets ont reçu une bithérapie antiagrégante plaquettaire (dont la durée définie au paragraphe 3.5.2). Les traitements recommandés en cas d'insuffisance coronarienne étaient retrouvés dans la population avec 72% des sujets sous bêtabloquants, 79% sous antihypertenseurs et 87% sous hypolipémiants.

On retrouvait également l'utilisation d'IPP chez 53% des sujets, d'antidépresseurs chez 13% et de médicaments à risque hémorragique : anticoagulants oraux, AIS à visée systémique et AINS, chez respectivement 6%, 5% et 4% des sujets.

A l'inclusion, 55% des sujets utilisaient déjà un antiagrégant plaquettaire, 37% un IPP et 10% un antidépresseur. Concernant les médicaments à risque hémorragique, un anticoagulant, un AIS à visée systémique ou un AINS étaient utilisés respectivement par 7%, 6% et 9% des sujets.

Ces caractéristiques ne différaient pas selon la gamme de stents. ([Tableau 4](#))

Tableau 4 : Traitements médicamenteux chez les porteurs de stents actifs

	XIENCE N=18 190	PROMUS N=14 573	RESOLUTE N=12 727	NOBORI N=2 634	BIOMATRIX N=4 216	ORSIRO N = 551	Total N=52 891
Avant la pose de stent*							
Antiagrégant plaquettaire	9 837 (54,1)	8 083 (55,5)	6 899 (54,2)	1 491 (56,6)	2 313 (54,9)	321 (58,3)	28 944 (54,7)
Anticoagulants oraux	1 183 (6,5)	883 (6,1)	1 002 (7,9)	141 (5,4)	257 (6,1)	41 (7,4)	3 507 (6,6)
Anti-inflammatoires stéroïdiens**	956 (5,3)	831 (5,7)	730 (5,7)	147 (5,6)	240 (5,7)	21 (3,8)	2 925 (5,5)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	1 652 (9,1)	1 391 (9,5)	1 117 (8,8)	248 (9,4)	381 (9,0)	54 (9,8)	4 843 (9,2)
Antidépresseurs	1 785 (9,8)	1 337 (9,2)	1 219 (9,6)	274 (10,4)	387 (9,2)	61 (11,1)	5 063 (9,6)
Inhibiteurs pompe à protons	6 787 (37,3)	5 402 (37,1)	4 764 (37,4)	1 009 (38,3)	1 622 (38,5)	216 (39,2)	19 800 (37,4)
Après la pose de stent							
Bithérapie antiagrégante plaquettaire †	16 877 (92,8)	13 526 (92,8)	11 591 (91,1)	2 445 (92,8)	3 874 (91,9)	507 (92,0)	48 820 (92,3)
Antihypertenseurs §	14 551 (80,0)	11 473 (78,7)	10 120 (79,5)	2 055 (78,0)	3 331 (79,0)	426 (77,3)	41 956 (79,3)
Bêta-bloquants §	13 251 (72,8)	10 558 (72,4)	9 205 (72,3)	1 835 (69,7)	2 955 (70,1)	369 (67,0)	38 173 (72,2)
Hypolipémiant§	15 826 (87,0)	12 593 (86,4)	10 968 (86,2)	2 251 (85,5)	3 678 (87,2)	478 (86,8)	45 794 (86,6)
Anticoagulants oraux§	1 065 (5,9)	748 (5,1)	825 (6,5)	120 (4,6)	224 (5,3)	26 (4,7)	3 008 (5,7)
Anti-inflammatoires stéroïdiens**,‡	863 (4,7)	703 (4,8)	680 (5,3)	133 (5,0)	214 (5,1)	23 (4,2)	2 616 (4,9)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens‡	679 (3,7)	580 (4,0)	466 (3,7)	101 (3,8)	159 (3,8)	29 (5,3)	2 014 (3,8)
Antidépresseurs\$	2 347 (12,9)	1 756 (12,0)	1 629 (12,8)	328 (12,5)	530 (12,6)	73 (13,2)	6 663 (12,6)
Inhibiteurs pompe à protons§	9 732 (53,5)	7 717 (53,0)	6 791 (53,4)	1 309 (49,7)	2 171 (51,5)	283 (51,4)	28 003 (52,9)

*dans les 6 mois avant l'inclusion au moins une délivrance

†association des 2 classes d'antiagrégants plaquettaires : aspirine à faible dose et inhibiteurs de la P2 Y12 définie par le nombre de délivrance couvrant au moins deux tiers de la durée préconisée pour les stents actifs ou, le cas échéant, au moins deux tiers du temps de suivi en cas de temps de participation à l'étude inférieur 6 mois

§nombre de délivrance supérieure ou égale au deux tiers du temps de suivi

**à visée systémique

‡nombre de délivrance supérieure ou égale à un quart du temps de suivi

\$au moins une délivrance au cours du temps de suivi

4.2.5 Caractéristiques de l'établissement implanteur

La principale différence entre gammes de stents concernait le secteur de l'établissement de pose, avec une implantation dans le secteur public pour 60% des porteurs de XIENCE, PROMUS, RESOLUTE et BIOMATRIX *versus* 37% des porteurs de NOBORI et 23% d'ORSIRO.

L'implantation dans un établissement à fort volume d'activité (≥ 600 angioplasties en 2014) concernait 87% des sujets recevant PROMUS, NOBORI, BIOMATRIX ou ORSIRO *versus* 83% recevant RESOLUTE *versus* 77% recevant XIENCE.

Il existait des différences régionales entre les gammes. Environ 25% des stents RESOLUTE, NOBORI et BIOMATRIX ont été implantés en région Ile de France. 33% des implantations d'ORSIRO étaient réalisées en Alsace et Languedoc ; 33% des implantations de XIENCE et 44% de PROMUS se répartissaient entre Ile de France et PACA. ([Tableau 5](#))

Tableau 5 : Caractéristiques de l'établissement implanteur chez les porteurs de stents actifs

		XIENCE N=18 190	PROMUS N=14 573	RESOLUTE N=12 727	NOBORI N=2 634	BIOMATRIX N=4 216	ORSIRO N = 551	Total N=52 891
Secteur d'activité	Prive*	6 925 (38,1)	6 162 (42,3)	4 896 (38,5)	1 659 (63,0)	1 449 (34,4)	422 (76,6)	21 513 (40,7)
	Public†	11 265 (61,9)	8 411 (57,7)	7 831 (61,5)	975 (37,0)	2 767 (65,6)	129 (23,4)	31 378 (59,3)
Volume d'activité (nombre angioplasties\$ /an)	moins de 600	4 261 (23,4)	1 972 (13,5)	2 131 (16,7)	320 (12,1)	559 (13,3)	65 (11,8)	9 308 (17,6)
	600 ou plus	13 929 (76,6)	12 601 (86,5)	10 596 (83,3)	2 314 (87,9)	3 657 (86,7)	486 (88,2)	43 583 (82,4)
Région de l'établissement								
	Alsace	888 (4,9)	495 (3,4)	135 (1,1)	177 (6,7)	374 (8,9)	104 (18,9)	2 173 (4,1)
	Aquitaine	1 114 (6,1)	711 (4,9)	444 (3,5)	210 (8,0)	368 (8,7)	47 (8,5)	2 894 (5,5)
	Auvergne	359 (2,0)	179 (1,2)	191 (1,5)	6 (0,2)	86 (2,0)	0 (0,0)	821 (1,6)
	Basse-Normandie	251 (1,4)	143 (1,0)	498 (3,9)	175 (6,6)	86 (2,0)	0 (0,0)	1 153 (2,2)
	Bourgogne	550 (3,0)	303 (2,1)	321 (2,5)	42 (1,6)	120 (2,8)	0 (0,0)	1 336 (2,5)
	Bretagne	736 (4,0)	344 (2,4)	279 (2,2)	105 (4,0)	170 (4,0)	9 (1,6)	1 643 (3,1)
	Centre	912 (5,0)	453 (3,1)	381 (3,0)	51 (1,9)	171 (4,1)	27 (4,9)	1 995 (3,8)
	Champagne-Ardenne	234 (1,3)	175 (1,2)	139 (1,1)	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	550 (1,0)
	Corse	119 (0,7)	184 (1,3)	89 (0,7)	18 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	410 (0,8)
	Dom-tom	267 (1,5)	284 (1,9)	143 (1,1)	0 (0,0)	7 (0,2)	0 (0,0)	701 (1,3)
	Franche-Comté	337 (1,9)	110 (0,8)	30 (0,2)	31 (1,2)	103 (2,4)	8 (1,5)	619 (1,2)
	Haute-Normandie	500 (2,7)	223 (1,5)	275 (2,2)	93 (3,5)	60 (1,4)	20 (3,6)	1 171 (2,2)
	Ile de France	2 280 (12,5)	2 934 (20,1)	3 077 (24,2)	623 (23,7)	1 027 (24,4)	34 (6,2)	9 975 (18,9)
	Languedoc-Roussillon	511 (2,8)	1 015 (7,0)	641 (5,0)	164 (6,2)	256 (6,1)	77 (14,0)	2 664 (5,0)
	Limousin	96 (0,5)	266 (1,8)	0 (0,0)	36 (1,4)	99 (2,3)	0 (0,0)	497 (0,9)
	Loire	422 (2,3)	728 (5,0)	668 (5,2)	87 (3,3)	23 (0,5)	40 (7,3)	1 968 (3,7)
	Lorraine	514 (2,8)	368 (2,5)	509 (4,0)	87 (3,3)	123 (2,9)	35 (6,4)	1 636 (3,1)
	Midi-Pyrénées	1 127 (6,2)	647 (4,4)	923 (7,3)	262 (9,9)	179 (4,2)	13 (2,4)	3 151 (6,0)
	Nord	1 586 (8,7)	1 042 (7,2)	391 (3,1)	107 (4,1)	81 (1,9)	7 (1,3)	3 214 (6,1)
	Provence Alpes Côte d'Azur	2 111 (11,6)	2 212 (15,2)	1 960 (15,4)	196 (7,4)	399 (9,5)	36 (6,5)	6 914 (13,1)
	Picardie	802 (4,4)	104 (0,7)	164 (1,3)	123 (4,7)	10 (0,2)	14 (2,5)	1 217 (2,3)
	Poitou-Charentes	527 (2,9)	363 (2,5)	409 (3,2)	2 (0,1)	81 (1,9)	12 (2,2)	1 394 (2,6)
	Rhône-Alpes	1 947 (10,7)	1 290 (8,9)	1 060 (8,3)	37 (1,4)	393 (9,3)	68 (12,3)	4 795 (9,1)

*établissements encadrés par le système de dotation globale et établissements sans taux de conversion avant la mise en place de la tarification à l'activité

†établissements encadrés par des objectifs quantifiés nationaux avant la mise en place de la tarification à l'activité

\$pour des actes d'angioplasties avec ou sans implantation de stent réalisés en 2014

4.3 Risque de survenue des événements ischémiques et hémorragiques chez les porteurs de stents actifs

4.3.1 Analyse principale

4.3.1.1 Critère de jugement principal

A un an de suivi, le risque d'événements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou décès toutes causes était de l'ordre de 19 pour 100 PA. Pour la gamme RESOLUTE, le taux d'incidence était légèrement plus élevé (21 pour 100 PA) et pour ORSIRO, il était plus faible (15 pour 100 PA).

Après ajustement et prise en compte de l'effet centre, les risques d'événements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou décès toutes causes n'étaient pas différents à 1 an entre les porteurs des gammes PROMUS, RESOLUTE, NOBORI, BIOMATRIX et ORSIRO comparé aux sujets porteurs de la gamme XIENCE (PROMUS : HRa=0,99 [0,93-1,05], RESOLUTE : HRa=1,04 [0,98-1,10], NOBORI : HRa=0,92 [0,83-1,03], BIOMATRIX : HRa=0,97 [0,89-1,05], ORSIRO : HRa=0,85 [0,68-1,07]) ([Tableau 6](#)).

4.3.1.2 Autres critères

Pour les critères de l'étude autre que le critère principal, les risques étaient les suivants:

- Pour les événements ischémiques et/ou décès toutes causes : de l'ordre de 16 pour 100 PA ;
- Pour les événements ischémiques et/ou hémorragiques : de l'ordre de 16 pour 100 PA ;
- Pour les événements ischémiques : 12 pour 100 PA ;
- Pour les événements hémorragiques : de l'ordre de 4 pour 100 PA ;
- Pour les décès toutes causes : 4 pour 100 PA.

Il était retrouvé avec les autres critères que le critère principal, un taux d'incidence plus élevé pour la gamme RESOLUTE et plus faible pour la gamme ORSIRO (par exemple, les taux de décès toutes causes étaient de 5,5 pour 100 PA pour RESOLUTE et de 2,3 pour 100 PA pour ORSIRO). Le taux global de décès au cours du séjour de pose de stent était de 1,2% (617 décès, soit un quart des décès), avec une répartition comme suit selon les gammes: XIENCE 231 (1,27%); PROMUS 170 (1,17%); RESOLUTE 169 (1,33%); NOBORI 12 (0,46%); BIOMATRIX 32 (0,76%); ORSIRO 3 (0,54%). Ces résultats sont des taux bruts pour lesquels aucune interprétation n'est possible.

Après ajustement et prise en compte de l'effet centre: étaient comparables entre les gammes de stent :

- le risque d'événements ischémiques et/ou décès toutes causes
- le risque d'événements ischémiques et/ou hémorragiques
- le risque d'événements ischémiques, celui d'événements hémorragiques et de décès toutes causes à l'exception des gammes RESOLUTE et NOBORI.

Chez les sujets porteurs de la gamme RESOLUTE, les risques hémorragique et de décès toutes causes étaient légèrement plus élevés (mais à la limite de la significativité) comparé aux sujets porteurs de la gamme XIENCE (HRa 1.12 [1.00-1.26] et 1.13 [1.01-1.26], respectivement).

Chez les sujets porteurs de la gamme NOBORI, le risque de décès était légèrement plus faible (mais à la limite de la significativité) comparé aux sujets porteurs de la gamme XIENCE (HRa 0.78 [0,62-0,98]) ([Tableau 6](#)).

