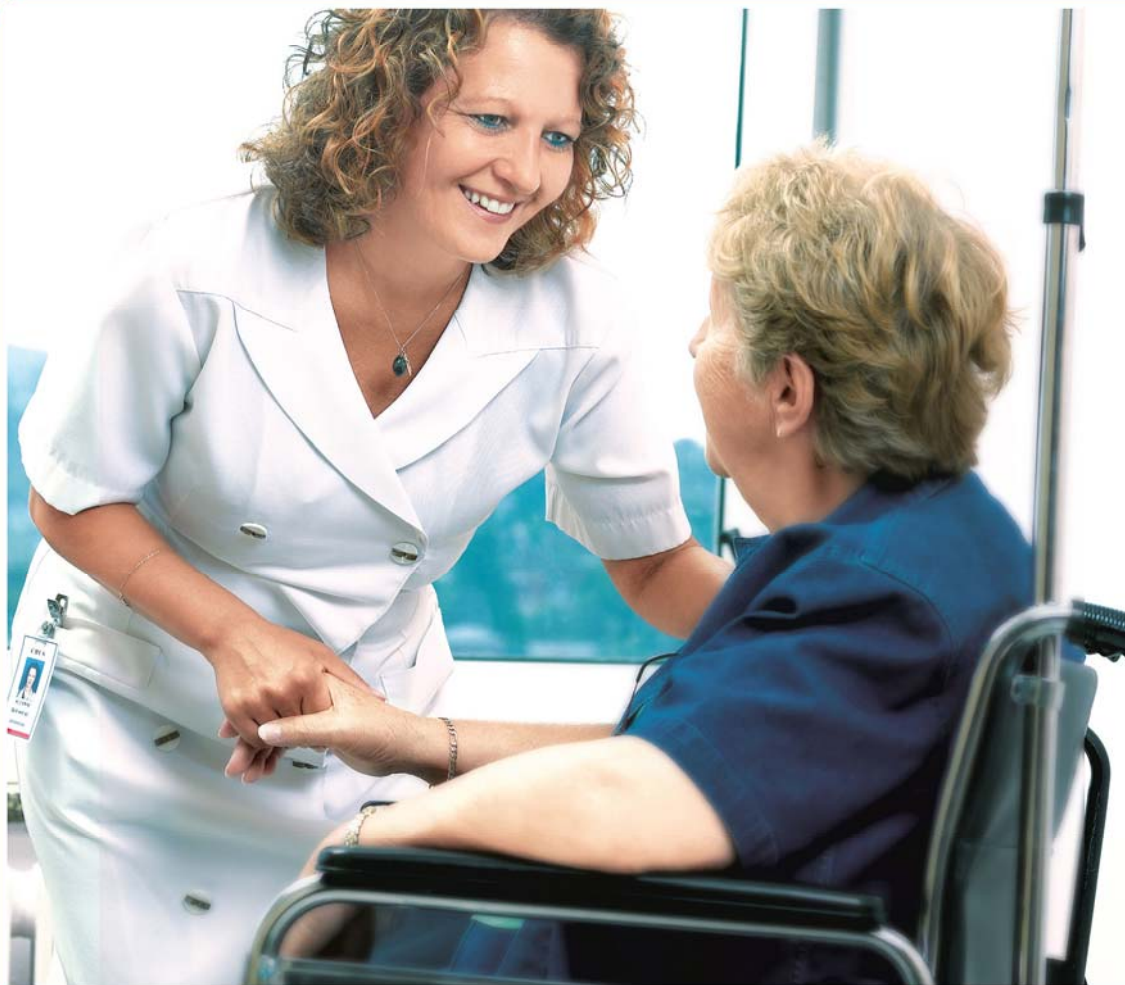


**INTERVENTION CORONARIENNE
PERCUTANÉE AVEC STENTS MÉDICAMENTÉS
(1^{RE} ET 2^E GÉNÉRATION)
VERSUS STENTS MÉTALLIQUES NUS :
REVUE DE LA LITTÉRATURE ET
ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ**

UETMIS

UNITÉ D'ÉVALUATION DES
TECHNOLOGIES ET DES MODES
D'INTERVENTION EN SANTÉ



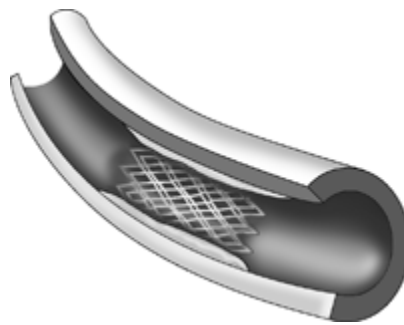
© UETMIS 2015



Centre hospitalier
universitaire
de Sherbrooke

www.chus.qc.ca

**INTERVENTION CORONARIENNE PERCUTANÉE
AVEC STENTS MÉDICAMENTÉS (1^{RE} ET 2^E GÉNÉRATION)
VERSUS STENTS MÉTALLIQUES NUS :
REVUE DE LA LITTÉRATURE ET ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ**



Janvier 2015

© UETMIS-CHUS 2015

LA MISSION

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) a pour mission de soutenir et conseiller les gestionnaires du CHUS et du RUIS de l'Université de Sherbrooke dans la prise de décision par la synthèse et la production de connaissances pour l'utilisation efficiente des ressources et l'amélioration de la qualité des soins et des services aux patients et de contribuer à la mission universitaire du CHUS par ses pointes d'excellence, ses activités de transfert de connaissances et ses partenariats.

UNITÉ D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ DU CHUS

Christian Bellemare, M. Sc.
Coordonnateur

Jean-François Fiset, Ph. D.
Conseiller en évaluation des technologies

Suzanne K. Bédard, T. M., B. A.
Conseillère en évaluation des technologies

Thomas Poder, Ph. D.
Conseiller-cadre en évaluation des technologies

Monique Robillard
Agente administrative cl.1

Dépôt légal

Bibliothèque nationale du Québec
Bibliothèque nationale du Canada
ISBN 978-2-9814186-4-7

© UETMIS-CHUS, 2015

Pour tout renseignement sur ce document ou sur les activités de l'UETMIS du CHUS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

CHUS - Hôtel-Dieu

580, rue Bowen Sud

Sherbrooke (Québec) J1G 2E8

Téléphone : (819) 346-1110, poste 11879

uniteetmis.chus@ssss.gouv.qc.ca

Pour citer ce document :

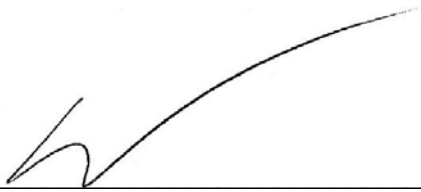
Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (UETMIS-CHUS). *Intervention coronarienne percutanée avec stents médicamenteux (1^{re} et 2^e génération) versus stents métalliques nus : revue de la littérature et analyse coût-efficacité* – Rapport d'évaluation préparé par Thomas Poder, Lucien Pehotaha Coulibaly et Jihane Erraji (UETMIS Janvier-2015) Sherbrooke « 2015 », XVI, 39 p.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

AVANT-PROPOS

INTERVENTION CORONARIENNE PERCUTANÉE AVEC STENTS MÉDICAMENTÉS (1^{RE} ET 2^E GÉNÉRATION) VERSUS STENTS MÉTALLIQUES NUS : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ

Depuis plusieurs années, le CHUS utilise des stents pour ses interventions coronariennes percutanées (ICP). Deux grandes catégories de stents sont utilisées au CHUS, soit le stent médicamenté et le stent métallique nu. Alors que le stent médicamenté était utilisé avec restriction en privilégiant les patients les plus à risque de resténose (20 à 40 % des cas), on observe depuis le milieu de l'année 2013 une progression fulgurante de leur utilisation suite à une diminution du prix des stents médicamentés. En février 2014, leur taux d'utilisation était ainsi supérieur à 80 %, malgré un surcoût unitaire d'environ 210 \$. Considérant ce surcoût et l'efficacité clinique potentiellement supérieure du stent médicamenté par rapport au stent métallique nu, les responsables du Programme-clientèle soins cardiopulmonaires du CHUS s'interrogent sur la possibilité d'un usage sans restriction des stents médicamentés. Une demande a donc été adressée à l'UETMIS afin de soutenir et d'aider le CHUS dans la prise de décision de continuer ou non à restreindre l'usage des stents médicamentés pour les ICP. Afin de répondre à cette demande, l'UETMIS a effectué une revue de la littérature sur les principaux avantages des stents médicamentés par rapport aux stents métalliques nus. Cette revue est basée sur des revues systématiques et des méta-analyses déjà existantes. De plus, une collecte de données de coûts a été réalisée afin de simuler l'impact budgétaire pour le CHUS de ne plus restreindre l'utilisation des stents médicamentés.



Christian Bellemare, M.Sc
Coordonnateur de l'UETMIS, DQPEP, CHUS

ÉQUIPE DE PROJET

Auteurs

M. Thomas Poder, Ph.D.	Cadre-conseil en évaluation des technologies UETMIS, DQPEP, CHUS
M. Lucien Pehotaha Coulibaly, M.Sc.	Stagiaire UETMIS, DQPEP, CHUS
M ^{me} Erraji Jihane, M.Sc.	Stagiaire UETMIS, DQPEP, CHUS

Collaborateurs

D ^r Simon Bérubé, M.D.	Cardiologue CHUS
D ^r Paul Farand, M.D.	Chef médical Programme-clientèle soins cardiopulmonaires, CHUS
M ^{me} Andrée Maltais, Inf., M.Sc.	Chef de soins et services Service d'hémodynamie, CHUS
M ^{me} Hélène Demers	Technicienne en administration Service des achats, CHUS
M ^{me} Ariane Breton	Archiviste médicale Infocentre, Archives médicales, CHUS
M. Serge Maltais, M.Sc.	Chargé de projet Département de pharmacie, CHUS

Relecture

M ^{me} Linda Hubert, M.Sc.	Directrice DQPEP, CHUS
M ^{me} Suzanne K. Bédard, T.M., B.A.	Conseillère en évaluation des technologies UETMIS, DQPEP, CHUS
M ^{me} Linda Cormier, B. Sc. inf., M.B.A.	Coordonnatrice clinico-administrative Programme-clientèle soins cardiopulmonaires, DISC, CHUS

Correction d'épreuves et mise en page

M ^{me} Monique Robillard	Agente administrative UETMIS, DQPEP, CHUS
-----------------------------------	--

Lecture et approbation

M. Christian Bellemare, M.Sc.	Coordonnateur UETMIS, DQPEP, CHUS
-------------------------------	--------------------------------------

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé par M. Thomas Poder, M. Lucien Pehotaha Coulibaly et M^{me} Jihane Erraji de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé de la Direction de la qualité, de la planification, de l'évaluation et de la performance du CHUS, à la demande de M^{me} Linda Cormier, chef clinico-administrative, et de D^r Paul Farand, chef médical, Programme-clientèle soins cardiopulmonaires du CHUS. Nous tenons à remercier tous nos collaborateurs et relecteurs pour leur généreuse collaboration à la réalisation de ce rapport.

DIVULGATION DE CONFLIT D'INTÉRÊTS

Aucun conflit à signaler

ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS

ACTP	<i>Angioplastie coronaire transluminale percutanée</i>
CHUS	<i>Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke</i>
DQPEP	<i>Direction de la qualité, de la planification, de l'évaluation et de la performance</i>
ERC	<i>Essai randomisé contrôlé</i>
EO	<i>Étude observationnelle</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ICP	<i>Intervention coronarienne percutanée</i>
IM	<i>Infarctus du myocarde</i>
MA	<i>Méta-analyse</i>
mm	<i>Millimètre</i>
ND	<i>Non disponible</i>
NS	<i>Non significatif</i>
PAC	<i>Pontage aorto-coronarien</i>
RLC	<i>Revascularisation de la lésion cible</i>
RVC	<i>Revascularisation du vaisseau cible</i>
SEE	<i>Stent à éluant Everolimus</i>
SEL	<i>Stent à éluant de la famille Limus (SEM-1 et SEM-2)</i>
SEM	<i>Stent à élution médicamenteuse</i>
SEM-1	<i>Stent à élution médicamenteuse de 1^{re} génération (Sirolimus et Paclitaxel)</i>
SEM-2	<i>Stent à élution médicamenteuse de 2^e génération (Everolimus et Zotarolimus)</i>
SEP	<i>Stent à éluant Paclitaxel</i>
SES	<i>Stent à éluant Sirolimus</i>
SEZ	<i>Stent à éluant Zotarolimus (R pour Resolute et E pour Endeavor)</i>
SMN	<i>Stent métallique nu</i>
STEMI	<i>ST Segment Elevation Myocardial Infarction</i>
UETMIS	<i>Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé</i>

Définitions

La revascularisation de la lésion cible se définit comme toute répétition de chirurgie du vaisseau cible en raison d'une resténose ou d'autres complications de la lésion cible (jusqu'à 5 mm en distal par rapport à la cible initiale).

La resténose est une conséquence fréquente de l'intervention coronaire percutanée (ICP) et renvoie au rétrécissement récurrent d'un vaisseau sanguin auparavant dilaté dans le cadre d'une ICP.

L'utilisation du terme « surcoût » correspond ici à une différence de prix entre les deux dispositifs.

RÉSUMÉ

Les stents à élution médicamenteuse (SEM) ont été reçus à travers le monde avec beaucoup d'enthousiasme, comme une technologie révolutionnaire qui promettait d'éradiquer la resténose et la nécessité de multiples interventions de revascularisation après une intervention coronarienne percutanée. Néanmoins, peu après leur mise sur le marché on observait des rapports d'augmentation potentielle de mortalité et de thrombose précoce et tardive. En outre, le coût des SEM était beaucoup plus élevé que ceux des stents métalliques nus (SMN), ce qui a conduit à restreindre son utilisation dans de nombreux pays. Au cours des dernières années, la technologie des SEM a encore évolué et une baisse des coûts a pu être constatée tout en améliorant le profil de sécurité avec une diminution des thromboses rapportées. La nécessité d'une réévaluation du coût-efficacité de ces dispositifs se pose donc.

À partir de 2014, le CHUS a constaté une augmentation de son taux d'implantation de SEM par rapport aux SMN. Celui-ci est ainsi passé de 61 % en 2013 à 81 % début 2014. Cette évolution est due à une réduction remarquable de la différence de coûts entre les SEM et les SMN depuis la mi-2013. Cette situation a conduit le CHUS à s'interroger sur la généralisation des SEM, une réflexion qui s'est traduite par une demande adressée à l'UETMIS.

Dans le but de répondre à cette question de généralisation ou non des SEM au CHUS, la méthodologie adoptée par l'UETMIS est celle d'une revue de la littérature associée à une étude de coût-efficacité. La revue de la littérature s'est limitée aux revues systématiques avec méta-analyses déjà existantes et à quelques études primaires.

Dix-huit études ont été incluses dans la revue de la littérature, la plupart étant des méta-analyses d'essais randomisés. Les résultats obtenus indiquent une supériorité des SEM par rapport aux SMN en ce qui a trait aux taux de réintervention de la lésion ou du vaisseau cible. Par contre, il n'existe aucune différence pour ce qui est de la mortalité et de l'infarctus du myocarde. On constate également un risque accru de thrombose tardive avec les SEM, à l'exception probable des SEM Cobalt-Chrome à l'Everolimus, qui sont une proportion importante des SEM implantés au CHUS. Des simulations de coût-efficacité ont pu être produites à partir des données issues de la littérature combinées aux données de coûts au CHUS. Ces simulations indiquent un résultat positif pour une couverture de 100 % des patients éligibles aux SEM. Cependant, en limitant l'usage des SEM aux patients les plus à risque de resténose, on constate une augmentation substantielle des économies de coûts. Ainsi, l'UETMIS du CHUS recommande un usage non restreint des SEM de seconde génération au CHUS tout en insistant bien sur la nécessité de bien sélectionner les patients pouvant en bénéficier si l'on souhaite maximiser les économies financières potentielles pour le CHUS.

SUMMARY

Drug-eluting stents (DESs) were enthusiastically welcomed around the world as ground-breaking technology promising to eradicate restenosis and the necessity to perform multiple revascularization procedures following a percutaneous coronary intervention. However, soon after these stents were released on the market, there were reports of a potential increase in mortality and of early or late thrombosis. In addition, the cost of drug-eluting stents was far higher than that of bare-metal stents (BMSs), which has led to limited use in many countries. In the past few years, DES technology has improved and costs have been reduced while improving the safety profile with decreased thrombosis reported. As a consequence, a reassessment of the cost-effectiveness is clearly needed.

Starting in 2014, the CHUS has seen an increase in the implantation rate of DESs vs. BMSs, with the rate rising from 61 % in 2013 to 81 % in early 2014. This increase was caused by a significant reduction of the difference in costs between DES and BMS as of mid-2013. This situation has led the CHUS to question the more widespread use of DESs and to submit an inquiry to its health technology assessment unit (UETMIS).

The methodology chosen by the UETMIS to answer this question, and determine whether or not the use of DESs should be generalized at the CHUS, was to review the scientific literature and perform a cost-effectiveness study. This review was limited to systematic reviews with already existing meta-analyses, and to a few primary studies.

Eighteen studies were included in the literature review, most of them being meta-analyses of randomized trials. The results obtained indicate that DESs are superior to BMSs when it comes to the rates of target vessel revascularization or target lesion revascularization. On the other hand, there is no difference in terms of mortality and myocardial infarction. There is also an increased risk of late thrombosis with DESs, with the probable exception of cobalt-chromium everolimus DESs, which are a significant proportion of DESs at the CHUS. Cost-effectiveness simulations were conducted using the data from the literature and data on costs at the CHUS. These simulations indicate a positive result for full coverage of patients eligible for the use of DESs. However, by restricting the use of DESs to patients with higher risks of restenosis, one can see a substantial increase in cost savings. Thus, the UETMIS of the CHUS recommends unrestricted use of second generation DES while insisting on the need to carefully select patients if one wishes to maximize potential cost savings to the CHUS.