Tableau 6 : Risque de survenue d'évènements ischémiques ou hémorragiques ou de décès toutes causes selon la gamme de stents actifs

A 12 mois de suivi	Nbre sujets N=52 891	Nbre d'évènements	Taux d'incidence* (pour 100 personnes -années)	Hazard Ratios (intervalle de confiance à 95%)			
				Brut	p	Ajusté†	p
Evènements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou décès toutes causes (critère composite principal) (9 378 évènements)							
XIENCE	18190	3241	20.10	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	14573	2525	19.42	0,97 (0,91-1,02)	0.26	0,99 (0,93-1,05)	0.71
RESOLUTE	12727	2426	21.39	1,06 (1,00-1,12)	0.05	1,04 (0,98-1,10)	0.18
NOBORI	2634	409	17.09	0,88 (0,79-0,98)	0.02	0,92 (0,83-1,03)	0.13
BIOMATRIX	4216	699	18.36	0,91 (0,84-1,00)	0.04	0,97 (0,89-1,05)	0.43
ORSIRO	551	78	15.35	0,81 (0,64-1,01)	0.06	0,85 (0,68-1,07)	0.18
Evènements ischémiques et/ou décès toutes causes (8 035 évènements)							
XIENCE	18190	2787	16.99	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	14573	2184	16.57	0,97 (0,91-1,03)	0.34	1,00 (0,94-1,06)	0.88
RESOLUTE	12727	2072	17.92	1,05 (0,98-1,11)	0.15	1,03 (0,97-1,10)	0.32
NOBORI	2634	343	14.04	0,85 (0,76-0,96)	0.009	0,90 (0,80-1,02)	0.09
BIOMATRIX	4216	582	15.03	0,88 (0,80-0,97)	0.011	0,94 (0,86-1,04)	0.22
ORSIRO	551	67	13.10	0,81 (0,63-1,04)	0.098	0,87 (0,68-1,12)	0.29
Evènements ischémiques et/ou hémorragiques (7 650 évènements)							
XIENCE	18190	2632	16.32	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	14573	2076	15.97	0,98 (0,92-1,04)	0.46	0,98 (0,92-1,05)	0.61
RESOLUTE	12727	1925	17.08	1,03 (0,97-1,10)	0.35	1,02 (0,96-1,08)	0.58
NOBORI	2634	356	14.88	0,93 (0,83-1,05)	0.25	0,97 (0,87-1,09)	0.64
BIOMATRIX	4216	594	15.62	0,95 (0,86-1,04)	0.26	0,97 (0,88-1,07)	0.55
ORSIRO	551	67	13.10	0,82 (0,64-1,05)	0.12	0,84 (0,66-1,08)	0.17
Evènements ischémiques (6 064 évènements)							
XIENCE	18190	2097	12.78	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	14573	1675	12.71	0,98 (0,91-1,05)	0.57	0,99 (0,92-1,06)	0.77
RESOLUTE	12727	1502	13.12	1,00 (0,93-1,08)	0.95	1,00 (0,93-1,08)	0.97
NOBORI	2634	278	11.38	0,91 (0,80-1,04)	0.17	0,96 (0,84-1,09)	0.51
BIOMATRIX	4216	456	11.81	0,91 (0,81-1,01)	0.07	0,94 (0,84-1,04)	0.23
ORSIRO	551	56	10.87	0,86 (0,66-1,13)	0.28	0,89 (0,68-1,17)	0.40
Evènements hémorragiques (1 968 évènements)							
XIENCE	18190	650	3.76	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	14573	502	3.61	0,97 (0,86-1,10)	0.68	0,97 (0,86-1,09)	0.64
RESOLUTE	12727	538	4.38	1,19 (1,06-1,34)	0.01	1,12 (1,00-1,26)	0.05
NOBORI	2634	98	3.88	1,04 (0,84-1,29)	0.74	1,09 (0,88-1,36)	0.42
BIOMATRIX	4216	167	4.08	1,10 (0,92-1,31)	0.30	1,11 (0,94-1,32)	0.22
ORSIRO	551	13	2.39	0,66 (0,38-1,15)	0.14	0,66 (0,38-1,14)	0.14
Décès toutes causes (2 411 évènements)							
XIENCE	18190	835	4.75	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	14573	629	4.45	0,95 (0,85-1,06)	0.37	1,04 (0,93-1,17)	0.45
RESOLUTE	12727	698	5.48	1,19 (1,07-1,33)	0.02	1,13 (1,01-1,26)	0.03
NOBORI	2634	87	3.33	0,73 (0,58-0,91)	0.01	0,78 (0,62-0,98)	0.03
BIOMATRIX	4216	150	3.57	0,80 (0,67-0,96)	0.02	0,95 (0,79-1,14)	0.60
ORSIRO	551	12	2.29	0,54 (0,30-0,95)	0.03	0,63 (0,36-1,12)	0.12

*Taux standardisé sur la structure d'âge et de sexe des sujets porteurs de la gamme XIENCE

†Modèle de Cox avec fragilité sur l'établissement implanteur ajusté sur : les caractéristiques sociodémographiques et médicales et les traitements médicamenteux des individus à l'inclusion ; les caractéristiques du séjour de pose de stent et de la procédure d'angioplastie ; le secteur et le volume d'activité de l'établissement implanteur

4.3.2 Analyses complémentaires

4.3.2.1 Selon certaines caractéristiques lésionnelles

Pour le critère composite principal, les différences de risques entre PROMUS, RESOLUTE, NOBORI, BIOMATRIX et ORSIRO vs XIENCE étaient du même ordre de grandeur quel que soit le critère de gravité lésionnelle mesurable (1 vaisseau vs plusieurs vaisseaux traités, diamètre du stent ≤ 3 mm vs > 3 mm) (Tableau 7).

Tableau 7 : Risque de survenue d'évènements ischémiques, hémorragiques et/ou de décès toutes causes selon la gamme de stents actifs selon certaines caractéristiques lésionnelles

A 12 mois de suivi	Nbre sujets N=52 891	Nbre d'évènements	Taux d'incidence* (pour 100 personnes - années)	Hazard Ratios (intervalle de confiance 95%)	p	Ajusté†	p
Evènements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou décès toutes causes (critère composite principal)							
selon le nombre de vaisseaux atteints							
Sujets traités pour un seul vaisseau, 43 130 sujets (81,5%), 7 365 évènements							
XIENCE	14735	2520	19,20	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	11852	1987	18,76	0,98 (0,92-1,04)	0.53	1,00 (0,94-1,07)	0.96
RESOLUTE	10385	1915	20,67	1,07 (1,00-1,14)	0.05	1,05 (0,98-1,12)	0.14
NOBORI	2209	333	16,56	0,90 (0,80-1,01)	0.08	0,95 (0,84-1,07)	0.37
BIOMATRIX	3490	545	17,19	0,90 (0,82-0,99)	0.04	0,94 (0,86-1,04)	0.24
ORSIRO	459	65	15,64	0,85 (0,66-1,09)	0.19	0,90 (0,70-1,16)	0.42
Sujets traités pour plus d'un vaisseau, 9 761 sujets (18,5%), 2 013 évènements							
XIENCE	3455	721	24,00	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	2721	538	22,35	0,93 (0,83-1,05)	0.25	0,96 (0,85-1,08)	0.47
RESOLUTE	2342	511	24,76	1,05 (0,93-1,18)	0.42	1,02 (0,91-1,15)	0.70
NOBORI	425	76	20,27	0,82 (0,65-1,05)	0.12	0,87 (0,68-1,10)	0.24
BIOMATRIX	726	154	24,68	0,99 (0,83-1,19)	0.93	1,10 (0,92-1,32)	0.28
ORSIRO	92	13	15,70	0,65 (0,37-1,13)	0.12	0,73 (0,42-1,27)	0.27
selon le diamètre de stent implanté							
Sujets recevant au moins un stent jusqu'à 3 mm de diamètre, 29 253 sujets (55,3%), 5 409 évènements							
XIENCE	9 556	1 844	20,96	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	8 212	1 499	20,58	0,98 (0,91-1,05)	0.58	1,00 (0,93-1,07)	0.91
RESOLUTE	7 067	1 411	22,61	1,07 (0,99-1,15)	0.09	1,04 (0,97-1,12)	0.28
NOBORI	1 416	224	17,76	0,85 (0,74-0,99)	0.03	0,92 (0,80-1,07)	0.27
BIOMATRIX	2 284	382	18,60	0,89 (0,79-1,00)	0.04	0,93 (0,83-1,05)	0.23
ORSIRO	318	49	17,06	0,85 (0,64-1,13)	0.27	0,88 (0,66-1,18)	0.40
Sujets recevant uniquement des stents de plus de 3 mm de diamètre, 23 638 sujets (44,7%), 3 969 évènements							
XIENCE	8 234	1 397	19,06	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	6 361	1 026	18,00	0,95 (0,87-1,03)	0.21	0,98 (0,90-1,07)	0.63
RESOLUTE	5 660	1 015	19,92	1,06 (0,97-1,15)	0.19	1,05 (0,97-1,15)	0.25
NOBORI	1 218	185	16,22	0,89 (0,76-1,04)	0.14	0,92 (0,80-1,07)	0.28
BIOMATRIX	1 932	317	18,12	0,95 (0,84-1,08)	0.43	1,01 (0,89-1,15)	0.90
ORSIRO	233	29	12,93	0,73 (0,50-1,06)	0.09	0,84 (0,58-1,22)	0.36

*Taux standardisé sur la structure d'âge et de sexe des sujets porteurs de la gamme XIENCE

†Modèle de Cox avec fragilité sur l'établissement implantateur ajusté sur : les caractéristiques sociodémographiques et médicales et les traitements médicamenteux des individus à l'inclusion ; les caractéristiques du séjour de pose de stent et de la procédure d'angioplastie hors nombre de vaisseaux traités ou diamètre de stent ; le secteur et le volume d'activité de l'établissement implantateur

4.3.2.2 Selon le risque hémorragique ou thrombotique

Par rapport à l'analyse principale, les résultats concernant le critère principal restaient inchangés quand l'analyse était restreinte aux sujets avec un score HAS-BLED modifié ≥ 3 , aux sujets exposés à un anticoagulant oral à l'inclusion, aux sujets atteints de cancer actif ainsi que chez les sujets recevant un stent hors contexte aigu (cad en dehors d'un SCA, d'un choc cardiogénique ou d'un arrêt cardiaque). Chez les sujets avec un score HAS-BLED modifié ≥ 3 et chez ceux implantés hors contexte aigu, le risque était à la limite de la significativité malgré qu'il reste faible pour la gamme RESOLUTE comparé à XIENCE (HRa 1.08 [1.00-1.16] et 1.09 [1.00-1.17] respectivement). (Tableau 8)

Tableau 8 : Risque de survenue d'évènements ischémiques, hémorragiques et/ou de décès toutes causes selon la gamme de stents actifs chez certains sous-groupes à risque hémorragique ou thrombotique

A 12 mois de suivi	Nbre sujets	Nbre d'évènements	Taux d'incidence* (pour 100 personnes -années)	Hazard Ratios (intervalle de confiance à 95%)			
				Brut	p	Ajusté†	p
Evènements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou décès toutes causes (critère composite principal)							
Sujets avec un score de risque hémorragique élevé (HAS-BLED≥3), 22 329 sujets, 4 929 évènements							
XIENCE	7471	1660	25,74	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	6112	1310	24,70	0,97 (0,90-1,05)	0.44	1,01 (0,93-1,09)	0.84
RESOLUTE	5574	1321	27,72	1,09 (1,01-1,17)	0.04	1,08 (1,00-1,16)	0.06
NOBORI	1152	240	24,02	0,95 (0,83-1,10)	0.49	1,01 (0,88-1,16)	0.90
BIOMATRIX	1774	358	23,14	0,89 (0,79-1,00)	0.05	0,96 (0,86-1,08)	0.53
ORSIRO	246	40	18,17	0,75 (0,54-1,03)	0.07	0,79 (0,57-1,08)	0.14
Sujets sous anticoagulants à l'inclusion, 3 507 sujets, 945 évènements							
XIENCE	1 183	320	32,41	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	883	216	28,64	0,88 (0,73-1,05)	0.16	0,92 (0,77-1,11)	0.39
RESOLUTE	1 002	300	37,03	1,16 (0,99-1,37)	0.07	1,16 (0,98-1,36)	0.09
NOBORI	141	28	23,37	0,68 (0,46-1,01)	0.06	0,72 (0,48-1,07)	0.10
BIOMATRIX	257	73	33,33	1,02 (0,78-1,32)	0.90	1,06 (0,81-1,38)	0.68
ORSIRO	41	8	24,29	0,71 (0,35-1,44)	0.34	0,82 (0,40-1,67)	0.58
Sujets atteint d'un cancer actif, 5 134 sujets, 1 164 évènements							
XIENCE	1740	389	25,89	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	1371	308	26,52	1,02 (0,88-1,20)	0.77	1,11 (0,95-1,30)	0.19
RESOLUTE	1291	309	28,08	1,13 (0,96-1,32)	0.13	1,11 (0,95-1,30)	0.20
NOBORI	256	64	29,93	1,13 (0,86-1,48)	0.39	1,22 (0,92-1,60)	0.16
BIOMATRIX	408	81	22,71	0,88 (0,69-1,12)	0.30	0,96 (0,75-1,23)	0.73
ORSIRO	68	13	19,24	0,89 (0,51-1,56)	0.69	0,97 (0,55-1,71)	0.92
Sujets recevant un stent hors contexte aigu (en dehors d'un SCA, d'un arrêt cardiaque ou d'un choc cardiogénique), 30 932 sujets, 5 004 évènements							
XIENCE	10246	1608	17,26	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	8599	1380	17,65	1,02 (0,94-1,10)	0.63	1,01 (0,94-1,09)	0.75
RESOLUTE	7322	1279	19,25	1,12 (1,03-1,21)	0.01	1,09 (1,00-1,17)	0.04
NOBORI	1730	259	16,29	0,96 (0,84-1,10)	0.58	1,00 (0,88-1,15)	0.97
BIOMATRIX	2663	419	17,32	0,98 (0,87-1,09)	0.70	1,01 (0,90-1,12)	0.93
ORSIRO	372	59	17,61	1,04 (0,80-1,35)	0.79	1,05 (0,81-1,37)	0.72

Score HAS BLED modifié coté de 0 à 9 par ordre croissant de risque: hypertension (score 1), fonction rénale et/ou hépatique altérée (score 1 à 2), antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique (score 1), antécédent hémorragique (score 1), INR non contrôlée (score 1), âge >65 ans (score 1), consommations concomitantes d'alcool et de médicaments antiagrégants plaquettaires ou antiinflammatoires non stéroïdiens (score de 1 à 2)

*Taux standardisé sur la structure d'âge et de sexe des sujets porteurs de la gamme XIENCE

†Modèle de Cox avec fragilité sur l'établissement implanteur de stent ajusté sur : les caractéristiques sociodémographiques et médicales et les traitements médicamenteux des individus à l'inclusion ; les caractéristiques du séjour de pose de stent et de la procédure d'angioplastie; le secteur et le volume d'activité de l'établissement implanteur

4.3.2.1 Exploration de la robustesse des résultats

Par rapport à l'analyse principale, les résultats restaient inchangés quand un ajustement supplémentaire était réalisé sur les traitements médicamenteux délivrés au cours du suivi, quand le modèle utilisé était un modèle de Cox avec score de propension (HR pondéré) ou quand il s'agissait d'une régression logistique multiniveau (OR ajusté sur les caractéristiques à l'inclusion). Dans le modèle de Cox avec score de propension, le risque du critère de jugement principal était à la limite de la significativité malgré qu'il reste faible chez les porteurs de la gamme RESOLUTE *versus* XIENCE (HRA = 1.06 [1.00-1.11]) (Tableau 9).