TABLE DES MATIÈRES

LA MISSION	i
AVANT-PROPOS	iii
ÉQUIPE DE PROJET	v
REMERCIEMENTS	vii
ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS	ix
RÉSUMÉ	xi
SUMMARY	xiii
TABLE DES MATIÈRES	xv
1. INTRODUCTION	1
1.1. Problématique	1
1.2. Mise en contexte	1
1.3. Question décisionnelle	2
1.4. Objectif de recherche	2
1.5. Question de recherche	2
2. MÉTHODOLOGIE	3
2.1. Devis de l'étude	3
2.2. Recension des écrits	3
2.3. Évaluation de la qualité de la preuve et analyse des données	4
2.4. Variables à l'étude	4
3. RÉSULTATS	5
3.1. Résultats du processus de sélection des études	5
3.2. Les différents types de stents	7
3.3. Mesures d'efficacité des stents	8
3.4. Mesures d'innocuité des stents	12
3.5. Les facteurs de risques	15
4. ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ	17
5. DISCUSSION	23
6. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	25
6.1. Conclusions	25
6.2. Recommandations	25
ANNEXE 1 – STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET DIAGRAMME DE FLUX PRISMA AU 22 JUILLET 2014.	27
ANNEXE 2 – RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE PALMERINI ET AL. (2012)	29
ANNEXE 3 – DÉTAILS DU CALCUL DES COÛTS ASSOCIÉS A UNE RÉINTERVENTION POUR UN ÉCHEC DE VASCULARISATION SUITE A LA POSE D'UNE ENDOPROTHÈSE CORONARIENNE.	31
ANNEXE 4 – STATISTIQUES DE RVC AU CHUS	33

ANNEXE 5 –SIMULATIONS DE COÛT-EFFICACITÉ SELON LA PERSPECTIVE DU RÉSEAU
QUÉBÉCOIS DE LA SANTÉ..... 35
RÉFÉRENCES 37

CHAPITRE 1

1. INTRODUCTION

1.1. Problématique

La cardiologie interventionnelle a connu plusieurs révolutions majeures au cours des dernières décennies. La première révolution a eu lieu avec l'introduction de l'angioplastie percutanée par ballonnet et la seconde avec l'introduction des stents métalliques nus (SMN). À la différence du ballonnet qui permet de dilater le vaisseau cible, le SMN est une endoprothèse constituée d'un fin treillis cylindrique en acier inoxydable que l'on place à l'intérieur des artères coronaires pour maintenir ouvertes les sections affaiblies qui sont dilatées par angioplastie à l'aide d'un ballonnet. Ces interventions ont permis des améliorations cliniques significatives et ont réduit de façon très importante les taux de réintervention (Bokov et Flaud 2011). Ces interventions sont désormais considérées comme la référence en termes de prise en charge de la maladie coronarienne à risque élevé. En particulier, l'introduction des SMN a permis de prévenir les dissections coronaires et de résoudre le problème de l'occlusion subaiguë réduisant ainsi la chirurgie de conversion par pontage coronarien. Malgré une baisse des taux de resténose avec les SMN, ceux-ci demeurent cependant élevés en raison du risque de resténose intra-stent lié à une hyperplasie néointimale. Ces resténoses intra-stent ont pour conséquence de nombreuses réinterventions et un taux important de morbidité. Pour pallier à ce problème, un nouveau type de stents a été produit : les stents à élution médicamenteuse (SEM). Ces stents sont conçus de façon à libérer progressivement des molécules antiprolifératives dans le vaisseau traité (Silvain et al. 2014). Ces molécules sont ainsi intégrées à une couche de polymère recouvrant la surface métallique du stent (Sirolimus ou Paclitaxel pour la première génération et Everolimus ou Zotarolimus pour la deuxième génération). Ces SEM ont fait l'objet de nombreux essais cliniques afin d'en déterminer l'efficacité et l'innocuité par rapport aux SMN pour une intervention coronaire percutanée (ICP). Leurs résultats semblent indiquer une supériorité des SEM par rapport aux SMN en ce qui a trait aux taux de revascularisation de la lésion ou du vaisseau cible, mais des doutes persistent en ce qui concerne les risques de thrombose et de mortalité (Bokov et Flaud 2011). Par ailleurs, le coût d'acquisition des SEM est relativement plus élevé que celui des SMN, ce qui en a limité la généralisation. Cependant au cours des deux dernières années, la différence de coût entre les SEM et les SMN s'est considérablement réduite. À la lumière de ces nouvelles données, il s'avère donc nécessaire de déterminer l'efficacité relative de ces dispositifs et de mettre en relief les coûts supplémentaires qui y sont associés (i.e. rapport coût-efficacité) afin d'évaluer s'il est intéressant d'en généraliser l'usage.

1.2. Mise en contexte

Depuis l'an dernier, le CHUS utilise principalement des SEM comme endoprothèses pour la restauration de la circulation sanguine. Ces SEM sont depuis 2008 principalement de seconde génération. Des SMN sont également utilisés par le CHUS et sont moins coûteux que les SEM, représentant une différence de coût de 210 \$ en moyenne. Toutes choses égales par ailleurs, de façon à parvenir à un coût équivalent par revascularisation évitée, il apparaît ainsi nécessaire que le taux de revascularisation évitée avec les SEM soit plus important que pour les SMN.

De fait, le CHUS réalise en moyenne 1600 ICP par an. En considérant que le nombre d'endoprothèses utilisées pour chaque patient lors d'une ICP est en moyenne de 1,6, cela conduit à la pose de plus de 2500 endoprothèses par année. La répartition de ces endoprothèses se fait largement en faveur des SEM depuis 2013. Notons également qu'une hausse marquée a eu lieu au début de l'année 2014 avec un taux de SEM à 81 %, alors que celui-ci était de 61 % en 2013 et inférieur à 50 % auparavant. Cette évolution fait suite à une révision du prix des endoprothèses au milieu de l'année 2013 qui a conduit à une réduction importante de la différence de coûts entre les SEM et les SMN. Cette différence est ainsi passée de 800-1000 \$ à 210 \$ en moyenne en faveur des SMN. Considérant ce surcoût et l'efficacité clinique potentiellement supérieure du stent médicamenteux par rapport au stent métallique nu, les responsables du Programme-clients soins cardiopulmonaires du CHUS se questionnent ainsi sur la possibilité d'un usage sans restriction des stents médicamenteux. Une demande a donc été adressée à l'UETMIS afin de soutenir et d'aider le CHUS dans la prise de décision de continuer ou non à restreindre l'usage des stents médicamenteux pour les ICP. Ainsi, la revue de la littérature effectuée dans ce rapport a pour but de savoir si on doit continuer à augmenter le ratio de SEM par rapport aux SMN au CHUS, tout en sachant que le Cardiac Care Network de l'Ontario recommandait il y a quelques années encore un taux de 40-60 % pour les SEM de première génération (Cardiac Care Network of Ontario, 2003).

1.3. Question décisionnelle

Doit-on continuer à restreindre l'utilisation des SEM pour les ICP au CHUS?

1.4. Objectif de recherche

Évaluer par une analyse coût-efficacité la pertinence de restreindre l'utilisation des SEM.

1.5. Question de recherche

La principale question de recherche est la suivante : « L'utilisation des SEM (en particulier de deuxième génération) permet-elle de réduire le taux d'interventions de revascularisation du vaisseau cible à deux ans ou plus chez les patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée par rapport aux SMN? Dans l'affirmative, quel est son rapport coût-efficacité? » Les questions secondaires sont les suivantes : « L'utilisation des SEM permet-elle de réduire davantage le taux d'interventions de revascularisation du vaisseau cible chez certaines catégories de patients? Quels sont les autres avantages et inconvénients des SEM par rapport aux SMN? »

CHAPITRE 2

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Devis de l'étude

Le type de devis utilisé dans le cadre de cette évaluation est une revue des revues systématiques déjà existantes dans la littérature, à laquelle s'ajoute une revue des rapports de différentes agences canadiennes d'évaluation. À noter que nous avons complété notre recherche par l'ajout d'études primaires dans le but d'obtenir des informations additionnelles sur les facteurs de risques de resténose et sur la proportion de la population possédant ces facteurs. De même, compte tenu que l'objet de notre étude est de comparer l'efficacité des SEM de seconde génération avec les SMN, l'identification d'études primaires ayant fait cette comparaison sera considérée si les revues systématiques de la littérature déjà existantes n'en font pas mention.

Critères d'inclusion

Cette revue de la littérature s'intéresse aux études suivantes :

- Études ou revues publiées en français et en anglais;
- Revues systématiques de la littérature avec méta-analyses ayant porté sur la comparaison des endoprothèses coronariennes de type SMN et SEM (1^{re} et 2^e génération);
- Études randomisées comparant SMN et SEM de seconde génération;
- Études utilisant des indicateurs standardisés;
- Études portant sur les individus humains.

Critères d'exclusion

Sont exclues les études suivantes :

- Études portant sur des animaux;
- Études de cas;
- Études basées sur des sous-échantillons d'études plus importantes;
- Études ou revues basées uniquement sur des éluants disponibles en Europe (e.g. Biolimus, Janus, Orsiro, etc.).

2.2. Recension des écrits

Les moteurs de recherche utilisés pour cette revue de la littérature sont Pubmed, les sites d'évaluation des technologies et des modes d'intervention des autres CHU du Québec (UETMIS), les sites de l'ACMTS, de l'INESSS et du Center for Reviews and Dissemination. Nous complétons notre recension par l'exploitation des références des études identifiées.

La recherche des rapports des unités et des agences d'évaluation se fait sur une période de dix ans, de janvier 2004 à juillet 2014. Pour les études primaires et les revues systématiques publiées, la

période couverte va de janvier 2012 à juillet 2014. À noter que certaines études sur les facteurs de risques de resténose antérieures à 2012 pourraient être sélectionnées en raison de la non-disponibilité d'études plus récentes.

Les mots-clés utilisés dans les différents moteurs de recherche sont :

Drug eluting stent
Resténose / restenosis OR coronary (re)stenosis
Maladie de l'artère coronarienne / coronary artery disease
Percutaneous coronary intervention
Target vessel revascularization

Dans la base de données Pubmed, les termes MESH sont utilisés.

2.3. Évaluation de la qualité de la preuve et analyse des données

L'évaluation de la qualité de chaque étude est faite avec l'utilisation de la grille de Hailey et al. (2002) tandis que l'outil AGREE est utilisé pour ce qui est de l'évaluation de la qualité des rapports d'évaluation. Le score AMSTAR (Shea et al. 2007) est utilisé pour juger de la rigueur des revues systématiques et des rapports d'évaluation. En ce qui concerne les études primaires, celles-ci sont évaluées à l'aide de l'outil développé par Downs et Black (1998).

La sélection des articles est réalisée en groupe de trois chercheurs suite à la lecture des titres et des résumés. Une fois cette première sélection réalisée, une lecture complète des articles est effectuée par groupe de deux chercheurs et la sélection est basée sur l'application des critères d'inclusion et d'exclusion. En cas de désaccord, un troisième chercheur réalise un arbitrage. L'extraction des données dans un fichier Excel est également réalisée par deux chercheurs et les données collectées sont confrontées. Si une divergence apparaît, un troisième chercheur lit l'étude en question et réalise un arbitrage.

2.4. Variables à l'étude

Plusieurs variables sont collectées afin de documenter les résultats. Les principales variables sont :

- Taux de revascularisation de la lésion ou du vaisseau cible pour 1 an, 2 ans, 3 ans et plus;
- Taux de mortalité lié à un problème cardiaque;
- Taux de thrombose intra-stent;
- Type de médicament enduisant le stent et le nom du fabricant;
- Durée de l'hospitalisation;
- Autres résultats patients;
- Caractéristiques patients (sexe, âge, pathologie, longueur de la lésion, etc.);
- Facteurs de risque de réintervention pour resténose.

CHAPITRE 3

3. RÉSULTATS

3.1. Résultats du processus de sélection des études

Les résultats de notre recherche dans les différentes bases de données ont permis de recenser 4255 études. La stratégie de recherche documentaire utilisée à cet effet et le diagramme de flux PRISMA sont fournis en annexe 1. Au final nous avons retenu 18 études, dont 4 rapports d'agence d'évaluation, 11 méta-analyses (MA) et 3 études primaires. Les essais analysés dans les méta-analyses recensées sont dans leur grande majorité des essais contrôlés randomisés ayant été effectués auprès de patients atteints de coronopathie sans caractéristiques précises. Certaines MA traitent cependant spécifiquement de certains sous-groupes de patients, tels que des diabétiques ou des patients atteints de STEMI (*ST Segment Elevation Myocardial Infarction*). La population dans ces études est principalement masculine avec un âge moyen de 65 ans. Les études recensées font le plus souvent état d'une comparaison entre les SMN et les SEM de première génération en ce qui a trait à l'efficacité et l'innocuité de ces dispositifs. D'autres études, moins nombreuses, comparent l'efficacité et la sécurité des SEM entre eux, en fonction des différents types d'éluants utilisés. Ces études traitent néanmoins le plus souvent de la sécurité des SEM, notamment en ce qui a trait au risque de thrombose.

Tableau 1a. Caractéristiques des études incluses (rapports d'évaluation)

Auteurs	Année de publication	Période couverte	Type de stent & Génération	Longueur de lésion	Population à l'étude	Caractéristiques des patients	Score AGREE	Score AMSTAR
UETMIS McGill	2003	MA : Jusqu'à 2003 Cohorte McGill: 1998-2000 1995-1997	SEM-1 Vs SMN	ND	MA : 3188 patients	Patients atteints de coronopathie avec ou sans revascularisation répétée	71,01 %	5/11
AETMIS	2004	MA : Décembre 1998 à décembre 2003 Cohorte Québec 1995-2000	SEM-1 Vs SMN	ND	MA : 5090 patients Cohorte QC : 16746 patients	Aucun critère d'exclusion Une modélisation avec 100 % des patients et une autre avec 20 % les plus à risque de resténose	71,02 %	8/11
OCCETS	2005	MA : De 1995 à décembre 2003 Cohorte : 2002-2003	SEM-1 Vs SMN	9,56-14,9 mm	MA : 5090 patients	Patients atteints de coronopathie	70,53 %	9/11
UETMIS McGill	2011	MA : Jusqu'à 2010 Cohorte ontarienne : Décembre 2003 à mars 2005 Cohorte McGill : Juin-juillet 2011	SEM-1 Vs SMN	ND	Cohorte ontarienne : 3751 paires Cohorte McGill 116 patients 2 MA : 14 500 et 4206 patients	Patients atteints de coronopathie	77,00 %	7/11

Notes : ND : Non disponible MA : Méta-analyse SMN : Stent métallique nu SEM : Stent à élution médicamenteuse ERC : Essai randomisé contrôlé
mm : millimètre

Tableau 1b. Caractéristiques des études incluses (méta-analyses)

Auteurs	Année de publication	Période couverte	Type de stent & Génération	Longueur de lésion	Population à l'étude	Caractéristiques des patients	Score AMSTAR
Stettler et al.	2007	Jusqu'à mars 2007	SEM-1 Vs SMN	Jusqu'à 66 mm	18 023 patients	Patients souffrant de coronopathie	9,5/11
Cassese et al.	2012	Jusqu'à mars 2012	R-SEZ vs SEL vs E-SEZ	ND	14 980 patients	Patients souffrant de coronopathie	9,5/11
Cortese et al.	2012	Jusqu'à janvier 2010	SEM-1 & 2 Vs SMN	10-33 mm	3 182 patients	Patients souffrant de coronopathie avec petits vaisseaux (< 3 mm)	10/11
Martin-Reyes et al.	2012	2006 à mai 2010.	SEM-2 Vs SEM-1	11,24 - 16,4 mm	16 924 patients	Patients avec des symptômes ou des signes objectifs d'ischémie myocardique due à la maladie coronarienne.	9/11
Wallace et al.	2012	Janvier 1980 à février 2011	SEM-1 Vs SMN	ND	10 459 patients	Patients STEMI avec ICP primaire	9,5/11
Kalesan et al.	2012	Jusqu'à avril 2011	SEM-1 Vs SMN	18-30 mm	7 867 patients	Patients STEMI avec ICP primaire	10,5/11
Palmerini et al.	2012	2002 à 2011	SEM-1 & 2 Vs SMN	ND	50 844 patients	Patients atteints de coronopathie	10/11
De Luca et al.	2012	Janvier 2000 à juin 2011	SEM-1 Vs SMN	ND	6 298 patients	Patients STEMI avec ICP primaire	9/11
Bangalore et al.	2012	Jusqu'à avril 2012	SEM-1 & 2 Vs SMN	ND	10 714 patients	Patients diabétiques avec ICP primaire	10/11
Geng et al.	2013	Jusqu'à mars 2012	SEM-1 & 2 Vs SMN	ND	4 393 patients	Patients souffrant de coronopathie avec gros vaisseaux (>= 3 mm)	10/11
Sabaté et al.	2014	ND	SEM-2 Vs SMN	28+/-14 mm	2 655 patients	Patients STEMI avec ICP primaire	5/11

Notes : ND : Non disponible MA : Méta-analyse SMN : Stent métallique nu SEM : Stent à élution médicamenteuse ERC : Essai randomisé contrôlé
mm : millimètre

Tableau 1c. Caractéristiques des études incluses (études primaires)