Tableau 9 : Risque de survenue d'évènements ischémiques, hémorragiques et/ou de décès toutes causes selon la gamme de stents actifs : modèles statistiques complémentaires à l'analyse principale

A 12 mois de suivi	Nbre sujets N=52 891	Nbre d'évènements	Taux d'incidence* (pour 100 personnes - années)	Hazard Ratios (intervalle de confiance à 95%) selon modèle de Cox						Odds Ratios (intervalle de confiance à 95%) selon le modèle de régression logistique			
				Multiniveau brut	p	Multiniveau avec ajustement supplémentaire sur les traitements médicamenteux délivrés au cours du suivi†	p	Pondéré sur score de propensions‡	p	Multiniveau brut	p	Multiniveau ajusté**	p
Evènements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou décès toutes causes (critère composite principal) (9 378 évènements)													
XIENCE	18190	3241	20.10	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PROMUS	14573	2525	19.42	0,97 (0,91-1,02)	0,26	0,99 (0,94-1,05)	0,76	0,98 [0,93-1,04]	0,53	0,97 (0,91-1,03)	0,30	0,98 (0,92-1,06)	0,60
RESOLUTE	12727	2426	21.39	1,06 (1,00-1,12)	0,05	1,04 (0,99-1,10)	0,14	1,06 [1,00-1,11]	0,05	1,06 (1,00-1,13)	0,06	1,04 (0,97-1,11)	0,29
NOBORI	2634	409	17.09	0,88 (0,79-0,98)	0,02	0,92 (0,83-1,03)	0,13	0,87 [0,79-0,97]	0,01	0,87 (0,77-0,98)	0,02	0,93 (0,82-1,05)	0,23
BIOMATRIX	4216	699	18.36	0,91 (0,84-1,00)	0,04	0,97 (0,89-1,05)	0,44	0,98 [0,90-1,06]	0,62	0,91 (0,83-1,00)	0,05	0,96 (0,87-1,06)	0,38
ORSIRO	551	78	15.35	0,81 (0,64-1,01)	0,06	0,86 (0,69-1,08)	0,20	0,87 [0,69-1,09]	0,22	0,79 (0,61-1,00)	0,06	0,83 (0,64-1,07)	0,15

*Taux standardisé sur la structure d'âge et de sexe des sujets porteurs de la gamme XIENCE

†Modèle de Cox multiniveau avec fragilité sur l'établissement implanteur ajusté sur : les caractéristiques sociodémographiques et médicales et les traitements médicamenteux des individus à l'inclusion ; les caractéristiques du séjour de pose de stent et de la procédure d'angioplastie; le secteur et le volume d'activité de l'établissement implanteur ainsi que les traitements médicamenteux délivrés au cours du suivi

‡Modèle de Cox pondéré sur un score de propension selon la méthode IPTW ajusté sur les variables suivantes car non prises en compte dans la construction du score : durée du séjour, indicateurs d'AVC ischémique et d'hémorragie à l'inclusion, volume d'activité de l'établissement implanteur.

**Modèle de régression logistique multiniveau (2 niveaux sur l'établissement implanteur et sur le patient) les caractéristiques sociodémographiques et médicales et les traitements médicamenteux des individus à l'inclusion ; les caractéristiques du séjour de pose de stent et de la procédure d'angioplastie; le secteur et le volume d'activité de l'établissement implanteur

4.4 Description des sujets porteurs de stents nus/non actifs

4.4.1 Caractéristiques socio-démographiques

Les porteurs de stents nus/non actifs étaient pour 71% des hommes, 6 % étaient bénéficiaires de la CMUc.

L'âge moyen était de 70±13 ans, environ 30% avaient plus de 80 ans.

Les caractéristiques sociodémographiques et socio-économiques ne différaient pas selon la gamme de stents (Tableau 10).

Tableau 10 : Caractéristiques sociodémographiques des porteurs de stents nus/non actifs

		NUS N=10 489	TITAN N=3 815	ENERGY N=4 723	Total N=19 027
Sexe					
	Hommes	7 451 (71,0)	2 716 (71,2)	3 325 (70,4)	13 492 (70,9)
	Femmes	3 038 (29,0)	1 099 (28,8)	1 398 (29,6)	5 535 (29,1)
Age					
	m±et [Q1-Q3]	70,56±13,10 [61-81]	69,03±13,79 [59-80]	70,36±13,30 [61-81]	70,20±13,30 [61-81]
	<60	2 244 (21,4)	1 010 (26,5)	1 034 (21,9)	4 288 (22,5)
	[60-69[	2 522 (24,0)	903 (23,7)	1 106 (23,4)	4 531 (23,8)
	[70-79[	2 526 (24,1)	846 (22,2)	1 126 (23,8)	4 498 (23,6)
	≥80	3 197 (30,5)	1 056 (27,7)	1 457 (30,8)	5 710 (30,0)
Indicateurs de précarité sociale					
Indice de désavantage social					
	Quintile 1	1 983 (18,9)	591 (15,5)	634 (13,4)	3 208 (16,9)
	Quintile 2	1 879 (17,9)	758 (19,9)	900 (19,1)	3 537 (18,6)
	Quintile 3	2 093 (20,0)	807 (21,2)	976 (20,7)	3 876 (20,4)
	Quintile 4	2 194 (20,9)	825 (21,6)	1 043 (22,1)	4 062 (21,3)
	Quintile 5	2 279 (21,7)	799 (20,9)	1 139 (24,1)	4 217 (22,2)
	DOM et données manquantes	1 983 (18,9)	591 (15,5)	634 (13,4)	3 208 (16,9)
CMUc					
		617 (5,9)	254 (6,7)	288 (6,1)	1 159 (6,1)

CMuc : Couverture Maladie universelle complémentaire

DOM : départements d'Outre-mer

m± et [Q1-Q3]: moyenne ± écart-type [1^{ier} quartile - 3^{ième} quartile]

4.4.2 Caractéristiques au cours du séjour d'inclusion

L'implantation de stent nu/non actif était réalisée dans un contexte aigu chez 64% des sujets (60% avec un SCA, 11,2% avec un angor instable et 6% avec un arrêt cardiaque ou un choc cardiogénique).

La durée moyenne d'hospitalisation pour pose de stent était de 6 jours ; elle était inférieure à 1 semaine pour 80% de la population.

L'implantation de stent concernait une seule artère coronaire chez 89% des sujets (avec un seul stent implanté chez 70%).

Au total, 45% des sujets présentaient un risque hémorragique élevé (score HAS-BLED modifié ≥ 3).

Enfin, un AVC ischémique ou une hémorragie étaient renseignés au cours du séjour de pose chez 0,6% et 6,6% des sujets respectivement.

Ces caractéristiques ne différaient pas selon la gamme de stents (Tableau 11).

Tableau 11: Caractéristiques au cours du séjour d'inclusion chez les porteurs de stents nus/non actifs

	NUS N=10 489	TITAN N=3 815	ENERGY N=4 723	Total N=19 027
Présentation clinique				
Choc cardiogénique/Arrêt cardiaque	635 (6,0)	231 (6,1)	294 (6,2)	1 160 (6,1)
Syndrome Coronaire Aigu	4 812 (45,9)	1 934 (50,7)	2 228 (47,2)	8 974 (47,2)
Angor instable	1 278 (12,2)	428 (11,2)	434 (9,2)	2 140 (11,2)
Coronaropathie stable	3 553 (33,9)	1 146 (30,0)	1 669 (35,3)	6 368 (33,5)
Autres	211 (2,0)	76 (2,0)	98 (2,1)	385 (2,0)
Durée du séjour (jours)				
m $\pm$ et [Q1-Q3]	5,53 $\pm$ 7,07[2-6]	5,48 $\pm$ 6,35 [2-6]	5,78 $\pm$ 7,57 [2-7]	5,58 $\pm$ 7,06 [2-6]
1-3	5 363 (51,1)	1 820 (47,7)	2 338 (49,5)	9 521 (50,0)
4-7	3 159 (30,1)	1 277 (33,5)	1 420 (30,1)	5 856 (30,8)
> 7	1 967 (18,8)	718 (18,8)	965 (20,4)	3 650 (19,2)
Un seul vaisseau traité	9 217 (87,9)	3 424 (89,8)	4 221 (89,4)	16 862 (88,6)
Un seul stent implanté	9 719 (92,7)	3 571 (93,6)	4 237 (89,7)	17 527 (92,1)
Indicateur d'AVC ischémique à l'inclusion	80 (0,8)	41 (1,1)	38 (0,8)	159 (0,8)
Indicateur d'hémorragie à l'inclusion	686 (6,5)	242 (6,3)	334 (7,1)	1 262 (6,6)
Score de risque hémorragique				
0	1 143 (10,9)	533 (14,0)	519 (11,0)	2 195 (11,5)
1	1 693 (16,1)	699 (18,3)	741 (15,7)	3 133 (16,5)
2	2 814 (26,8)	1 037 (27,2)	1 284 (27,2)	5 135 (27,0)
3 à 5	4 799 (45,8)	1 531 (40,1)	2 161 (45,8)	8 491 (44,6)
6 à 9	40 (0,4)	15 (0,4)	18 (0,4)	73 (0,4)

Score de risque hémorragique HAS-BLED modifié : coté de 0 à 9 par ordre croissant de risque: hypertension (score 1), fonction rénale et/ou hépatique altérée (score de 1 à 2), antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique (score 1), antécédent hémorragique (score 1), INR non contrôlée (score 1), âge $\geq$ 65 ans (score 1), consommations concomitantes d'alcool et de médicaments antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, antiinflammatoires non stéroïdiens (score de 1 à 2).

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

m $\pm$ et [Q1-Q3]: moyenne $\pm$ écart-type [1^{er} quartile -3^{ème} quartile]

4.4.3 Antécédents, co-morbidités et facteurs de risque cardiovasculaires

Aucun antécédent de maladie coronaire n'a été retrouvé pour environ 60% de la population et la notion d'insuffisance cardiaque était renseignée chez 25% des porteurs de stents nus/non actifs.

La proportion des autres antécédents ou comorbidités était la suivante :

- antécédent de revascularisation par angioplastie 13%,
- artériopathie périphérique 14%,
- hémorragies majeurs 15%,
- cancer actif 15%,
- insuffisance rénale 10%,
- accident vasculaire cérébral ischémique 6%,
- maladies hépatiques 5% dont insuffisance hépatique 1%,
- démence 3%.

En termes de facteurs de risque cardiovasculaire, une hypertension artérielle était retrouvée chez 76% des sujets implantés, un diabète chez 22%, une dyslipidémie chez 63%. Par ailleurs, un indicateur de tabagisme/BPCO était renseigné pour 37% des sujets, d'obésité chez 21% et d'éthylisme chronique chez 7%

Concernant l'ensemble de ces caractéristiques, il n'y avait pas de différence entre les gammes de stents nus/non actif (Tableau 12).

Tableau 12 : Antécédents, comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaire des porteurs de stents nus/non actifs

	NUS N=10 489	TITAN N=3 815	ENERGY N=4 723	Total N=19 027
Antécédents /comorbidités				
Maladie coronaire	4 277 (40,8)	1 336 (35,0)	1 908 (40,4)	7 521 (39,5)
Revascularisation				
Pontage	42 (0,4)	7 (0,2)	19 (0,4)	68 (0,4)
Angioplastie	1 329 (12,7)	431 (11,3)	620 (13,1)	2 380 (12,5)
Insuffisance cardiaque	2 645 (25,2)	849 (22,3)	1 285 (27,2)	4 799 (25,1)
Artériopathie périphérique	1 514 (14,4)	481 (12,6)	681 (14,4)	2 676 (14,1)
AVC ischémique	618 (5,9)	209 (5,5)	284 (6,0)	1 111 (5,8)
Hémorragies majeures	1 534 (14,6)	539 (14,1)	717 (15,2)	2 790 (14,7)
Cancer actif	1 587 (15,1)	578 (15,2)	690 (14,6)	2 855 (15,0)
Maladies hépatiques	565 (5,4)	168 (4,4)	218 (4,6)	951 (5,0)
Insuffisance rénale	1 049 (10,0)	342 (9,0)	546 (11,6)	1 937 (10,2)
Insuffisance hépatique	103 (1,0)	26 (0,7)	38 (0,8)	167 (0,9)
Démence	335 (3,2)	109 (2,9)	168 (3,6)	612 (3,2)
Facteurs de risque cardiovasculaire				
Hypertension artérielle	7 995 (76,2)	2 760 (72,3)	3 639 (77,0)	14 394 (75,7)
Diabète	2 376 (22,7)	764 (20,0)	1 072 (22,7)	4 212 (22,1)
Dyslipidémie	6 732 (64,2)	2 268 (59,4)	3 003 (63,6)	12 003 (63,1)
Indicateur d'obésité	2 123 (20,2)	758 (19,9)	1 022 (21,6)	3 903 (20,5)
Indicateur de tabagisme/BPCO	3 830 (36,5)	1 441 (37,8)	1 730 (36,6)	7 001 (36,8)
Indicateur d'éthylisme chronique	762 (7,3)	271 (7,1)	324 (6,9)	1 357 (7,1)

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

4.4.4 Traitements médicamenteux

Après implantation de stent, 83% des sujets ont reçu une bithérapie antiagrégante plaquettaire (dont la durée est définie au paragraphe 3.5.2). Par ailleurs, les traitements recommandés en cas d'insuffisance coronarienne étaient retrouvés avec 73% des sujets sous bêtabloquants, 82% sous antihypertenseurs et 83% sous hypolipémiants.

On retrouvait également la prise d'IPP chez 52% des sujets, d'antidépresseurs chez 14% et de médicaments à risque hémorragique comme les anticoagulants oraux, AIS à visée systémique et AINS chez respectivement 15%, 6% et 3% des sujets.

A l'inclusion, 43% des sujets utilisaient déjà un antiagrégant plaquettaire, 36% un IPP, 11% un antidépresseur. Concernant les médicaments à risque hémorragique, un anti-coagulant, un AIS à visée systémique ou un AINS étaient utilisés respectivement par 16%, 7% et 8% des sujets.

Ces caractéristiques ne différaient pas selon les gammes de stents (Tableau 13).

Tableau 13 : Traitements médicamenteux chez les porteurs de stents nus/non actifs

/	NUS N=10 489	TITAN N=3 815	ENERGY N=4 723	Total N=19 027
Avant la pose de stent *				
Antiagrégant plaquettaire	4 673 (44,6)	1 465 (38,4)	2 023 (42,8)	8 161 (42,9)
Anticoagulants oraux	1 621 (15,5)	572 (15,0)	902 (19,1)	3 095 (16,3)
Anti-inflammatoires stéroïdiens**	737 (7,0)	232 (6,1)	329 (7,0)	1 298 (6,8)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	852 (8,1)	363 (9,5)	441 (9,3)	1 656 (8,7)
Antidépresseurs	1 193 (11,4)	405 (10,6)	523 (11,1)	2 121 (11,1)
Inhibiteurs pompe à protons	3 765 (35,9)	1 308 (34,3)	1 704 (36,1)	6 777 (35,6)
Après la pose de stent				
Bithérapie antiagrégante plaquettaire †	8 657 (82,5)	3 248 (85,1)	3 870 (81,9)	15 775 (82,9)
Antihypertenseurs §	8 450 (80,6)	3 140 (82,3)	3 940 (83,4)	15 530 (81,6)
Bêtabloquants §	7 699 (73,4)	2 788 (73,1)	3 403 (72,1)	13 890 (73,0)
Hypolipémiants§	8 658 (82,5)	3 166 (83,0)	3 938 (83,4)	15 762 (82,8)
Anticoagulants oraux§	1 483 (14,1)	519 (13,6)	786 (16,6)	2 788 (14,7)
Anti-inflammatoires stéroïdiens**,‡	649 (6,2)	203 (5,3)	265 (5,6)	1 117 (5,9)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens‡	304 (2,9)	119 (3,1)	136 (2,9)	559 (2,9)
Antidépresseurs\$	1 484 (14,1)	528 (13,8)	675 (14,3)	2 687 (14,1)
Inhibiteurs pompe à protons§	5 450 (52,0)	1 955 (51,2)	2 447 (51,8)	9 852 (51,8)

*dans les 6 mois avant l'inclusion au moins une délivrance

†association les 2 classes d'antiagrégants plaquettaires aspirine à faible dose et inhibiteurs de la P2 Y12 définie par le nombre de délivrance couvrant au moins deux tiers de la durée préconisée pour les stents nus/non actifs ou, le cas échéant, au moins deux tiers du temps de suivi en cas de temps de participation à l'étude inférieur 3 mois

§nombre de délivrance supérieure ou égale au deux tiers du temps de suivi

**à visée systémique

‡nombre de délivrance supérieure ou égale à un quart du temps de suivi

\$au moins une délivrance au cours du temps de suivi

4.4.5 Caractéristiques de l'établissement implanteur

La principale différence entre gammes de stents concernait le secteur de l'établissement implanteur, avec une implantation dans le secteur public pour 70% des porteurs de ENERGY, *versus* 63% des porteurs de TITAN *versus* 60% de stents nus.

L'implantation dans un établissement à fort volume d'activité (≥600 angioplasties en 2014) concernait 81% des sujets recevant ENERGY ou des stents nus *versus* 77% recevant TITAN.

Bien que 50% de la pose des stents non actifs étaient concentrées dans les régions Alsace, Ile de France, Loire, Lorraine, PACA et Rhône-Alpes, environ 25% des stents nus ont été implantés en régions Ile de France et Lorraine.

Il existait des différences régionales entre les gammes de stents non actifs. Environ 24% des implantations de TITAN étaient réalisées en Ile de France et PACA et 22% des implantations d'ENERGY se répartissaient entre Ile de France et Rhône-Alpes. (Tableau 14)

Tableau 14 : Caractéristiques de l'établissement implanteur chez les porteurs de stents nus/non actifs

	NUS N=10 489	TITAN N=3 815	ENERGY N=4 723	Total N=19 027
Secteur d'activité				
Prive*	4 263 (40,6)	1 405 (36,8)	1 464 (31,0)	7 132 (37,5)
Public†	6 226 (59,4)	2 410 (63,2)	3 259 (69,0)	11 895 (62,5)
Volume d'activité (nombre angioplasties\$/an)				
moins de 600	1 794 (17,1)	874 (22,9)	910 (19,3)	3 578 (18,8)
600 ou plus	8 695 (82,9)	2 941 (77,1)	3 813 (80,7)	15 449 (81,2)
Région de l'établissement				
Alsace	240 (2,3)	200 (5,2)	436 (9,2)	876 (4,6)
Aquitaine	444 (4,2)	315 (8,3)	182 (3,9)	941 (4,9)
Auvergne	246 (2,3)	68 (1,8)	113 (2,4)	427 (2,2)
Basse-Normandie	204 (1,9)	76 (2,0)	82 (1,7)	362 (1,9)
Bourgogne	292 (2,8)	153 (4,0)	208 (4,4)	653 (3,4)
Bretagne	872 (8,3)	48 (1,3)	52 (1,1)	972 (5,1)
Centre	434 (4,1)	112 (2,9)	135 (2,9)	681 (3,6)
Champagne-Ardenne	357 (3,4)	7 (0,2)	150 (3,2)	514 (2,7)
Corse	42 (0,4)	0 (0,0)	54 (1,1)	96 (0,5)
DOM-TOM	58 (0,6)	40 (1,0)	27 (0,6)	125 (0,7)
Franche-Comté	218 (2,1)	0 (0,0)	159 (3,4)	377 (2,0)
Haute-Normandie	512 (4,9)	54 (1,4)	67 (1,4)	633 (3,3)
Ile de France	1 959 (18,7)	456 (12,0)	483 (10,2)	2 898 (15,2)
Languedoc-Roussillon	321 (3,1)	46 (1,2)	242 (5,1)	609 (3,2)
Limousin	143 (1,4)	42 (1,1)	21 (0,4)	206 (1,1)
Loire	363 (3,5)	424 (11,1)	370 (7,8)	1 157 (6,1)
Lorraine	964 (9,2)	225 (5,9)	268 (5,7)	1 457 (7,7)
Midi-Pyrénées	455 (4,3)	210 (5,5)	217 (4,6)	882 (4,6)
Nord	375 (3,6)	349 (9,1)	322 (6,8)	1 046 (5,5)
Provence Alpes Côte d'Azur	939 (9,0)	469 (12,3)	252 (5,3)	1 660 (8,7)
Picardie	225 (2,1)	79 (2,1)	121 (2,6)	425 (2,2)
Poitou-Charentes	128 (1,2)	146 (3,8)	186 (3,9)	460 (2,4)
Rhône-Alpes	698 (6,7)	296 (7,8)	576 (12,2)	1 570 (8,3)

*établissements encadrés par le système de dotation globale et établissements sans taux de conversion avant la mise en place de la tarification à l'activité

†établissements encadrés par des objectifs quantifiés nationaux avant la mise en place de la tarification à l'activité

\$pour des actes d'angioplasties avec ou sans implantation de stent réalisés en 2014

4.5 Risque de survenue des événements ischémiques et hémorragiques chez les porteurs de stents nus/non actifs

4.5.1 Analyse principale

4.5.1.1 Critère de jugement principal

A un an de suivi, le risque d'événements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou décès toutes causes était de l'ordre de 34 pour 100 PA.

Après ajustement et prise en compte de l'effet centre, les risques d'événements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou décès toutes causes n'étaient pas différents entre TITAN et ENERGY comparé aux stents nus à 1 an (TITAN HRa= 0.97 [0,89-1,04]; ENERGY : HRa= 1,03 [0,96-1,11]). (Tableau 15)

4.5.1.2 Autres critères

Pour les critères de l'étude autre que le critère principal, les risques étaient les suivants :

- pour les événements ischémiques et/ou décès toutes causes : de l'ordre de 28 pour 100 PA ;
- pour les événements ischémiques et/ou hémorragiques : de l'ordre de 23 pour 100 PA ;
- pour les événements ischémiques : 16 pour 100 PA ;
- pour les événements hémorragiques : 7 pour 100 PA ;
- décès toutes causes : de l'ordre de 13 pour 100 PA. Un tiers des décès survenaient durant le séjour de pose avec une répartition comme suit selon les gammes Nus 431 (4,29%) ; TITAN 140 (3,81%) ; ENERGY 216 (4,79%).

Après ajustement et prise en compte de l'effet centre: n'étaient pas différents entre les gammes :

- le risque d'événements ischémiques et/ou décès toutes causes
- le risque d'événements ischémiques et/ou hémorragiques
- le risque d'événements ischémiques, celui d'événements hémorragiques et de décès toutes causes (Tableau 15)

...

Tableau 15 : Risque de survenue d'évènements ischémiques ou hémorragiques ou de décès toutes causes selon la gamme de stents nus/non actifs

A 12 mois de suivi	Nbre	Nbre	Taux d'incidence*	Hazard Ratios (intervalle de confiance à 95%)			
	sujets	d'évènements	(pour 100 personnes -années)	Brut	p	Ajusté †	p
	N=19 027						
Evènements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou décès toutes causes (critère composite principal) (5 274 évènements)							
Nus	10489	2928	34.51	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
TITAN	3815	993	32.89	0,90 (0,83-0,98)	0.01	0,97 (0,89-1,04)	0.38
ENERGY	4723	1353	35.76	1,02 (0,95-1,10)	0.58	1,03 (0,96-1,11)	0.41
Evènements ischémiques et/ou décès toutes causes (4 520 évènements)							
Nus	10489	2510	28.60	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
TITAN	3815	849	27.04	0,89 (0,82-0,98)	0.01	0,95 (0,88-1,04)	0.28
ENERGY	4723	1161	29.56	1,02 (0,94-1,10)	0.65	1,04 (0,96-1,13)	0.31
Evènements ischémiques et/ou évènements hémorragiques (3 503 évènements)							
Nus	10489	1937	22.83	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
TITAN	3815	671	22.00	0,93 (0,84-1,02)	0.11	0,98 (0,89-1,07)	0.59
ENERGY	4723	895	23.67	1,02 (0,93-1,11)	0.71	1,01 (0,92-1,10)	0.90
Evènements ischémiques (2 555 évènements)							
Nus	10489	1411	16.08	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
TITAN	3815	498	15.57	0,94 (0,85-1,05)	0.30	0,98 (0,88-1,09)	0.66
ENERGY	4723	646	16.48	1,00 (0,91-1,11)	0.93	1,01 (0,92-1,12)	0.80
Evènements hémorragiques (1 189 évènements)							
Nus	10489	667	7.24	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
TITAN	3815	215	6.76	0,88 (0,75-1,03)	0.12	0,94 (0,81-1,11)	0.48
ENERGY	4723	307	7.47	1,02 (0,88-1,17)	0.82	0,97 (0,85-1,12)	0.70
Décès toutes causes (2 247 évènements)							
Nus	10489	1269	13.25	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
TITAN	3815	398	12.00	0,83 (0,73-0,94)	0.01	0,92 (0,81-1,04)	0.16
ENERGY	4723	580	13.50	1,03 (0,92-1,15)	0.63	1,06 (0,95-1,19)	0.28

*Taux standardisé sur la structure d'âge et de sexe des sujets porteurs de la gamme nus

†Modèle de Cox avec fragilité sur l'établissement implanteur ajusté sur : les caractéristiques sociodémographiques et médicales et les traitements médicamenteux des individus à l'inclusion ; les caractéristiques du séjour de pose de stent et de la procédure d'angioplastie ; le secteur et le volume d'activité de l'établissement implanteur

4.5.2 Analyses complémentaires

4.5.2.1 Exploration de la robustesse des résultats

Par rapport à l'analyse principale, les résultats restaient inchangés quand un ajustement supplémentaire était réalisé sur les traitements médicamenteux délivrés au cours du suivi, quand le modèle utilisé était un modèle de Cox avec score de propension (HR pondéré) ou quand il s'agissait d'une régression logistique multiniveau (OR ajusté sur les caractéristiques à l'inclusion). (Tableau 16)

Tableau 16 : Risque de survenue d'évènements ischémiques, hémorragiques et/ou de décès toutes causes selon la gamme de stents nus/non actifs : modèles statistiques complémentaires à l'analyse principale

A 12 mois de suivi	Nbre sujets N=19 027	Nbre d'évènements	Taux d'incidence* (pour 100 personnes - années)	Hazard Ratios (intervalle de confiance à 95%) selon modèle de Cox						Odds Ratios (intervalle de confiance à 95%) selon modèle de régression logistique			
				Multiniveau brut	p	Multiniveau avec ajustement supplémentaire sur les traitements médicamenteux délivrés au cours du suivi†	p	Pondéré sur score de propensions§	p	Multiniveau brut	p	Multiniveau ajusté **	p
Evènements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou décès toutes causes (critère composite principal) (5 274 évènements)													
Nus	10489	2928	34.51	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
TITAN	3815	993	32.89	0,90 (0,83-0,98)	0.01	0,96 (0,88-1,03)	0.27	0,97 [0,9-1,05]	0.47	0,89 (0,81-0,97)	0.01	0,95 (0,87-1,05)	0.33
ENERGY	4723	1353	35.76	1,02 (0,95-1,10)	0.58	1,02 (0,95-1,10)	0.59	1,09 [0,95-1,08]	0.64	1,02 (0,94-1,12)	0.62	1,00 (0,92-1,10)	0.85

*Taux standardisé sur la structure d'âge et de sexe des sujets porteurs de la gamme nus

†Modèle de Cox multiniveau avec fragilité sur l'établissement implanteur ajusté sur : les caractéristiques sociodémographiques et médicales et les traitements médicamenteux des individus à l'inclusion ; les caractéristiques du séjour de pose de stent et de la procédure d'angioplastie ; le secteur et le volume d'activité de l'établissement implanteur ainsi que les traitements médicamenteux délivrés au cours du suivi.

§Modèle de Cox pondéré sur un score de propension selon la méthode IPTW ajusté sur les variables non prises en compte dans la construction du score : durée du séjour, indicateurs d'AVC ischémique et d'hémorragie à l'inclusion, marqueur d'obésité et indicateur de tabagisme/BPCO.

**Modèle de régression logistique multiniveau (2 niveaux sur l'établissement implanteur et sur le patient) ajusté sur : les caractéristiques sociodémographiques et médicales et les traitements médicamenteux des individus à l'inclusion ; les caractéristiques du séjour de pose de stent et de la procédure d'angioplastie ; le secteur et le volume d'activité de l'établissement implanteur ainsi que les traitements médicamenteux délivrés au cours du suivi.

5 Discussion

5.1 Synthèse et mise en perspective des résultats

Cette étude en vie réelle, qui porte sur une population large (50 000 sujets implantés d'un stent actif et 20 000 sujets implantés d'un stent nu/non actif) et non sélectionnée, n'apporte pas d'arguments en faveur de différences de risques ischémiques et hémorragiques selon les gammes de stents, qu'il s'agisse de stents actifs ou nus/non actifs.

5.1.1 Population des porteurs de stents actifs

Globalement, les résultats ne mettent pas en évidence de différence de risque d'évènements ischémiques, hémorragiques et de décès toutes causes à 1 an entre les gammes PROMUS, RESOLUTE, NOBORI, BIOMATRIX, ORSIRO comparé à la gamme XIENCE. Ce résultat est retrouvé quels que soient les caractéristiques lésionnelles et le niveau de risque hémorragique ou thrombotique.

Le risque d'évènements ischémiques et/ou de décès toutes causes dans notre étude était de l'ordre de 16 pour 100 PA à 1 an. Le registre régional italien REAL (17) de suivi des angioplasties, qui inclut 2 557 patients porteurs à 99% des gammes XIENCE, PROMUS, RESOLUTE NOBORI et BIOMATRIX, ainsi que le registre post commercialisation XIENCE V USA, qui intègre les données de 5 054 patients américains, fournissent des taux légèrement inférieurs à 1 an, de 11,6% et 13,8% respectivement. Néanmoins, aucun n'intègre les AVC dans la définition des évènements ischémiques. Seul le registre Coréen (20), avec 1 241 sujets porteurs des gammes RESOLUTE, XIENCE ou PROMUS stentés dans des centres à fort volume d'activité, rapporte un taux d'AVC de 1,2% à 2 ans sans distinguer toutefois le caractère ischémique ou hémorragique de l'évènement.

Le risque de décès toutes causes confondues dans notre étude était de 4 pour 100 PA. Un taux comparable de 4,5% a été retrouvé dans le registre suédois national des angioplasties SCAAR chez 38 110 patients stentés entre 2013 et 2015 ayant reçu majoritairement les gammes XIENCE, PROMUS, RESOLUTE, BIOMATRIX et ORSIRO (15). Dans le registre post commercialisation PROMUS PE PLUS avec chez 2 681 patients américains inclus (23) et le registre REAL (17), les taux rapportés sont de 2,3 % et 3,6%, respectivement. Aucune étude en vie réelle ne fournit des informations sur les décès au cours du séjour de pose. Leur fréquence était de l'ordre de 1% dans notre étude (soit un quart des décès), qui incluait notamment les angioplasties pour syndromes coronaires aigus, arrêts cardiaques ou chocs cardiogéniques. Dans le registre SCAAR, la mortalité à 30 jours après implantation de stent atteignait 2,5% [2,1-2,9%] en 2015 (24).

Le risque d'évènements hémorragiques était de l'ordre de 4 pour 100 PA dans notre étude. En comparaison, le registre XIENCE V USA (25) rapporte un taux d'hémorragies majeures de 2,5% à 1 an.