Auteurs	Année de publication	Période couverte	Type d'étude	Type de stent & Génération	Longueur de lésion	Population à l'étude	Caractéristiques des patients	Score Downs & Black
Tu et al	2007	Décembre 2003 à mars 2005	Cohorte	SEM-1 Vs SMN	SMN : 26,3±16,8 mm SEM : 26,6±15,2 mm	13 353 patients pour 3 751 paires	Patients avec coronopathie et aucune ICP au cours de l'année précédente.	23/32
Willich et al	2013	Décembre 2005 à octobre 2006	Cohorte	SEM-1 Vs SMN	SMN : 16,1±5,3 mm SEM : 19,3±6,3 mm SEP TAXUS : 18,7±6,1 mm SES CYPHER : 20±6,5 mm	3 930 patients	Patients atteints de coronopathie	19/32
Taniwaki et al.	2014	4 années	ERC	SEZ vs SEE	12,7±9,0 mm	2 292 patients	Patients atteints de coronopathie stable ou de syndrome aigu	23/32

Notes : SMN : Stent métallique nu ; SEM : Stent à élution médicamenteuse ; SEP : Stent à éluant Paclitaxel ; SES : Stent à éluant Sirolimus ; SEZ : Stent à éluant Zotarolimus ; SEE : Stent à éluant Everolimus ; mm : millimètre ; ERC : essai randomisé contrôlé

3.2. Les différents types de stents

Un rappel des principales caractéristiques des stents et de leurs différences est ici présenté afin de mieux en connaître les mécanismes de fonctionnement et de mieux les distinguer par la suite.

3.2.1 Stent métallique nu

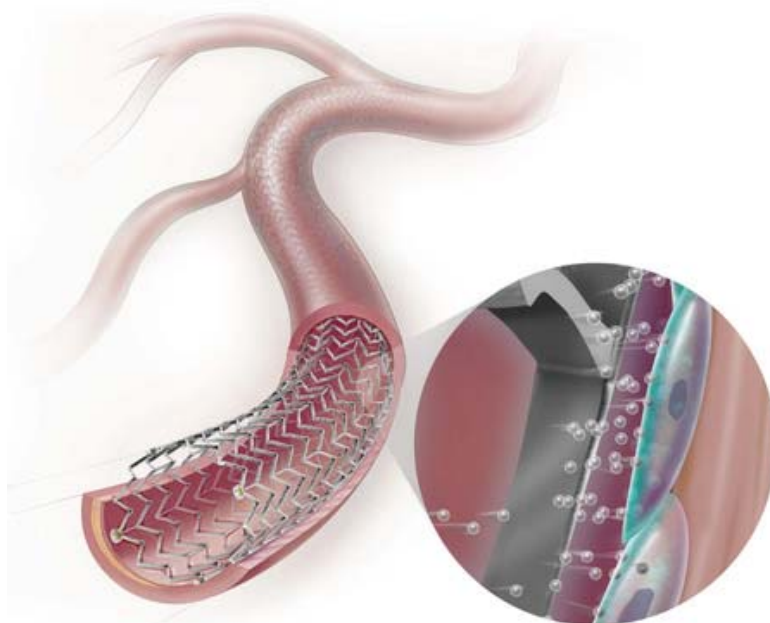
Le stent métallique nu est une endoprothèse métallique maillée et tubulaire, glissée dans une cavité naturelle pour la maintenir ouverte. Ce stent peut également être appelé « ressort ». Le maillage du stent est en acier inoxydable ou en alliage (Stefanini et Holmes 2013). Il s'agit le plus souvent d'une endoprothèse artérielle. Dans le cas d'une ICP, le stent est placé à l'intérieur des artères coronaires pour maintenir ouvertes les sections affaiblies qui sont dilatées par angioplastie à l'aide d'un ballonnet.

3.2.2 Stent à élution médicamenteuse

À la différence des SMN, les SEM sont dits actifs et sont recouverts d'une substance antiproliférative qui vise à diminuer le risque de sténose, mais qui peut aussi retarder l'endothélialisation coronaire et créer une occlusion tardive. Cette substance est intégrée au polymère qui recouvre le stent. De façon générale, après la pose du stent, une thrombose peut donc se produire provoquant infarctus et décès tant que le vaisseau n'est pas endothélialisé. Ce risque est cependant plus élevé avec le SEM que le SMN. Pour cette raison une bithérapie antiplaquettaire par aspirine et clopidrogrel est instaurée pendant six semaines pour les stents nus et un an pour les stents actifs. Jusqu'à présent, on trouve trois générations du stent sur le marché. La première génération de SEM est à base de Paclitaxel ou de Sirolimus. Le Sirolimus est un puissant immunosuppresseur utilisé pour éviter le rejet de greffe alors que le Paclitaxel est un antiméiotique utilisé pour le traitement du cancer. Les stents enduits de ces deux molécules ont été approuvés par la FDA en 2003 et 2004, respectivement. La seconde génération est à

base d'Everolimus ou de Zotarolimus. L'Everolimus est un dérivé du Sirolimus alors que le Zotarolimus est une molécule spécialement développée pour les stents pour limiter le risque de thrombose. Ces SEM de deuxième génération ont été approuvés par la FDA en 2008. Il existe également des stents de troisième génération dont le revêtement en polymère est biodégradable et dont les résultats, à court terme, sont potentiellement équivalents aux stents de deuxième génération (Smits et al. 2013). Cependant, ces SEM n'étant pas disponibles au CHUS, notre étude n'aborde pas davantage ces études. La figure 1 ci-dessous illustre le fonctionnement d'un SEM libérant régulièrement son principe actif.

Figure 1. Représentation d'un stent à élution médicamenteuse.



3.3. Mesures d'efficacité des stents

3.3.1 Revascularisation du vaisseau cible

La revascularisation du vaisseau cible (RVC) correspond à une nouvelle intervention de revascularisation (angioplastie ou chirurgie) pour traiter un rétrécissement récurrent ou, à l'occasion, un nouveau rétrécissement dans le même vaisseau sanguin. Dans l'ensemble des études répertoriées, il est constaté une réduction plus importante de la RVC chez les patients ayant reçu un SEM comparativement à ceux ayant reçu un SMN (tableaux 2a et 2b). Cette réduction est généralement supérieure à 50 % lors de la première année (AETMIS, 2004; Geng et al., 2013; Kalesan et al., 2012; OCCETS, 2005; UETMIS McGill, 2011). L'efficacité à plus long terme des SEM par rapport aux SMN est cependant plus faible (Geng et al. 2013; Kalesan et al. 2012; Tu et al. 2007; Wallace et al. 2012), même si elle reste importante, de l'ordre de 30 à 40 % jusqu'à trois ans. Par ailleurs, il est à noter que la réduction du taux de RVC est étroitement associée au type de médicament recouvrant le stent. On observe ainsi que le Sirolimus conduit à de meilleurs résultats que le Paclitaxel et le Zotarolimus (Bangalore et al. 2012; UETMIS McGill

2003). Cependant, les éluants de deuxième génération et en particulier le Sirolimus apparaissent comme plus efficaces que ceux de première génération (Geng et al. 2013).

3.3.2 Revascularisation de la lésion cible

La revascularisation de la lésion cible (RLC) correspond à une nouvelle angioplastie de la lésion originale (sténose) ou à un pontage aorto-coronarien pour contourner celle-ci. La RLC est exécutée en général si le rétrécissement récurrent est supérieur à 50 % au site traité auparavant. Comme pour le taux de RVC, on note une réduction globale du taux de RLC dans l'ensemble des études (Bangalore et al., 2012; De Luca et al., 2012; OCCETS, 2005; Stettler et al., 2007; Wallace et al., 2012). Cette réduction est du même ordre de grandeur que pour la RVC et les mêmes conclusions quant à l'efficacité à long terme et selon les types d'éluants utilisés peuvent être tirées (tableaux 2a et 2b).

3.3.3 Resténose

Il s'agit du risque principal à moyen terme d'une angioplastie et qui conduit à une RLC ou à une RVC. Le délai de survenue de la resténose varie en fonction de l'artère atteinte, de l'importance de la sténose résiduelle, de l'observance plus ou moins bonne des traitements prescrits, du type d'intervention réalisé et du type de stent. Les modalités du suivi ne sont ici pas clairement établies : simple consultation et attente d'un nouvel élément clinique (récidive d'une douleur par exemple) ou test systématique de provocation d'une ischémie myocardique par épreuve d'effort, échographie de stress ou scintigraphie myocardique. Selon l'approche retenue, cela conduira à des taux de RLC ou RVC supérieurs dans le cas d'un suivi angiographique par rapport au suivi clinique. Dans les études incluses dans ce rapport, peu d'éléments sont donnés pour le taux de resténose, les variables d'efficacité les plus souvent retenues étant le RLC et le RVC. Cependant, le rapport de l'AETMIS (2004), basé sur la méta-analyse de Babapulle et al. (2004) a montré que le taux de resténose était passé de 29,3 % avec les SMN à 8,9 % avec les SEM (RC de 0,17; IC 95 % : 0,06-0,40) pour une période de 6 à 9 mois. Par contre, le rapport de l'OCCETS (2005) qui analyse le coût-efficacité du SEM comparativement au SMN en utilisant les données basées sur la même méta-analyse, indique que le taux de resténose en bordure à un an est de 3,6 % pour les SEM Sirolimus et de 2,9 % pour le Paclitaxel alors qu'il est de 1,3-2,5 % pour les SMN. L'étude de Cortese et al. (2012) indique pour sa part un résultat en faveur des SEM pour ce qui est des resténoses binaires (resténose supérieure à 50 %) (OR 0,15, IC 0,12-0,20).

Tableau 2a. Taux de revascularisation de la lésion ou du vaisseau cible (rapports d'évaluation et études primaires).

Auteurs	Comparatif	Revascularisation de la lésion cible (RLC)			Revascularisation du vaisseau cible (RVC)		
		1 an	2 ans	3 ans et +	1 an	2 ans	3 ans et +
<i>RAPPORTS D'ÉVALUATION</i>							
UETMIS McGill, 2003	SEM-1 Vs SMN				OR 0,35 (IC 0,27-0,44) Sirolimus : OR 0,17 (IC 0,11-0,27) Paclitaxel : OR 0.50 (IC 0,38-0,66)		
AETMIS, 2004	SEM-1 Vs SMN				RC 0,26 (IC 0,11-0,52) à 6-9 mois SMN Québec : 12,8% (IC 10,4-16,0)		
OCCETS, 2005	SEM-1 Vs SMN	Sirolimus : 3,5% vs 18,5% (p<0,001) Paclitaxel : 3,3% vs 12,2% (p<0,001)			RC 0,26 (IC 0,11-0,52) à 6-9 mois		
UETMIS McGill, 2011	SEM-1 Vs SMN				MA 1 : Baisse de 55,25% (IC 47,8-61,64) MA 2 : HR 0,70 (IC 0,56-0,84) Cohorte McGill : 7,3% vs 13,2%		
<i>ÉTUDES PRIMAIRES</i>							
Tu et al. 2007	SEM-1 Vs SMN				5,2% vs 8,6% (p<0.001)	7,4% vs 10,7% (p<0.001)	
Willich et al. 2012	SEM-1 Vs SMN				4,1% vs 6,8% (NS)		
Taniwaki et al. 2014	SEZ vs SEE			9,2 vs 8,0% (p=0,329)			13,3 vs 11,9% (p=0,341)

Tableau 2b. Taux de revascularisation de la lésion ou du vaisseau cible (méta-analyses).

Auteurs	Comparatif	Revascularisation de la lésion cible (RLC)			Revascularisation du vaisseau cible (RVC)		
		1 an	2 ans	3 ans et +	1 an	2 ans	3 ans et +
Stettler et al. 2007	SEM-1 Vs SMN	SES vs SMN : 0,30 (IC 0,24-0,37) PES vs SMN : 0,42 (IC 0,33-0,53) SES vs SEP : 0,70 (IC 0,56-0,84)					
Cassese et al. 2012	R-SEZ vs SEL vs E-SEZ		R-SEZ vs E-SEZ : 0,40 (IC 0,26-0,60)			R-SEZ vs SEL : 1,06 (IC 0,90-1,25) E-SEZ vs SEL : 1,95 (IC 1,40-2,73) R-SEZ vs E-SEZ : 0,54 (IC 0,37-0,78)	
Cortese et al 2012	SEM-1 & 2 Vs SMN				SEM vs SMN : 0,28 (IC 0,21- 0,37) SES vs SMN : 0,19 (IC 0,13-0,28) SEP vs SMN : 0,48 (IC 0,32-0,73)		
Wallace et al. 2012	SEM-1 Vs SMN			ERC : 0,48 (IC 0,37-0,61) EO : 0,52 (IC 0,18-1,48)			ERC : 0,53 (IC 0,42- 0,66) EO : 0,60 (IC 0,31-1,17)
Kalesan et al. 2012	SEM-1 Vs SMN				RR 0,46, (IC 0,38-0,55)		RR 0,51 (IC 0,43-0,61)
De Luca et al. 2012	SEM-1 Vs SMN			RC 0,54 (IC 0,45-0,64)			RH 0,57 (IC, 0,50-0,66)
Bangalore et al. 2012	SEM-1 & 2 Vs SMN			SES vs SMN 0,34 (0,25-0,44), SEP vs SMN 0,46 (0,34-0,63), SEE vs SMN 0,28 (0,15-0,45), SEZ vs SMN 0,77 (0,47-1,31)			SES vs SMN 0,38 (IC 0,29-0,48) SEP vs SMN 0,47 (IC 0,35-0,61) SEE vs SMN 0,31 (IC 0,19-0,47) SEZ vs SMN 0,63 (IC 0,42-0,96)
Geng et al. 2013	SEM-1 & 2 Vs SMN				SEM vs SMN OR 0,48 (IC 0,33-0,70) SEM-1 vs SMN : 0,50 (IC 0,35-0,71) SEM-2 vs SMN : OR 0,34 (IC 0,22-0,52)		OR 0,67 (IC 0,37-1,21)
Sabaté et al. 2014	SEM-2 Vs SMN	0,32 (IC 0,20-0,52)			0,42 (IC 0,27-0,65)		

Notes : Dans l'étude de De Luca et al. (2012), il s'agit d'un suivi moyen de 3,3 années, avec une inclusion d'études ayant un suivi supérieur à 1 an.
Dans l'étude de Kalesan et al. (2012), le calcul du taux de RVC des années supérieures à 1 an exclu les RVC de l'année 1 (RR 0,75, IC 0,59-0,94)

3.4. Mesures d'innocuité des stents

3.4.1 Mortalité

Les résultats des études analysées indiquent que les stents médicamenteux ne sont pas supérieurs aux stents coronariens classiques en termes de mortalité et d'infarctus du myocarde. Aucune différence statistiquement significative n'a ainsi été observée en ce qui concerne la mortalité totale, la mortalité cardiaque et le risque d'infarctus du myocarde dans les méta-analyses d'essais randomisés (tableau 4). Cependant, on observe une baisse de la mortalité dans les études de cohorte (Tu et al. 2007; Willich et al. 2013).

3.4.2 Infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est déclenché par l'obstruction d'une artère alimentant le cœur en sang et en oxygène. Cette situation entraîne des problèmes de contraction du muscle cardiaque (myocarde), se manifestant par une insuffisance cardiaque, voire l'arrêt du cœur. L'infarctus du myocarde est donc une conséquence immédiate de l'occlusion d'une artère coronaire ou de l'une de ses ramifications. La plupart des études révèlent qu'il n'y a pas de différence significative à ce niveau entre SEM et SMN (tableau 3).

Tableau 3. Infarctus du myocarde associés aux stents coronariens

Auteurs	Comparatif	RR -RC-OR
RAPPORTS D'ÉVALUATION		
McGill 2003	SEM-1 vs SMN	ND
AÉTMIS 2004	SEM-1 vs SMN	RC 0,93 (IC 0,63-1,32)
OCCETS 2005	SEM-1 vs SMN	SES 3,2% ; SEP 3,3% ; SES & SEP 2,7% ; SMN 4% (NS)
McGill 2011	SEM-1 vs SMN	RC 0,54 (IC 0,78-0,97)
ÉTUDES PRIMAIRES		
Tu et al. 2007	SEM-1 vs SMN	6 mois : 2,9 vs 3,3% ; 1 an : 3,8 vs 3,9% ; 2 ans : 5,7 vs 5,2% (p = 0,95)
Willich et al. 2013	SEM-1 vs SMN	SEM : 1 % ; PES : 1,2 % ; SES : 0,8 % ; SMN : 1,5 %
Taniwaki et al. 2014	SEZ vs SEE	4 ans : 5,3 vs 5,4% (p=1,000)
META-ANALYSES		
Stettler et al. 2007	SEM-1 vs SMN	SES vs SMN : 0,81 (IC 0,66-0,97) SEP vs SMN : 1,00 (IC 0,81-1,23) SES vs SEP : 0,83 (IC 0,71-1,00)
Cassese et al. 2012	R-SEZ vs SEL vs E-SEZ	R-SEZ vs SEL : 1,00 (IC 0,81-1,25) E-SEZ vs SEL : 0,91 (IC 0,54-1,54) R-SEZ vs E-SEZ : 1,09 (IC 0,62-1,93)
Cortese et al 2012	SEM-1 & 2 vs SMN	1 an : 0,88 (IC 0,54-1,45)
Wallace et al. 2012	SEM-1 vs SMN	ERC : OR 0,97 (IC 0,61-1,54) EO : OR 1,11 (IC 95% 0,63-1,95)
Kalesan et al. 2012	SEM-1 vs SMN	<1 an : RR 0,73 (IC 0,57-0,94), >1 an : RR 1,30 (IC 0,95-11,78). Total : RR 0,94 (CI 0,78-1,14).
De Luca et al. 2012	SEM-1 vs SMN	Total : HR 1,12 (IC 0,88-1,41) >2 ans HR 2,06 (IC 1,22-3,49)
Bangalore et al 2012	SEM-1 & 2 vs SMN	RR SES vs SMN : 0,71 (IC 0,49-1,05) PES vs SMN : 0,82 (IC 0,55-1,22) EES vs SMN : 0,52 (IC 0,21-1,09) ZES vs SMN : 2,16 (IC 0,91-8,45).
Geng et al. 2013	SEM-1 & 2 vs SMN	Année de suivi >= 1 an OR 0,96 (IC 0,55-1,67) Année de suivi >= 3 ans OR 1,20 (IC 0,39-3,73)
Sabaté et al. 2014	SEM-2 vs SMN	1 an : 0,36 (IC 0,14-0,91)