Concernant les différences de risque, les données disponibles proviennent essentiellement d'essais randomisés portant sur des populations sélectionnées car n'incluant que des sujets à faible risque hémorragique et/ou thrombotique. Ces essais randomisés sont décrits succinctement dans le [tableau 17](#). Leurs résultats ne montrent pas de différence de risques entre les différentes gammes comparées à XIENCE en termes de décès et/ou IDM et/ou toutes revascularisations (au total 9 essais majoritairement de non-infériorité ayant inclus 14 304 patients). Concernant les AVC ischémiques ou hémorragies majeures, les résultats étaient comparables (avec 3 essais ayant inclus 5 654 patients)

Tableau 17 : Essais randomisés comparant des gammes de stents actif de dernière génération avec un an de suivi

Gamme comparée à XIENCE	Nom de l'essai	Effectif, centres	Type de lésions	Hypothèse	Evènements évalués à 1 an à comparer avec les résultats de notre étude
PROMUS	De la Torre et al. (7)	150 vs 150 1 centre Espagne	Tous types	Supériorité	Décès et/ou IDM et/ou toutes revascularisations Décès toutes causes Hémorragies majeures AVC
	PLATINUM (26)	768 vs 762 132 centres USA, Asie	Lésions non complexes	Non-infériorité	Décès toutes causes
RESOLUTE	RESOLUTE all	1 140 vs 1 152	Tous types	Non-infériorité	Décès et/ou IDM et/ou toutes revascularisations Décès toutes causes
	COMERS (9)	17 centres Europe, Israël	Hors SCA ST+	Non-infériorité	Décès et/ou IDM et/ou toutes revascularisations Décès toutes causes
	TWENTE (8)	697 vs 694 1 centre Pays-Bas			
NOBORI	NEXT (10)	1 617 vs 1 618 98 centres Japon	Tous types	Non-infériorité	Décès et/ou IDM et/ou toutes revascularisations Décès toutes causes Hémorragies majeures AVC ischémiques
	COMPARE II (11)	795 vs 912 12 centres Europe	Tous types	Non-infériorité	Décès toutes causes
	BASKET PROVE II (12)	765 vs 765 8 centres Europe	Lésions diamètre ≥ 3 mm	Supériorité	Décès toutes causes
	BIOMATRIX	100 vs 100 1 centre Iran	Une lésion diamètre $\leq 3,5$ mm	Supériorité	Décès toutes causes
ORSIRO	BIOSCIENCE (14)	1063 vs 1 056 9 centres, Suisse	Tous types	Non-infériorité	Décès et/ou IDM et/ou toutes revascularisations Décès toutes causes Hémorragies majeures AVC

Une seule étude observationnelle, l'étude REWARDS (27), a comparé la gamme PROMUS à XIENCE chez 1 552 patients dans 10 centres aux USA à fort volume d'activité, sans montrer de différence à 1 an de suivi en termes de revascularisation restreinte au vaisseau cible, de décès ou d'IDM.

5.1.2 Population des porteurs de stents nus/non actifs

Globalement, les résultats ne mettent pas en évidence de différence de risque d'évènements ischémiques, hémorragiques et de décès toutes causes à 1 an entre les gammes TITAN, ENERGY comparé à la gamme des stents nus.

Aucune étude n'a comparé les stents nus entre eux, les stents non actifs entre eux, ou encore les stents nus aux stents non actifs. Les seules données disponibles portent sur le bras stents nus ou stents non actifs provenant des essais randomisés ayant évalué l'intérêt de stents actifs de dernière génération dans des populations sélectionnées à haut risque hémorragique ou thrombotique ou à faible risque de resténose (au total 4 206 patients principalement en Europe). (Tableau 18)

Tableau 18: Essais randomisés ayant utilisé des stents nus ou non actifs de dernières générations avec un an de suivi

Gamme concernée	Nom de l'essai	Effectif de la gamme, centres	Population étudiée	Hypothèse	Evènements évalués à 1 an
Stents nus	EXAMINATION (28)	747 12 centres Europe	SCA ST+	Supériorité	Décès et/ou IDM et/ou toutes revascularisations Décès toutes causes
	COMFORTABLE AMI (29)	582 11 centres Europe Israël	SCA ST+	Supériorité	Décès et/ou IDM et/ou toutes revascularisations Décès toutes causes
	XIMA (30)	401 22 centres, Europe	Plus de 80 ans	Supériorité	Décès et/ou IDM et/ou AVC et/ou hémorragies majeures et/ou revascularisation vaisseau cible Décès toutes causes AVC ischémiques Hémorragies majeures
	LEADERS FREE (31)	1 211 68 centres, 20 pays	Traitement médicamenteux à risque hémorragique, antécédent d'hémorragies, cancer actif, chirurgie programmée après implantation de stent	Supériorité	Décès toutes causes Hémorragies majeures
	BASE ACS (32)	417 14 centres Europe et Asie du Sud-Est	SCA	Non-infériorité	Décès toutes causes
TITAN	TITANIC XV (33)	83	Diabète hors SCA ST+		Décès et/ou IDM et/ou AVC et/ou revascularisation vaisseau cible Décès toutes causes AVC
ENERGY	BASKET PROVE II (12)	765 8 centres Europe	Lésions diamètre ≥ 3mm	Supériorité	Décès toutes causes

Dans notre étude, le taux d'évènements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou de décès toutes causes était de l'ordre de 34 pour 100 PA. Un essai chez les patients de plus de 80 ans (30) rapporte un taux de 19% dans le bras stents nus avec un critère composite (incluant les nouvelles revascularisations restreinte au vaisseau cible). Les essais chez les patients atteints de SCA ST+ (28,29) ou chez le patient diabétique (33), rapportent des taux d'évènements ischémiques et/ou de décès toutes causes compris entre 12 et 14% (contre 28 pour 100 PA dans notre étude).

Le taux d'évènements hémorragiques de l'ordre de 7 pour 100 PA dans notre étude, est également retrouvé dans l'essai chez des patients à haut risque hémorragique (31).

Concernant les décès toutes causes, les essais chez les patients âgés (30) ou à risque hémorragique (31) fournissent un taux de 7 à 9 % (contre 13 pour 100 PA dans notre étude).

Les taux d'incidence d'évènements ischémiques et/ou hémorragiques et/ou de décès toutes causes à 1 an dans les essais randomisés sont environ deux fois moins élevés que ceux retrouvés dans notre étude, probablement en raison de l'inclusion de populations de gravité moindre par rapport aux sujets de notre étude qui étaient à fort risque hémorragique/thrombotique et/ou avec une faible espérance de vie. En effet, par rapport à notre population d'étude, les patients traités dans

- EXAMINATION, COMFORTABLE AMI ou TITANIC XV : étaient moins âgés (moyenne comprise entre 60 et 65 ans vs 70 ans) ;
- LEADERS FREE : étaient moins souvent implantés d'un stent pour un SCA (27% vs 47%) ;
- XIMA : étaient moins à risque cardiovasculaire (4% de tabagiques vs 20% ; 53% avec une hypercholestérolémie vs 63%).

Pour ce qui est des études observationnelles, le registre SCAAR fournit des informations sur les décès toutes causes entre 2007 et 2013 avec un taux de 3% à 1 an chez les 42 773 porteurs de stents nus du registre et un taux de 8 % chez les 25 065 patients ayant reçu un stent nu dans un contexte de SCA ST+ (15,16). Ces taux sont également plus bas que ceux retrouvés dans notre étude (13 pour 100 PA), probablement en raison d'une utilisation différente des stents nus en France et en Suède. Ces derniers représentaient en Suède en 2015, 2 % de l'activité de pose de stent (en 2012, il y a eu forte décroissance car ils représentaient 15% de l'activité) (15,24).

Une seule étude en vie réelle fournit des informations sur les décès au cours du séjour de pose. Il s'agit du registre suisse AMIS Plus (34), mené dans 64 centres chez 2,260 patients avec un SCA traités par des stents nus. Le taux de décès à l'hôpital plus élevé (7%) que celui observé dans notre étude (4%) concernait une sous-population à fort risque thrombotique et ayant reçu des stents de générations antérieures par rapport à nos critères.

5.2 Forces et limites de l'étude

Cette étude est la première étude à fournir des résultats détaillés en vie réelle sur les dernières générations de stent en portant sur un ensemble de critères ischémiques et hémorragiques dont certains ont été peu évalués dans la littérature, comme les AVC ischémiques ou les hémorragies majeures. Les études antérieures portant sur les stents de dernières générations, s'étaient intéressées aux comparaisons entre gammes uniquement chez des patients recevant des stents actifs à partir de données expérimentales de type essais randomisés de non-infériorité.

L'objectif de l'étude n'est pas de comparer les porteurs de stents actifs avec ceux recevant un stent nu/non actif, une telle comparaison n'apparaissant pas pertinente compte tenu de différences cliniques et lésionnelles majeures entre les deux populations (les patients les plus graves en termes d'espérance de vie et/ou de risque hémorragique/thrombotique recevant plutôt des stents nus/non actifs) (4).

Compte tenu de la rapide évolution de l'état de l'art dans le domaine des maladies cardiovasculaires, l'étude a été menée sur une période récente, en 2014-2015. Elle porte sur la population affiliée au régime général de l'assurance maladie qui représente trois quart de la population française. Malgré cette restriction, effectuée afin d'avoir l'exhaustivité des données notamment sur le décès et les ALD, il n'y a pas d'arguments pour remettre en cause la transposabilité des résultats à la population 'France entière'. En effet, une analyse descriptive des sujets stentés en 2014 a montré que les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et procédurales ne différaient pas entre la population appartenant au régime général et celle appartenant aux autres régimes (4). Par ailleurs, les caractéristiques cliniques décrites dans notre étude étaient comparables avec celles retrouvées à l'étranger dans des registres d'angioplastie comme le registre national suédois SCAAR (15) ou le registre régional italien REAL (17). Les données issues de ces registres rapportaient: un âge moyen de 67 ans, 25% de femmes, entre 63 et 73% d'hypertendus, 32% de diabétiques, de 53 à 66% avec une hyperlipidémie, de 13 à 29% avec un antécédent d'angioplastie, 9% avec un antécédent d'AVC, 8% insuffisants rénaux chroniques, 6 % atteints de maladie vasculaire périphérique, 6 % avec une pathologie maligne ou encore 4% sous anticoagulants oraux.

Du fait d'une durée de suivi courte (1 an), l'impact de l'évolution de la maladie athéromateuse après l'inclusion sur les événements mesurés est probablement limité. Néanmoins, en raison du taux de pénétration grandissant en France des stents actifs (passant de 40% du volume d'activité des stents en 2007 (35) à 82% en 2015 (36)), il aurait été intéressant, de façon complémentaire, d'avoir des informations sur les risques ischémiques et hémorragiques à plus long terme en fonction des

gammes étudiées ainsi que ceux associés aux gammes les plus récentes (non prises en compte dans l'étude par manque de recul) :

- stent à élution d'évérolimus avec un polymère résorbable (gamme SYNERGY) ;
- stent à élution de sirolimus comme la gamme ORSIRO mais avec un polymère résorbable de composition différente (gammes ULTIMASTER, YUKON CHOICE) ;
- ou encore stent à élution de sirolimus sans polymère (gammes COROFLEX ISAR, CRE8, BIO-FREEDOM).

La principale limite de l'étude est que les données du SNIIRAM ne fournissent pas de renseignements précis sur la localisation et la gravité des lésions coronaires, sur les caractéristiques des artères cérébrales ou des saignements survenus après l'implantation du stent. Il manquait en particulier les données des examens d'imagerie tels que la coronarographie (longueur et complexité des lésions), l'électrocardiogramme (notion d'onde Q, d'élévation du segment ST); l'électrocardiographie pour la FeVG, imagerie cérébrale ou encore les examens de biologie (enzymes cardiaques, bilan d'hémostase). D'autres informations liées à la prise en charge du patient étaient également manquantes telles que le délai d'arrivée à l'hôpital, les détails de la procédure de revascularisation (geste de post dilatation, diamètre du ballon utilisé, diamètre luminal après dilatation, réalisation d'une thrombo-aspiration etc...), ou encore les traitements médicamenteux administrés au cours de la procédure (traitements antithrombotiques type antiGP2B3a). Ont pu néanmoins être recueillies des informations lésionnelles importantes telles que le nombre de vaisseaux traités pour le caractère pluritronculaire, du nombre de stents pour le caractère diffus des lésions, le diamètre de stents posés pour le risque de resténose uniquement pour les stents actifs, l'existence d'un choc cardiogénique, d'un arrêt cardiaque ou d'une transfusion sanguine. Enfin, ont été exclues de l'étude, de nouvelles revascularisations par angioplastie dites 'incomplètes' cad qui relèvent d'hospitalisations programmées à distance du séjour d'inclusion pour la dilatation de lésions non coupables. Ainsi, parmi les actes d'angioplastie réalisés dans les 45 jours, seuls ont été retenus ceux associés à une situation d'urgence vitale (passage en soins intensifs, aux urgences ou contexte clinique menaçant le pronostic vital) comme cela est bien documenté dans la littérature (27, 38, 39).

Certaines informations cliniques non mesurables dans le SNIIRAM qui sont des facteurs de gravité expliquent probablement les légères différences de risque observées par exemple entre les gammes RESOLUTE et NOBORI comparées à la gamme XIENCE en termes de décès ou d'hémorragies majeures. En 2014, la prise en charge était différente selon les gammes. En effet, NOBORI, BIOMATRIX et ORSIRO n'étaient pas pris en charge dans le SCA ST+ ; NOBORI et BIOMATRIX n'étaient pas pris en charge en 2014 dans les lésions complexes (sténose du tronc commun, occlusion chronique, resténose intrastent) ; ORSIRO était limité aux lésions simples contrairement à XIENCE, PROMUS et RESOLUTE. Néanmoins, dans notre étude, lorsque l'analyse est restreinte aux sujets recevant un stent actif hors contexte aigu (cad hors SCA, choc cardiogénique ou arrêt cardiaque), les résultats sont similaires. De même, les résultats sont du même ordre de grandeur quels que soient les critères lésionnels mesurables. Ainsi, s'il existe un biais d'indication (correspondant à des indications privilégiant l'utilisation d'une gamme de stent actif plutôt qu'une autre), son impact est limité.

De plus, les données disponibles ne permettent pas de comparer les gammes de stents nus entre elles. Le code LPPR qui est un code d'admission au remboursement pour les dispositifs médicaux n'est pas une classification standardisée. Dans le cas des stents nus, tous les noms de marque sont regroupés sous un même code LPPR car ils sont considérés comme ayant des caractéristiques techniques identiques sans nécessité de suivis particuliers. Il a néanmoins été possible de comparer

l'ensemble des stents nus aux différentes gammes de stents non actifs actuellement utilisés, ces dernières disposant d'un code LPPR par nom de marque.

Pour conclure, bien qu'il semble exister un biais de confusion résiduel en raison d'informations non disponibles, cette étude repose sur des définitions d'algorithmes validées (37). La construction d'un score de risque HAS-BLED a été réalisée en raison des dernières recommandations de la société européenne de cardiologie préconisant une adaptation individualisée de la durée de la bithérapie selon ce score (6). La définition retenue pour les événements cardiaques majeurs est couramment utilisée dans le domaine des maladies cardiovasculaires (« major cardiac events related to patient » regroupant notamment décès toutes causes confondues et nouvelles lésions toutes localisations confondues). Concernant les hémorragies mesurées, il s'agissait d'événements graves ayant nécessité une hospitalisation. Ont été également prises en compte les transfusions associées lorsque la notion d'hémorragies était renseignée au cours du séjour. Cette mesure s'approche de la définition des saignements niveau 3 ou plus selon la classification internationale consensuelle BARC (qui regroupe les saignements extériorisés avec chute importante de l'hémoglobine, les transfusions accompagnées d'un saignement extériorisé quels que soient le degré et l'importance de la transfusion, les saignements qui nécessitent une hémostase chirurgicale ou l'utilisation de vasoconstricteurs, la tamponnade, les hémorragies intracrâniennes ou intraoculaires qui affectent la vision, les saignements aorto-coronaires, les saignements mortels) (40).