Tableau 4. Mortalité associée à l'utilisation des stents coronariens

Auteurs	Études (n)	Stents	Mortalité 1 an ou moins	Mortalité 2 ans	Mortalité 3 ans	Mortalité 4 ans et plus	Caractéristiques population
AÉTMIS 2004	11 ERC	SEM-1 vs SMN	(RC 1,03; IC 0,56-1,92)*				Générale
OCCEYS 2005	11 ERC	SMN vs	0,7% (NS)				Générale
		SES	1%				
		PES	0,90%				
		SES+SEP	0,93%				
McGill (MUHC) 2011	47 ERC Cohorte	SEM-1 vs SMN		ERC : 0,78 (IC 0,71-,86) EO : 0,97 (IC 0,81-1,15)			Générale
Stettler et al 2007	78 ERC	SES vs SMN				1,00 (IC 0,82-1,25)	Générale
		SEP vs SMN				1,03 (IC 0,84-1,22)	
		SES vs SEP				0,96 (IC 0,83-1,24)	
Cassese et al. 2012	12 ERC	R-SEZ vs SEL vs E-SEZ		R-SEZ vs SEL : 0,99 (IC 0,69-1,42) E-SEZ vs SEL : 1,02 (IC 0,54-1,91) R-SEZ vs E-SEZ : 0,97 (IC 0,46-2,00)			Générale
Cortese et al 2012	8 ERC 4 EO	SEM1 & 2 vs SMN	1,27 (IC 0,70-2,29)				
Wallace et al 2012	8 ERC	SEM-1 vs SMN			OR 0,88 (IC 68-1,12)		STEMI et ICPP
	5 OBS						
Kalesan et al 2012	15 ERC	SEM (SES, SEP et SEZ) vs SMN	1,09 (IC 0,75-1,59)			0,81 (IC 0,40-1,64)	Générale
Geng et al 2012	6 ERC	SEM (SES, SEP, SEE) vs SMN	0,99 (IC 0,45-2,17)				LS >= 3,0 mm/ DAC >= 3,0 mm
Tu et al. 2007	Cohorte	SEM-1 vs SMN	2,7% vs 4,0% (p<0,001)	4,3% vs 6,1% (p<0,001)	5,5% vs 7,8% (p<0,001)		Générale
Willich et al. 2012	Cohorte	SEP vs SES vs SMN	0% vs 0% vs 0,7% (P=0,002)				Générale
Taniwaki et al. 2014	1 ERC	SEZ vs SEE				5,4 vs 4,7% (p=0,444)	Générale
Sabaté et al. 2014	2 ERC	SEM-2 vs SMN	0,98 (IC 0,63 à 1,51)				STEMI
De Luca et al 2012	11 ERC	SEM (SES, SEP, SEZ) vs SMN				0,85 (IC 0,70-1,04) ^a	STEMI et ICPP
		SEM (SES, SEP, SEZ) vs SMN				0,84 (IC 0,65-1,09) ⁿ	
Bangalore et al 2012	42 ERC	SES vs SMN	1,00 (IC 0,73-1,39)*				Diabétique et ICPP
		SEP vs SMN	0,96 (IC 0,70-1,38)*				
		SEE vs SMN	0,83 (IC 0,42-1,46)*				
		SEZ vs SMN	1,14 (IC 0,58-2,27)*				

* Résultats de mortalité à 6 mois ; LS : longueur de stent ; DAC : diamètre de l'artère coronarien ; STEMI : ST-elevation myocardial infraction ; ICPP : intervention coronarienne percutanée primaire ; MC: Maladie cardiaque ; IM : Infarctus du myocarde ^a Mortalité normale / ⁿ Mortalité cardiaque

3.4.3 Thrombose de stent

Bien que rare (<2-3 %), la thrombose de stent est une complication dévastatrice et est associée à des taux élevés de mortalité et morbidité (Palmerini et al. 2012). La définition classique d'une thrombose inclut les thromboses angiographiquement démontrées pouvant survenir dans les heures suivant l'implantation (thromboses aiguës), au cours du premier mois (thromboses subaiguës), au cours de la première année (thromboses tardives) et au-delà (thromboses très tardives). Le débat autour des thromboses tardives liées aux stents actifs a rendu nécessaire un éclaircissement de la définition des thromboses de stents de façon à mieux préciser leur incidence. De fait, un stent est un objet étranger dans le corps, et le corps réagit à cette présence par une variété de façons. Typiquement, les macrophages s'accumulent autour de l'endoprothèse vasculaire, et les cellules du muscle lisse prolifèrent à proximité. Ces changements physiologiques qui peuvent entraîner la resténose, sont limités par les médicaments délivrés par le stent, mais ces médicaments limitent également la formation d'une nouvelle couche endothéliale sur le nouveau stent pour empêcher la formation de caillots. La présence de thrombus autour du stent peut, à son tour, affecter la performance à élution médicamenteuse de l'endoprothèse. Les SEM sont de ce fait, considérés comme plus à risque que les stents métalliques nus pour thrombose tardive. C'est d'ailleurs ce qui est observé dans plusieurs études ayant distingué le risque de thrombose à moins d'un an (réduction ou équivalence) et à plus d'un an (augmentation) alors qu'aucun effet n'apparaît lorsque le taux est agrégé (tableau 5) (Kalesan et al. 2012; De Luca et al. 2012; Wallace et al. 2012). Comparativement aux SEM-1, le SEM-2 semblent également plus sécuritaire (Martin-Reyes et al. 2012).

Tableau 5. Taux de thrombose pendant différentes périodes de suivi

Études	Stents	Thrombose <= 30j	Thrombose > 30j	Thrombose > 1 an	Thrombose totale
OCCETS 2005	SEM-1 vs SMN		SES 0,6% ; SEP 0,7%, SMN 0,5-0,6%		
Stettler et al 2007	SES vs SMN			1,00 (IC 0,68-1,63)	
	SEP vs SMN			1,38 (IC 0,96-2,24)	
	SES vs SEP			0,71 (IC 0,48-1,13)	
Cassese et al. 2012	R-SEZ vs SEL vs E-SEZ			R-SEZ vs SEL : 1,18 (IC 0,68-2,03) E-SEZ vs SEL : 1,10 (IC 0,50-2,44) R-SEZ vs E-SEZ : 1,07 (IC 0,40-2,80)	
Cortese et al. 2012	SEM1 & 2 vs SMN		0,63 (IC 0,34-1,17)		
Martin-Reyes et al 2012	SEM-2 vs SEM-1	0,68 (IC 0,31-1,51)	0,69 (IC 0,39-1 ,24)		0,79 (IC 0,45-1,40)
Wallace et al 2012	SEM-1 vs SMN			RCT : 1,02 (IC 0,76-1,37) EO : 1,62 (IC 1,18- 2,21)	
Kalesan et al 2012	SEM-1 vs SMN		RR 0,80 (IC 0,58-1,12)	RR 2,10 (IC 1,20-3,69)	RR 1,08 (IC 0,82-1,43)
De Luca et al 2012	SEM-1 vs SMN			HR 2,81 (IC 1,28 6,19)	HR 1,13 (IC 0,86-1,47)
Geng et al 2012	SEM-1 & 2 vs SMN			OR 1,34 (IC 0,75-2,38)	
Sabaté et al. 2014			0,53 (IC 0,29-0,95)		
Taniwaki et al. 2014	SEZ vs SEE	1,1 vs 0,5% (p=0,165)	0,6 vs 0,2% (p=0,108)	0,7 vs 0,9% (p=0,814)	
Bangalore et al. 2012	SES vs SMN		0,51 (IC 0,28-1,01)		
	SEP vs SMN		0,70 (IC 0,35-1,44)		
	SEE vs SMN		0,43 (IC 0,13-1,23)		
	SEZ vs SMN		4,08 (IC 0,82-20,58)		

Notes : Sont inscrits dans le tableau les taux de thrombose avérée ou probable

De son côté, la méta-analyse de Palmerini et al. (2012) qui compare les SMN avec les SEM de première et de deuxième génération pour un total de six stents différents, a permis de distinguer l'efficacité relative de ces derniers pour les taux de thrombose définie et définie ou probable à un an et deux ans. Ces résultats (fournis en annexe 2) indiquent que le stent cobalt-chrome à éluant Everolimus est le plus efficace. Ce stent permet également de réduire significativement le taux de thrombose précoce (moins d'un mois) (Palmerini et al. 2012). Dans l'étude de Taniwaki et al. (2014), les taux de thromboses à quatre ans pour les SEM-2 sont en outre très faibles (<1%), ce qui fait dire à ces auteurs que les thromboses de stent ne représentent plus une limitation à l'usage des SEM.