De plus, cette étude repose sur des analyses ayant bien prises en compte les caractéristiques des individus et des établissements potentiellement associées au risque ischémique et thrombotique :

- *Caractéristiques des individus* : l'ajustement complémentaire sur les traitements médicamenteux au cours du suivi dans l'analyse principale ou la modélisation de Cox avec score de propension ne modifient pas les résultats obtenus avec l'analyse principale (le score de propension est une méthode couramment utilisée dans les études observationnelles comme c'est le cas pour le registre national suédois SCAAR). Par ailleurs, l'ajustement supplémentaire sur les interventions de chirurgie extracardiaque réalisées au cours du suivi qui auraient pu conduire à un arrêt temporaire de la bithérapie antiagrégante plaquettaire ne modifient pas les résultats de l'étude [non rapportés].
- *Caractéristiques des établissements* : le choix dans l'analyse principale d'utiliser un modèle de Cox avec fragilité sur les établissements « implanteurs » a permis de tenir compte des caractéristiques non mesurables au sein d'un même établissement (communes aux patients le fréquentant comme par exemple la qualité des soins, le savoir-faire du praticien). La modélisation par régression logistique multiniveau fournit des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale mais elle montre que la part de la variance totale expliquée par l'établissement était faible (de l'ordre de 1%).

6 Conclusion

Second volet d'un programme commun d'études ANSM-HAS à partir des données du SNIIRAM sur la prise en charge en France du patient coronarien, cette étude fait suite à celle qui décrivait l'utilisation des stents coronaires sur le territoire national.

Il s'agit d'une étude exhaustive « en vie réelle », qui porte sur de plus 50 000 sujets ayant été implantés en France en 2014 d'un stent actif et 20 000 sujets implantés d'un stent nu/non actif avec un suivi d'1 an après la pose de stent. Elle fournit des informations détaillées sur l'efficacité et la sécurité en pratique clinique relatives aux dernières générations de stents notamment en comparant le risque d'événements ischémiques et hémorragiques entre les gammes de stents actifs d'une part et de stents nus/non actifs d'autre part.

Cette étude n'apporte pas d'arguments en faveur de différences de risques de complications ischémiques et hémorragiques avec une gamme de stent actif plutôt qu'une autre, y compris chez des patients à risque hémorragique et/ou thrombotique à 1 an de suivi. Elle montre également qu'il n'y a pas de différence entre la gamme des stents nus et les gammes de stents non actifs remboursés en France.

Ces résultats confirment les données disponibles en particulier celles relatives aux événements d'origine ischémique, les nouvelles revascularisations toutes lésions confondues et les nouveaux SCA constituant la majeure partie de ces événements. Ces résultats apportent des informations nouvelles notamment sur le risque hémorragique en « vie réelle » après l'implantation de stent.

Pour conclure, ce travail démontre l'intérêt d'un suivi à plus long terme pour les gammes de stents étudiées mais également pour les futures gammes qui seront admises au remboursement. Les données cliniques dans le domaine du dispositif médical quand on en dispose, portent souvent sur des populations sélectionnées d'effectifs faibles et ne permettent pas de disposer d'un recul suffisant en raison d'une évolution rapide des technologies.

Plus globalement, cette étude démontre l'importance d'exploiter les bases de données médico-administratives en France dans les méthodes d'évaluation des technologies de santé lorsque les informations qui y disponibles sont en adéquation avec le(s) critère(s) de jugement préalablement défini(s).

7 Bibliographie

1. Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; 2016.
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques#>
2. Gabet A, Danchin N, Olié V. Infarctus du myocarde chez la femme : évolutions des taux d'hospitalisations et de mortalité, France, 2002-2013. Bull Epidemiol Hebdo 2016;(7-8):100-8
3. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Santé publique France. Principales causes de décès et de morbidité. Dans : L'état de santé de la population en France. Rapport 2017. Saint-Maurice : SPF; 2017. P.97-108
http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/etat_sante_2017/ESP2017_Principales_causes_de_deces_morbidite.pdf
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Haute autorité de santé. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : étude à partir des données du SNIIRAM. Rapport d'étude. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. [en ligne]
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/utilisation_des_endoprotheses-stents-coronaires_en_france_en_2014_etude_a_partir_des_donnees_du_sniiram.pdf
5. European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur J Cardiothorac Surg 2014;46(4):517-92.
6. European Society of Cardiology, Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016;37(3):267-315.
7. De la Torre Hernandez JM, Camarero TG, Lerena P, Lee DH, Sainz Laso F, Gorria GM et al. A real all-comers randomized trial comparing Xience Prime and Promus Element Stents. J Invas Cardiol 2013;25 (4):182-5.
8. Birgelen CV, Basalus MWZ, Tandjung K, Houwelingen GV, Stoel MG et al. A randomized Controlled trial in second-generation zotarolimus eluting Resolute stents *versus* everolimus eluting Xience V stents in real-world patients. J Am Coll Cardiol 2012;59:1350-61.
9. Serruys PW, Silber S, Garg S, Jan van Geus R, Richardt G, Buszman PE et al. Comparison of zotarolimus eluting and everolimus eluting coronary stents. N Engl J Med 2010;363:136-46.
10. Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y. Biodegradable polymer biolimus eluting stent *versus* durable polymer everolimus eluting stent. J Am Coll Cardiol 2013;62 : 181-90.
11. Cornelis Smits P, Hofma S, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V et al. Abluminal biodegradable polymer biolimus eluting stent *versus* durable polymer everolimus eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2013;381:651-60.
12. Kaiser C, Galatius S, Jeger R, Gilgen N, Jensen JS, Naber C et al. Long term efficacy and safety of biodegradable polymer biolimus eluting stents. Circulation 2015;131:74-81.
13. Separham A, Sohrabi B, Aslanabadi N, Ghaffari S et al. The twelve-month outcome of biolimus eluting stent with biodegradable polymer compared with an everolimus eluting stent with durable polymer. J Cardiovasc Thor Res 2010;3(4):113-16.
14. Pilgrim T, Heg G, Roffi M, Tuller D, Muller O, Vuilliminet A et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus eluting stent *versus* durable polymer everolimus eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, non-inferiority trial. Lancet 2014;384:2111-22.
15. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of new generation drug eluting stents: a report from the

nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Eur Heart Journal 2012; 33:606-13.

16. Sarno G, Lagerqvist B, Nilsson J, Frobert O, Hambraeus K, Varenhost C et al. Stent thrombosis in New-generation drug eluting stents in patients with STEMI undergoing primary PCI. J Am Coll Cardiol 2014; 64:16-24)

17. Vignali L, Saia F, Belotti LMB, Solinas E, Guastaroba P, Rubboli A et al. New generation drug eluting stents reduce stent thrombosis and myocardial infarction: A propensity score adjusted analysis from the multicenter REAL registry (registro regionale angioplastiche dell' Elimia Romagna). Catheterization and cardiovascular interventions 2014;85:797-806.

18. De la Torre H, Alfonso F, Gimeno F, Diarte J, Lopez-Palop R et al. Thrombosis of second generation drug eluting stents in real practice. J Am Coll Cardiol Interv 2010;3:911-9.

19. Tada T, Byrne R, Simunovic I, King L, Cassese S, Joner M et al. Risk of stent thrombosis among bare metal stents first generation drug eluting stents and second generation drug eluting stents. J Am Coll Cardiol Interv 2013;6:1267-74.

20. Seo SM, Kim TH, Koh YS, Her SH, Shin DI, Park HJ et al. Comparison of clinical outcomes according to presentation of angina pectoris versus acute myocardial infarction in patients who underwent a percutaneous coronary intervention with a drug eluting stent. Coronary Artery Disease 2016;27:143-50.

21. Haute Aautorité de Santé. Feuille de route « endoprothèses (stents) coronaires ». Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/feuille_de_route_stents_coronaires.pdf [consulté le 08-08-2016]

22. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Terry M. Therneau and Patricia M. Grambsch, Springer-Verlag, New York, 2000.

23. Kandzari DE, Amjadi N, Caputo C, Rowe SK, Williams J, Tamboli H et al. One year outcomes in real

world patients treated with a thin-strut, platinum-chromium, everolimus-eluting stent (from the PROMUS element plus US post approval study). Am J Cardiol 2016;117:539-45.

24. Swedheart Annual report. 2015 issued in 2016.

25. Krucoff MW, Rutledge DR, Gruberg L, Jonnavithula L, Katopodis JN, Lombardi W et al. A new era of prospective real world safety evaluation. primary report of XIENCE V USA (XIENCE V everolimus eluting coronary stent system condition of approval post market study). J Am Coll Cardiol Interv 2011;4:1298-309.

26. Stone GW, Teirstein PS, Meredith IA, Farah B, Dubois C, Feldman RL et al. A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus eluting coronary stent. JACC 2011;57: 1700-8.

27. Gaglia MA, Goodroe R, Mishkel G, Gharib W, Tabrizchi A, Nazif T et al. Promus premier versus Xience V and Taxus Liberte in contemporary United States practice (REWARDS premier registry). Cardiovascular Revasc Med 2017;18:16-21.

28. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R et al. Everolimus eluting stent versus bare metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION) : 1 year results of a randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1482-90.

29. Raber L, Kelbaek H, Ostojic m, Baumbach A, Heg D, Tuller D et al. Effect of biolimus eluting stents with biodegradable polymer vs bare metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction. JAMA 2012;308:777-87.

30. de Belder A, de la Torre Hernandez J, Lopez-Palop R, O'Kane P, Hernandez Hernandez F, Strange J et al. A prospective randomized trial of everolimus eluting stents versus bare metal stents in octogenarians. The XIMA trial (Xience or Vision stents for the management of angina in the elderly). J Am Coll Cardiol 2014;63:1371-5.

31. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C et al. Polymer free drug coated coronary stents in patients at high bleeding risk. N Engl J Med 2015; 373:2038-20.

-
32. Karjalainen PP, Niemala M, Airaksinen JKE, Rivero-Crespo F, Romppanen H et al. A prospective randomised comparison of titanium nitride oxide coated bioactive stents with everolimus eluting stents in acute coronary syndrome: the BASE-ACS trial. *Eurointervention* 2012;8:306-15.
33. Lopez-Minguez JR, Nogales-Asensio JM, Doncel-Vecino LJ, Merchan-Herrera A, Pomar-Domingo F, Martinez-Romero P et al. Randomized study to compare bioactive titanium stents and everolimus eluting stents in diabetic patients (TITANIC XV): 1-year results. *Rev Esp Cardiol* 214;67:522-30.
34. Jaguszewski M, Radovanovic D, Nallamothu BK, Urban P, Erne P et al. Drug eluting stents compared to bare-metal stents improve short term survival in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a nationwide prospective analysis of the AMIS Plus registry. *Kardiologia Polska* 2014; 72: 315-23.
35. Haute Autorité de Santé. Evaluation des endoprothèses coronaires à libération de principe actif. Rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS 2009. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/evaluation_des_endoprotheses_coronaires_a_liberation_de_principe_actif.pdf
36. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Consommations des dispositifs médicaux implantables en sus par code LPP. Secteur Ex-DG. Champ PMSI: MCO. Synthèses nationales annuelles. [En ligne]. Lyon: ATIH; 2016. <http://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus?secteur=MCO>
37. Caisse nationale d'assurance maladie. Méthodologie de repérage des pathologies et de répartition des dépenses par pathologie [En ligne]. Paris: CnamTS; 2015. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/methodologie.php>
38. Hambræus K, Jensevik K, Lagerqvist B, Lindahl B, Carlsson R, Farzaneh-Far R et al. Long term outcome of incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention in SCAAR (Swedish coronary angiography and angioplasty registry). *JACC* 2016;9:207-15.
39. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Jinfeng X, Hannan E et al. Everolimus eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1213-22.
40. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation* 2011;123:2736-47.

8 Annexes

Algorithme d'identification de l'exposition

Les patients éligibles seront identifiés lors de leur premier séjour d'hospitalisation entre le 01/01/2014 et le 31/12/2014 avec :

- o réalisation d'au moins un acte CCAM d'angioplastie avec pose de stent **ET**
- o remboursement d'au moins un stent coronaire inscrit sur la liste des produits et prestations (LPP) à l'exception des stents couverts de PTFE, des stents coronaires qui ne sont plus commercialisés en 2014 (gammes CYPHER, TAXUS, ENDEAVOR, CARBOSTENT)

Les patients pour lesquels le séjour hospitalier sera codé en erreur (Code GHM en erreur) ne seront pas éligibles.

Codes CCAM utilisés :

- DDAF006 - Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDAF004 - Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDAF003 - Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDAF008 - Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDAF007 - Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDAF009 - Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDPF002 - Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

Codes LPPR utilisés :

3142930	Stents nus – tous fabricants confondus
3189340, 3191621, 3104190	Gammes ENERGY PRO KINETIC Energy, PRO KINETIC et LEKTON MOTION - Biotronik Stent sans action pharmacologique enrobé de carbone
3180468	Gamme TITAN HELISTENT TITAN 2- Hexacath stent sans action pharmacologique enrobé d'oxynitride de titane
2,25 mm 3195843 2,5 mm 3139655 2,75 mm 3116507 3 mm 3168384 3,5 mm 3148588 4 mm 3164825	ORSIRO – Biotronik Stent actif avec polymère biodégradable à élution de sirolimus Remboursé depuis le 29/08/2014
2,25 mm 3175148, 3103976 2,5 mm 3102072, 3108927 2,75 mm 3138822, 3132593 3 mm 3115092, 3126405 3,5 mm 3124352, 3113360 4 mm 3125943, 3126730	RESOLUTE INTEGRITY, ENDEAVOR RESOLUTE - Medtronic Stent actif avec polymère non érodable à élution de zotarolimus
2,25 mm 3186844, 3197730, 3124955 2,5 mm 3164624, 3150510, 3121260, 2,75 mm 3115175, 3186666, 3133931 3 mm 3180600, 3113288, 3147784 3,25 mm : 3104881 3,5 mm 3152779, 3119581, 3154761 4 mm 3165173, 3165670, 3145816	XIENCE XPEDITION, XIENCE PRIME, XIENCE V – Abbott Stent actif avec polymère non érodable à élution d'évérolimus
2,25 mm 3171950, 3103864, 3134988, 3176047 2,5 mm 3121388, 3150421, 3107081, 3123654, 3186809 2,75 mm 3125469, 3135960, 3119747, 3134712, 3179991 3 mm 3140894, 3192164, 3131961, 3150763, 3110999 3,5 mm 3168289, 3145294, 3199634, 3190165, 3118021 4 mm 3133865, 3164392, 3115643, 3118883, 3147809	PROMUS PREMIER, PROMUS ELEMENT PLUS, PROMUS ELEMENT, PROMUS ELEMENT LONG, PROMUS - Boston Stent actif avec polymère non érodable à élution d'évérolimus
2,25 mm 3104941, 3127630 2,5 mm 3165026, 3186778 2,75 mm 3128841, 3173439 3 mm 3170783, 3168036 3,25 mm 3133523 3,5 mm 3118475, 3112811 4 mm 3165799, 3143846	BIOMATRIX Flex, BIOMATRIX – Biosensor Stent actif avec polymère biorésorbable à élution de biolimus
2,25 mm : 3169188 2,5 mm 3158109 2,75 mm 3136177 3 mm 3196096 3,5 mm 3166014 4 mm 3138443	NOBORI – Terumo Stent actif avec polymère biorésorbable à élution de biolimus

Algorithmes d'identification des évènements d'intérêt et des variables de l'étude

MALADIE CORONAIRE RENSEIGNEE

I. Antécédents

Sujets en ALD avec codes CIM-10 d'angor, d'infarctus ou de cardiopathie ischémique et/ou sujets hospitalisés avec code CIM-10 d'angor, d'infarctus ou de cardiopathie ischémique (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans les 8 années glissantes avant la date d'inclusion

Codes CIM 10 utilisés :

- I20 - Angine de poitrine
- I21 - Infarctus aigu du myocarde++
- I22 - Infarctus aigu du myocarde à répétition
- I23 - Certaines complications récentes d'un infarctus aigu du myocarde
- I24 - Autres cardiopathies ischémiques aiguës y compris le syndrome de Dressler
- I25 - Cardiopathies ischémiques chroniques

II. Evénements d'intérêt

a. Syndrome coronaire aigu SCA

Survenue, d'une première hospitalisation après le séjour d'inclusion pour infarctus aigu du myocarde IDM, angor instable avec élévation des enzymes cardiaques, arrêt cardiaque ou choc cardiogénique avec une durée de plus de 24 h (DP/DP du RUM/DR). En cas d'hospitalisation survenant dans les 45 premiers jours associés à un acte d'angioplastie (hors décès, arrêt cardiaque ou choc cardiogénique), au moins une des conditions suivantes devaient être remplies : passage aux urgences, en réanimation ou en unité de soins intensifs en cardiologie USIC, premier diagnostic de SCA.

Code CIM-10 utilisé :

- I46 - Arrêt cardiaque
- R570 - Choc cardiogénique
- I21 - Infarctus aigu du myocarde
- I22 - Infarctus aigu du myocarde à répétition
- I23 - Certaines complications récentes d'un infarctus aigu du myocarde
- I200+0 - angine de poitrine [angor] instable avec élévation des marqueurs biochimiques [enzymes] myocardique

III. Présentation clinique au cours du séjour d'inclusion avec pose du stent

Séjour hospitalier associé à l'un des codes de diagnostic suivants (DP/DP du RUM/DR/DAS) au cours du séjour d'inclusion (*en cas de multi diagnostics, le diagnostic retenu pour l'algorithme est le plus grave*).

Codes CIM 10 utilisés :

- I46 - Arrêt cardiaque
- R570 - Choc cardiogénique

SCA

- I21 - Infarctus aigu du myocarde
- I22 - Infarctus aigu du myocarde à répétition
- I23 - Certaines complications récentes d'un infarctus aigu du myocarde
- I200+0 - angine de poitrine [angor] instable avec élévation des marqueurs biochimiques [enzymes] myocardique

Angor instable

- I200- Angine de poitrine [angor] instable
- I24 - Autres cardiopathies ischémiques aiguës, à l'exception du code I24.1 « syndrome de Dressler »

Coronaropathie stable

- I201 - Angine de poitrine avec spasme coronaire vérifié
- I208 - Angine de poitrine, autres formes
- I209 - Angine de poitrine, sans précision
- I25 - Cardiopathies ischémiques chroniques

Autres : Autres codes CIM 10

REVASCULARISATION

I. Evénements d'intérêt

Survenue, d'une première hospitalisation après le séjour d'inclusion avec réalisation d'au moins un acte thérapeutique sur les vaisseaux coronaires (revascularisation coronaire par angioplastie, par pontage CCAM). Pour les hospitalisations survenues dans les 45 premiers jours, au moins une des conditions suivantes doit être remplie : passage aux urgences, en unité de réanimation (hors pontage), décès à l'hôpital, diagnostic de choc cardiogénique (DP/DR/DPduRUM/DAS), diagnostic d'arrêt cardiaque (DP/DR/DPduRUM/DAS), premier diagnostic de SCA par rapport au séjour d'inclusion (DP/DR/DPduRUM), premier diagnostic d'insuffisance cardiaque par rapport au séjour d'inclusion et dans les 8 ans précédant l'inclusion (DP/DR/DPduRUM).

Codes CCAM utilisés :

- DDAF - Actes de dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires
- DDPF002 - Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDMA - Revascularisation coronaire par pontage

II. Antécédents

Sujets hospitalisés avec codes CCAM d'actes sur les vaisseaux coronaires (revascularisation coronaire par angioplastie, par pontage, par athérectomie) dans les 8 années glissantes avant la date d'inclusion.

Codes CCAM utilisés :

- DDAF - Actes de dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires
- DDPF002 - Recanalisation d'artère coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
- DDMA - Revascularisation coronaire par pontage
- DDFF001, DDFF002 – Athérectomies

ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL (AVC) ISCHÉMIQUE

I. Événement d'intérêt

Survenue, d'une première hospitalisation après le séjour d'inclusion pour infarctus ou accident cérébral avec une durée plus de 24h (DP/DP du RUM/DR).

Codes CIM-10 utilisés :

- I63 - Infarctus cérébral à l'exception du code I636 (Infarctus cérébral dû à une thrombose veineuse cérébrale, non pyogène)
- I64 - Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus.

II. Indicateur au cours du séjour d'inclusion avec pose du stent

Sujets hospitalisés avec codes CIM-10 pour infarctus ou accident cérébral au cours du séjour d'inclusion (DP/DP du RUM/DR/DAS)

Codes CIM-10: cf. ci-dessus

III. Antécédents

Sujets hospitalisés avec codes CIM-10 d'AVC, d'infarctus cérébral ou de maladies cérébrovasculaires (DP/DP du RUM/DR/DAS) et/ou en ALD avec codes CIM-10 d'AVC, d'infarctus cérébral ou de maladies cérébrovasculaires dans les 8 années glissantes avant la date d'inclusion.

Codes CIM-10 utilisés :

- I63 - Infarctus cérébral
- I64 - Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus
- I69.3 - Séquelles d'infarctus cérébral
- I69.4 - Séquelles d'accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus
- I69.8 – Séquelles de maladies cérébrovasculaires autres et non précisées

EVÉNEMENTS HÉMORRAGIQUES MAJEURS

IV. Événements d'intérêt

Survenue, d'une première hospitalisation après le séjour d'inclusion pour hémorragies intracrâniennes, gastro-intestinales ou autres (DP/DP du RUM/DR)

ou

d'une première hospitalisation pour hémorragies intracrâniennes, gastro-intestinales ou autres (DAS) avec la réalisation d'au moins un acte de transfusion (CCAM) ou une séance de transfusion (code Z).

Codes CIM-10 utilisés :

Hémorragies intracrânienne

- I60 - Hémorragie sous-arachnoïdienne
- I61 - Hémorragie intracérébrale
- I62 - Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques
- S063 - Lésion traumatique cérébrale en foyer
- S064 - Hémorragie épidurale
- S065 - Hémorragie sous-durale traumatique
- S066 - Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique

Hémorragies gastro-intestinales

- K250 - Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie
- K252 - Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie et perforation
- K254 - Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie
- K256 - Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation
- K260 - Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie
- K262 - Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie et perforation
- K264 - Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie

- K266 - Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation
- K270 - Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie
- K272 - Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie et perforation
- K274 - Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie
- K276 - Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation
- K280 - Ulcère gastro-jéjunale aigu, avec hémorragie
- K282 - Ulcère gastro-jéjunale aigu, avec hémorragie et perforation
- K284 - Ulcère gastro-jéjunale chronique ou non précisé, avec hémorragie
- K286 - Ulcère gastro-jéjunale chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation
- K290 - Gastrite hémorragique aiguë
- K625 - Hémorragie de l'anus et du rectum
- K661 - Hémopéritoine
- K920 - Hématémèse
- K921 - Méléna
- K922 - Hémorragie gastro-intestinale, sans précision
- I850 - Varices œsophagiennes hémorragiques
- I983 - Varices œsophagiennes hémorragiques au cours de maladies classées ailleurs
- K226 - Syndrome de dilacération hémorragique gastro-œsophagienne
- K762 - Nécrose hémorragique centrale du foie

Autres hémorragies

Yeux

- H113 - Hémorragie conjonctivale
- H210 - Hyphéma
- H313 - Hémorragie et rupture de la choroïde
- H356 - Hémorragie rétinienne
- H431 - Hémorragie du corps vitré
- H450 - Hémorragie du corps vitré au cours de maladies classées ailleurs

ORL - voies respiratoires

- H922 - Otorragies
- R04 - Hémorragie des voies respiratoires

D'origine urogénitale

- N421 - Congestion et hémorragie prostatiques
- N920 - Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel régulier
- N921 - Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel irrégulier
- N924 - Saignements abondants de la pré-ménopause
- N938 - Autres saignements anormaux précisés de l'utérus et du vagin
- N939 - Saignement anormal de l'utérus et du vagin, sans précision
- N950 - Saignements post-ménopausiques
- N02 - Hématurie récidivante et persistante
- R31 - Hématurie, sans précision

Autres origines

- D62 - Anémie post-hémorragique aiguë
- I312 - Hémopéricarde non classé ailleurs
- J942 - Hémothorax
- M250 - Hémarthrose
- R58 - Hémorragie, non classée ailleurs
- D698 - Autres affections hémorragiques précisées
- D699 - Affection hémorragique, sans précision
- R571 - Choc hypovolémique
- D500 - Anémie par carence en Fer secondaire à une perte de sang
- T810 - Hémorragie et hématome compliquant un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classés ailleurs
- Y630 - Administration en quantité excessive de sang ou d'un autre liquide au cours d'une transfusion ou perfusion
- D683 - Troubles hémorragiques dus à des anticoagulants circulants
- Y442 - Effets indésirables des anticoagulants au cours de leur usage thérapeutique

Codes CIM-10 en séance utilisés :

- Z513 Séance de transfusion de produit sanguin labile,
 - Exclusion du code Z5131 - Séance d'aphérèse sanguine

Codes actes CCAM utilisés :

- FELF001 - Transfusion de concentré de globules rouges d'un volume supérieur à une demi masse sanguine, au cours d'une intervention sous anesthésie générale ou locorégionale
- FELF011 - Transfusion de concentré de globules rouges d'un volume inférieur à une demi masse sanguine
- FELF006 - Transfusion de produit sanguin labile non érythrocytaire
- FELF003 - Administration intraveineuse simultanée de deux des produits sanguins suivants: plasma frais congelé, plaquettes, facteur antihémothophilique, fibrinogène, antithrombine III pour suppléance de coagulopathie, par 24 heures
- FELF004 - Transfusion de concentré de globules rouges d'un volume supérieur à une demimasse sanguine chez l'adulte ou à 40 millilitres par kilogramme [ml/kg] chez le nouveau-né en moins de 24 heures
- ABJC900 - Évacuation d'une hémorragie intraventriculaire cérébrale non traumatique, par vidéochirurgie
- ABJA001 - Évacuation d'une hémorragie intraventriculaire cérébrale, par craniotomie

V. Indicateur au cours du séjour d'inclusion avec pose du stent

Sujets hospitalisés avec codes CIM-10 d'hémorragies intracrâniennes, gastro-intestinales ou autres au cours du séjour d'inclusion (DP/DP du RUM/DR/DAS)

Codes CIM-10: cf. ci-dessus

VI. Antécédents

Sujets hospitalisés avec codes CIM-10 d'hémorragies intracrâniennes, gastro-intestinales ou autres dans les 8 années glissantes avant la date d'inclusion (DP/DP du RUM/DR/DAS).

Codes CIM-10 et CCAM utilisés : cf. ci-dessus complétés des codes CIM-10 ci-dessous

- I69.0 – Séquelles d'hémorragie sous-arachnoïdienne
- I69.1 – Séquelles d'hémorragie intracérébrale
- I69.2 – Séquelles d'autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques

FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

HYPERTENSION

Sujets en ALD avec codes CIM-10 d'hypertension et/ou sujets hospitalisés avec code CIM-10 d'hypertension (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans les 8 années glissantes jusqu'au séjour d'inclusion

et/ou

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC d'antihypertenseurs : au moins 1 date de délivrance lorsqu'au moins un grand conditionnement est délivré ou au moins 2 dates différentes de délivrance dans les autres cas dans les 3 années glissantes avant la date d'inclusion.

Codes CIM-10 utilisés :

- I10 Hypertension artérielle essentielle
- I11 Cardiopathie hypertensive
- I12 Néphropathie hypertensive
- I15 Hypertension secondaire

Codes ATC utilisés : C02, C03, C07, C08, C09, C10BX03, C10BX04, C10BX06, C10BX07, C10BX09, C10BX10, C10BX11

DIABÈTE

Sujets en ALD avec codes CIM-10 de diabète et/ou sujets hospitalisés avec code CIM-10 de diabète (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans les 8 années glissantes jusqu'au séjour d'inclusion

et/ou

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC d'antidiabétiques oraux, d'incrétinomimétiques ou d'insuline : au moins 1 date de délivrance lorsqu'au moins un grand conditionnement est délivré ou au moins 2 dates de délivrance différentes dans les autres cas dans les 3 années glissantes avant la date d'inclusion.

Codes CIM-10 utilisés :

- E10 Diabète sucré insulino-dépendant
- E11 Diabète sucré non insulino-dépendant
- E12 Diabète sucré de malnutrition
- E13 Autres diabètes sucrés précisés
- E14 Diabète sucré, sans précision

Code ATC utilisé : A10

DYSLIPIDEMIE

Sujets hospitalisés avec code CIM-10 d'anomalies du métabolisme lipidique (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans les 8 années glissantes jusqu'au séjour d'inclusion

et/ou

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC de statines, fibrates et autres hypolipémiants (colestyramine, acide nicotinique, probucol, tiadénol, triglycérides Omega3, ézétimibe): au moins 1 date lorsqu'au moins un grand conditionnement est délivré ou au moins 2 dates de délivrance dans les autres cas dans les 3 années glissantes avant la date d'inclusion.

Codes CIM-10 utilisés :

- E78 Anomalies du métabolisme des lipoprotéines et autres lipémies

Code ATC utilisés : C10

INDICATEUR DE TABAGISME/BPCO

Sujets hospitalisés ou en ALD avec codes CIM-10 de thrombo-angéite oblitérante ou bronchite chronique ou emphyseme ou maladies pulmonaires obstructives (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans les 8 années glissantes avant le séjour d'inclusion et/ou sujets hospitalisés avec code CIM-10 de tabac (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans les 8 années glissantes jusqu'au séjour d'inclusion

et/ou

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC d'agoniste sélectifs des β 2-adrénorécepteurs ou d'anticholinergique longue durée d'action sous forme inhalée ou traitement contre la dépendance tabagique : au moins 1 date lorsqu'au moins un grand conditionnement est délivré ou au moins 2 dates de délivrance dans les autres cas dans les 3 années glissantes avant la date d'inclusion

et/ou

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes de prestations liées aux traitements nicotiques de substitution : au moins 1 date de délivrance avant la date d'inclusion

Codes CIM-10 utilisés :

- F17 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de tabac
- Z716 Conseil pour tabagisme
- Z720 Usage du tabac
- T652 Effet toxique du tabac et de la nicotine
- I731 Thrombo-angéite oblitérante (Buerger)
- J41 Bronchite chronique simple et mucopurulente
- J42 Bronchite chronique sans précision
- J43 Emphysème
- J44 Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques

Codes ATC utilisés :

R03AC18, R03AC19, R03BB05, R03BB04, R03BB07, R03BB06, R03AL04, R03AL05, R03AK04, N07BA, N06AX12

Codes prestations utilisés : 9566, 9526, 9527.

INDICATEUR D'OBÉSITÉ

Sujets hospitalisés avec codes CIM-10 d'obésité (DP/DP du RUM/DR/DAS) et/ou Sujets hospitalisés avec codes CCAM d'actes de chirurgie bariatrique dans les 8 années glissantes jusqu'au séjour d'inclusion.

Code CIM-10 utilisé : E66 : obésité

Codes CCAM utilisés : HFCA001 HFCC003 HFFA001 HFFA011 HFFC004 HFFC018 HFMA009 HFMA010 HFMC006 HFMC007 HGCA009 HGCC027 HFLE002 HFLC900 HFGC900 HFKC001 HFKA002 HFMC008 HFMA011 HFKA001

ETHYLISME RENSEIGNE

Sujets hospitalisés avec codes CIM-10 d'alcool (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans les 8 années glissantes jusqu'au séjour d'inclusion.

Codes CIM-10 utilisés :

- E244 Pseudosyndrome de Cushing dû à l'alcool
- F10 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool
- K70 Maladie alcoolique du foie
- T51 Effet toxique de l'alcool
- G312 Dégénérescence du système nerveux liée à l'alcool
- G621 Polynévrite alcoolique
- G721 Myopathie alcoolique
- I426 Myocardiopathie alcoolique
- K292 Gastrite alcoolique
- K860 Pancréatite chronique alcoolique
- Z502 Sevrage d'alcool
- Z714 Conseils et surveillance pour alcoolisme
- Z721 Consommation d'alcool

CO-MORBIDITES/ANTÉCÉDENTS

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Sujets en ALD avec codes CIM-10 d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie ou de cardio-néphropathie et/ou sujets hospitalisés avec codes CIM-10 d'insuffisance cardiaque ou de cardio-néphropathie hypertensive sans précision (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans les 8 années glissantes avant le séjour d'inclusion.

Codes CIM 10 utilisés :

- I50 - insuffisance cardiaque IC
- I11 – cardiopathie hypertensive
- I11.0 - cardiopathie hypertensive avec IC
- I13 – cardio-néphropathie hypertensive
- I13.0 - cardio-néphropathie hypertensive avec IC
- I13.2 - cardio-néphropathie hypertensive avec IC et insuffisance rénale
- I13.9 - cardio-néphropathie hypertensive sans précision

INSUFFISANCE RÉNALE

Sujets en ALD avec codes CIM-10 d'insuffisance rénale, de néphropathie ou de surveillance de dialyse et /ou sujets hospitalisés avec codes CIM-10 d'insuffisance rénale ou de dialyse (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans les 8 années glissantes jusqu'au séjour d'inclusion.

Codes CIM 10 utilisés :

- I12 - néphropathie hypertensive
- I13 – cardio-néphropathie hypertensive
- I13.1 - cardio-néphropathie hypertensive avec insuffisance rénale
- I13.2 - cardio-néphropathie hypertensive avec IC et insuffisance rénale
- N18 - insuffisance rénale chronique
- Z49 - surveillance d'une dialyse
- Z491 - dialyse extra-corporelle
- Z492 - autres dialyses

MALADIES HÉPATIQUES

Sujets en ALD active avec codes CIM-10 et/ou sujets hospitalisés avec codes CIM-10 d'atteinte hépatique (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans l'année glissante jusqu'au séjour d'inclusion.

et/ou

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC de traitements de l'hépatite B et C: au moins 1 date dans les 3 années glissantes avant la date d'inclusion.

CIM 10 utilisés :

- B15 Hépatite aiguë A
- B16 Hépatite aiguë B
- B18 Hépatite virale chronique
- B19 Hépatite virale, sans précision
- B25 Maladie à cytomégalovirus
- B251 Hépatite à cytomégalovirus
- B942 Séquelles d'hépatite virale
- D684 Carence acquise en facteurs de la coagulation
- K71 Maladie toxique du foie
- K72 Insuffisance hépatique, non classée ailleurs
- K73 Hépatite chronique, non classée ailleurs
- K74 Fibrose et cirrhose du foie
- K75 Autres maladies inflammatoires du foie
- K76 Autres maladies du foie
- K77 Atteintes hépatiques au cours de maladies classées ailleurs
- T864 Échec et rejet d'une greffe de foie
- R16 Hépatomégalie et splénomégalie, non classées ailleurs
- R160 Hépatomégalie non classée ailleurs
- R17 Ictère, sans précision
- R740 Élévation non spécifique des transaminases et de la lactate deshydrogénase (LDH)
- R791 Profil anormal de coagulation
- R822 Biliurie
- R945 Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles hépatiques
- Z944 Présence de greffe de foie

Codes ATC utilisés : J05AB04 J05AE11 J05AE12 J05AX J05AX14 J05AX15 J05AX16 J05AX65 J05AX66 J05AX67 L03AB05 L03AB09 L03AB10 J05AF08 J05AF10 J05AF11 L03AB11 avec codes CIP3519671 3519694.

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Sujets en ALD avec codes CIM-10 d'insuffisance hépatique ou de greffes et/ou sujets hospitalisés avec codes CIM-10 d'insuffisance hépatique ou de greffes (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans les 8 années glissantes jusqu'au séjour d'inclusion.

Codes CIM 10 utilisés :

- K72 Insuffisance hépatique, non classée ailleurs
- Z944 Présence de greffe de foie

PATHOLOGIES CANCEREUSES ACTIVES

Sujets en ALD avec codes CIM-10 et/ou sujets hospitalisés avec codes CIM-10 (DP/DP du RUM/DR) dans l'année jusqu'au séjour d'inclusion.

Codes CIM 10 utilisés :

- C00-C97 : tumeurs malignes
- D00-D09 : tumeurs in situ
- D37-48 : tumeurs à évolution imprévisible ou inconnue
- Z510 : séance de radiothérapie
- Z511 : séance de chimiothérapie pour tumeur

ARTERIOPATHIE PERIPHERIQUE

Sujets en ALD avec codes CIM-10 d'athérosclérose, d'embolie ou de maladies vasculaires périphériques et/ou sujets hospitalisés avec codes CIM-10 d'atteinte vasculaire périphérique, distale, de l'aorte abdominale, iliaque ou des membres inférieurs (DP/DP du RUM/DR/DAS) et/ou sujets hospitalisés avec codes CCAM de chirurgie de désobstruction des artères carotides et des membres inférieurs dans les 8 années glissantes avant la date d'inclusion.

Codes CIM 10 utilisés :

- I70 Athérosclérose
- I702 Athérosclérose des artères distales
- I73 Autres maladies vasculaires périphériques
- I739 Maladie vasculaire périphérique sans précision
- I74 Embolie et thrombose artérielle
- I740 Embolie et thrombose artérielle de l'aorte abdominale
- I743 Embolie et thrombose artérielle des artères des membres inférieurs
- I744 Embolie et thrombose des artères distales sans précision
- I745 Embolie et thrombose de l'artère iliaque

Codes CCAM utilisés : DHCA004 EBAA002 EBAF001 EBAF003 EBAF004 EBAF005 EBAF006 EBAF009 EBAF010 EBAF011 EBCA001 EBCA002 EBCA004 EBCA008 EBCA010 EBCA011 EBCA013 EBCA015 EBCA017 EBEA003 EBEA005 EBKA001 EBKA002 EBKA003 EBKA004 ECFA003 ECFA004 ECLF004 EDCA004 EDCA005 EEAA002 EEAF001 EEAF002 EEAF003 EEAF004 EEAF005 EEAF006 EECA001 EECA002 EECA003 EECA005 EECA006 EECA007 EECA008 EECA010 EECA012 EEGA001 EEGA002 EEKA001 EELF002 EGAF003 EGCA003 EGFA006 EJCA002 EJEA001 EMSA001 ENAF001 ENAF002 ENFA005 EPCA002 EZCA002 EZCA003 EZCA004 EZFA003 EZPA001

DEMENCE

Sujets en ALD avec codes CIM-10 de démence et/ou sujets hospitalisés avec codes CIM-10 de démence ou délirium (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans les 8 années glissantes jusqu'au séjour d'inclusion.

et/ou

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC d'anti cholinestérases et autres médicaments anti- démence : au moins 1 date lorsqu'au moins un grand conditionnement est délivré ou au moins 2 dates de délivrance dans les autres cas dans les 3 années glissantes avant la date d'inclusion

Codes CIM10 utilisés

- F00 - démence de la maladie d'Alzheimer
- F01 - démence vasculaire
- F02 - démence au cours d'autres maladies classées ailleurs
- F03 - démence sans précision
- F051 - délirium surajouté à la démence
- G30 – maladie d'Alzheimer

Codes ATC utilisés : N06DA02, N06DA03, N06DA04, N06DX01.

CONSTRUCTION DU SCORE DE RISQUE HEMORRAGIQUE HAS-BLED MODIFIÉ

a. hypertension (H)

Sujets hospitalisés avec code CIM-10 d'hypertension (DP/DP du RUM/DR/DAS) dans l'année glissante jusqu'au séjour d'inclusion et/ou

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC d'antihypertenseurs : au moins 1 date de délivrance dans les 6 mois avant la date d'inclusion.

Codes CIM-10 utilisés :

- I10 Hypertension artérielle essentielle
- I11 Cardiopathie hypertensive
- I12 Néphropathie hypertensive
- I15 Hypertension secondaire

Codes ATC utilisés : C02, C03, C07, C08, C09, C10BX03, C10BX04, C10BX06, C10BX07, C10BX09, C10BX10, C10BX11

b. fonction rénale et/ou hépatique altérée (A)

Fonction rénale altérée : définition cf page 59 restreinte aux ALD active et pour les hospitalisations dans l'année glissante jusqu'au séjour d'inclusion.

Fonction hépatique altérée : définition cf page 59 restreinte aux ALD active et pour les hospitalisations dans l'année glissante jusqu'au séjour d'inclusion.

c. antécédent d'AVC ischémique (S)

définition cf page 55 restreinte aux ALD actives et pour les hospitalisations dans l'année glissante avant le séjour d'inclusion.

d. antécédent d'hémorragies (B)

définition cf page 57 restreinte dans l'année glissante avant le séjour d'inclusion.

e. International Normalised Ratio INR non contrôlé (L)

Chez les sujets traités par AVK, ceux pour lesquels un dosage biologique d'INR a été retrouvé en ville dans le mois précédent la pose de stent - le caractère non contrôlé de l'INR est défini

Mois du traitement sous AVK	INR	
	Fréquence attendue sur le mois glissant précédent la pose du stent	Non contrôlé si
1 ^{er}	8 (2 fois par semaine)	≥ 10
2 ^{ème}	4 (1 fois par semaine)	≥ 6
3 ^{ème} au 6 ^{ème}	2 (1 fois toutes les 2 semaines)	≥ 4
7 ^{ème} jusqu'au 12 ^{ème}	1	≥ 2

Définition pour le traitement par anti-vitamines AVK : au moins 1 date de dans les 6 mois glissants avant la date d'inclusion (code ATC B01AA)

Codes NABM utilisés : 0127, 0126

f. Consommation concomitante de médicaments/alcool(D)

Consommation de médicaments : Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC d'aspirine et/ou d'inhibiteurs de la P2Y12 et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS : au moins 1 date de délivrance dans les 6 mois avant la date d'inclusion

Codes ATC utilisés : aspirine B01AC06 C10BX02 N02BA01

Inhibiteurs de la P2Y12 clopidogrel B01AC04, ticlopidine B01AC05, prasugrel B01AC22, ticagrelor B01AC24, cangrelor B01AC25, B01AC26, B01AC30

AINS M01AA M01AB M01AC M01AE M01AG M01AH M01AX01 M01AX02

Consommation d'alcool : définition cf page 58 restreinte dans l'année glissante jusqu'au séjour d'inclusion.

CO-TRAITEMENTS

ANTIHYPERTENSEURS

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC d'antihypertenseurs : au moins 1 date de délivrance dans les 6 mois avant la date d'inclusion et après la date index au cours du suivi nombre de délivrance supérieur ou égal à deux tiers du temps de participation.

Codes ATC utilisés : C03, C08, C09, C10BX03, C10BX04, C10BX06, C10BX07, C10BX09, C10BX10, C10BX11 C10BX12

BÉTA-BLOQUANTS

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC de bêta-bloquants : au moins 1 date de délivrance dans les 6 mois avant la date d'inclusion et après la date index au cours du suivi nombre de délivrance supérieur ou égal à deux tiers du temps de participation.

Codes ATC utilisés : C07

HYPOLIPEMIANTS

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC des inhibiteurs de l'HMGCoA reductase ou statines seuls ou en association, fibrates: au moins 1 date de délivrance dans les 6 mois avant la date d'inclusion et après la date index au cours du suivi nombre de délivrance supérieur ou égal à deux tiers du temps de participation.

Code ATC utilisés : C10AA, C10AB, C10BA, C10BX

ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC d'aspirine à faible doses et/ou inhibiteurs de la P2Y12:

- dans les 6 mois avant la date d'inclusion : 1 date de délivrance
- après la date index au cours des 6 premiers mois du suivi : bithérapie définie comme un nombre de délivrance d'aspirine et d'inhibiteurs de la P2Y12 supérieur ou égal à deux tiers du temps en cas de pose de stents actifs ou le cas échéant, au moins deux tiers du temps de suivi
- après la date index au cours des 3 premiers mois du suivi : bithérapie définie comme un nombre de délivrance d'aspirine et d'inhibiteurs de la P2Y12 supérieur ou égal à deux tiers du temps en cas de pose de stents nus/non actifs ou le cas échéant, au moins deux tiers du temps de suivi

Code ATC utilisés: aspirine B01AC06 B01AC30 C10BX02

Inhibiteurs de la P2Y12 clopidrogel B01AC04, ticlopidine B01AC05, prasugrel B01AC22, ticagrelor B01AC24, cangrelor B01AC25, B01AC26, B01AC30

Hors CIP suivant : N02BA01 3432349, 3189819, 3261020, 3007244, 3353153, 3122689, 3351510, 3400931226895, 3400930072448, 3400931898191, 3400932610204, 3400933515102, 3400933531539, 3400934323492

ANTICOAGULANTS

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC d'anticoagulants oraux, AVK, ou héparines de bas poids moléculaires HBPM et/ou fondaparinux: au moins 1 date de délivrance dans les 6 mois avant la date d'inclusion et après la date index au cours du suivi nombre de délivrance supérieur ou égal à deux tiers du temps de participation.

Codes ATC utilisés: anti-vitamines K B01AA, Héparines B01AB04 B01AB05 B01AB06 B01AB10 B01AE07 B01AF, Fondaparinux B01AX05

INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC d'inhibiteurs de la pompe à protons ou antagonistes des récepteurs H2: au moins 1 date de délivrance dans les 6 mois avant la date d'inclusion et après la date index au cours du suivi nombre de délivrance supérieur ou égal à deux tiers du temps de participation.

Codes ATC utilisés : A02BC

ANTI-INFLAMMATOIRES

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC d'anti-inflammatoires stéroïdiens AIS à visée systémique ou non stéroïdiens AINS: au moins 1 date de délivrance dans les 6 mois avant la date d'inclusion et après la date index au cours du suivi nombre de délivrance supérieur ou égal à un quart du temps de participation.

Codes ATC utilisés:

AIS à usage systémique non associés H02AA02 H02AA03 H02AB01 H02AB02 H02AB04 H02AB05 H02AB06 H02AB07 H02AB08 H02AB09 H02AB10 H02AB17

AINS M01AA M01AB M01AC M01AE M01AG M01AH M01AX01 M01AX02 avec codes CIP : 3432349, 3189819, 3261020, 3007244, 3353153, 3122689, 3351510, 3400931226895, 3400930072448, 3400931898191, 3400932610204, 3400933515102, 3400933531539, 3400934323492

ANTI-DEPRESSEURS

Sujets ayant bénéficié de remboursements de codes ATC des inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine, de la monoamine oxydase, de la sérotonine ou d'autres antidépresseurs: au moins 1 date de délivrance dans les 6 mois avant la date d'inclusion et après la date index au cours du suivi.

Codes ATC utilisés : N06A