3.5. Les facteurs de risques

Plusieurs caractéristiques liées aux patients et plusieurs signes angiographiques sont associés à un risque accru de resténose et donc de réintervention. Une liste de ces facteurs est donnée par l'étude de Kim & Dean (2011). D'autres études se sont par ailleurs attachées à quantifier ce risque pour plusieurs de ces facteurs (Geng et al. 2013; Taniwaki et al. 2014; Tu et al. 2007). Ces études s'accordent pour considérer cinq principaux facteurs de risque. Il s'agit du diamètre du vaisseau (<3 mm), de la longueur de la lésion (>= 20mm), de l'état diabétique du patient, de la complexité de la lésion et d'un historique d'ICP ou de pontage aorto-coronarien chez le patient (Geng et al. 2013; Taniwaki et al. 2014). À cela, Taniwaki et al. (2014) ajoutent comme prédicteurs les lésions ostiales, la resténose intra-stent, la greffe de veine saphène et le score SYNTAX. Par ailleurs, d'autres études, telles que celle de De Luca et al. (2012), indiquent d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, l'hyperlipidémie ou encore le tabagisme. De son côté, la revue de l'UETMIS de McGill (2011) indique également un risque accru pour les interventions en présence de la maladie de plusieurs vaisseaux et/ou d'une sténose proximale de la coronaire gauche.

Selon le rapport de l'AÉTMIS (2004), les diabétiques auraient un risque de resténose 1,53 fois supérieur à celui des non-diabétiques. Dans l'étude de Tu et al. (2007), le risque de réintervention pour ce facteur est de 1,37. Dans cette même étude, le risque de réintervention associé à un vaisseau de petit diamètre ou à une longue lésion est multiplié par 1,27-1,71 et jusqu'à 2,32 si le vaisseau traité possède ces deux caractéristiques. Dans l'étude de Taniwaki et al. (2014), le fait d'avoir un historique d'ICP ou de pontage aorto-coronarien augmente le risque de réintervention par 1,57-1,88.

Il est ici utile d'indiquer qu'à la différence du diamètre du vaisseau ou de la longueur de la lésion, le fait d'être diabétique ne constitue pas un facteur direct de risque, mais un facteur indirect, car il est souvent corrélé avec des vaisseaux de petit diamètre, une maladie diffuse progressant rapidement, davantage d'athérosclérose et une hyperplasie néointimale plus importante, ce qui accroît la probabilité d'une réintervention (Bangalore et al. 2012).

CHAPITRE 4

4. ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ

Les données cliniques obtenues grâce à notre revue de la littérature sont combinées avec les données de coûts dans notre institution. La perspective d'analyse est celle des finances du CHUS. La différence de coûts entre les SEM et les SMN en fonction de leur efficacité relative est calculée sur la base de 1000 patients bénéficiant d'une ICP. La variable d'efficacité retenue est le taux de revascularisation du vaisseau cible. Cette variable est en effet l'une des plus documentées et présente l'avantage de produire des résultats indiscutables quant à l'efficacité du SEM par rapport au SMN, ce qui n'est pas le cas des variables de thrombose ou de mortalité. Par ailleurs, cette variable permet de calculer le coût par réintervention évitée pour un échec de vascularisation. La période d'analyse est de deux années. Le choix de cette période est basé sur le fait que celle-ci est relativement bien documentée par rapport à des périodes de suivi plus longues, mais également par le fait qu'elle permet de couvrir la plupart des épisodes de resténose (i.e. plus de la moitié des réinterventions surviennent au cours des deux premières années). Ce choix permet également de prendre en considération le coût supplémentaire d'une réintervention suite à un échec de la vascularisation après la pose d'un stent, ainsi que son suivi sur un an. Une analyse de sensibilité est effectuée en considérant un intervalle de plusieurs valeurs concernant l'efficacité relative des SEM par rapport aux SMN. De même, plusieurs simulations sont réalisées en considérant plusieurs groupes de patients pouvant bénéficier des SEM. Ces groupes de patients sont déterminés en fonction de facteurs de risques d'échec de la vascularisation suite à la pose d'un stent. Considérant la courte période de temps évaluée, il ne sera ici procédé à aucun calcul d'actualisation.

Le coût pour le CHUS d'une réintervention est au 1^{er} juillet 2014 de 7290,55 \$. Ce coût est calculé à partir des fournitures utilisées pour réaliser une ICP (82%) ou un pontage aorto-coronarien (18%), de la rémunération du personnel de soins (médecins exclus, car non rémunérés par le CHUS), du coût de la bithérapie antiplaquettaire délivrée par la pharmacie du CHUS, du coût d'un séjour en soins intermédiaires, du coût de la réadaptation cardiaque supporté par le CHUS, des analyses en laboratoire et des coûts indirects liés au fonctionnement du CHUS (ci-après nommés services de soutien). Le détail de ces coûts est fourni en annexe 3.

Tableau 6. Coûts pour une réintervention suite à un échec de vascularisation en 2014

	Coûts pour le CHUS	Coût pour le réseau québécois de la santé
Personnel de soins	235,20	304,00
Rémunération MD	-	792,43
Fournitures pour ICP ou pontage	2256,02	2256,02
Bithérapie antiplaquettaire	7,35	670,43
Séjour en soins intermédiaires	3262,11	3883,80
Réadaptation cardiaque	500	1500
Analyses de laboratoire	24,28	24,28
Services de soutien	1005,59	1382,16
Total	7290,55 \$	10813,12 \$

Note : La réintervention est constituée de 82% d'ICP et de 18% de pontages aorto-coronariens.

Le surcoût associé à la pose d'un SEM par rapport à un SMN est calculé à partir des prix d'achat de ces stents par le CHUS et de leur taux d'utilisation au laboratoire d'hémodynamie. De fait, 70 % des SEM utilisés au CHUS pour une ICP sont fournis par la compagnie Medtronic, 20 % par la compagnie Abbott et 10 % par la compagnie Boston. Leur prix pondéré est de 361 \$. Concernant les SMN, 80 % sont fournis par la compagnie Medtronic et 20 % par la compagnie Abbott pour un prix pondéré de 151 \$. Le surcoût pour utiliser un SEM est donc de 210 \$. Cependant, en considérant que chaque ICP nécessite la pose de 1,6 stent en moyenne, le surcoût par intervention est de 336 \$.

L'efficacité relative des SEM par rapport aux SMN est donnée par le ratio de risque du taux de revascularisation du vaisseau cible. Nous retenons ici une valeur moyenne donnée par l'étude de Tu et al. (2007) pour un suivi clinique à deux ans. Cette étude étant une étude de cohorte auprès d'une population générale atteinte de coronopathie en Ontario, nous considérons qu'elle est davantage représentative de la réalité des patients du CHUS que les populations utilisées dans les essais randomisés qui sont sujets à des critères de sélection spécifiques. Toutefois, les résultats de cette étude sont peu différents des études randomisées. À deux ans, le ratio de risque est de 0,692. Puisqu'il s'agit d'une étude comparant les SEM de première génération avec les SMN, nous divisons ce ratio par un facteur de correction de 1,47 afin de considérer l'efficacité supérieure des SEM de deuxième génération par rapport aux SEM de première génération (Geng et al. 2013). Ce facteur étant dans la partie haute de l'intervalle d'efficacité des SEM de deuxième génération par rapport aux SEM de première génération, un autre facteur de 1,3 est également considéré pour réaliser une analyse de sensibilité (Bangalore et al. 2012). Des simulations de coût-efficacité avec ces ratios sont effectuées à partir d'un fichier Excel. Des simulations sont également effectuées en utilisant un modèle de simulation à événements discrets (DES). Un tel modèle permet de générer une distribution aléatoire des patients tout en considérant la possibilité que les patients possèdent des caractéristiques différentes. Ce modèle permet également d'introduire des valeurs de ratio de risque différentes pour chacune des années de la période de deux ans ici considérée. Pour ce faire, nous utilisons les valeurs données par l'étude de Kalesan et al (2012). Cette étude indique que le ratio de risque des SEM de première génération par rapport aux SMN est de 0,46 au cours de la première année et de 0,75 au cours de la seconde année. Cependant, dans l'étude de Tu et al. (2007), ce ratio au cours de la seconde année est de 1,05. C'est ce second ratio que nous considérons dans notre simulation avec DES compte tenu de la durée pendant laquelle les SEM libèrent leurs principes actifs (6 mois à 1 an). Cependant, afin de considérer la plus grande efficacité des SEM de deuxième génération, nous appliquons à ces ratios les facteurs de correction précédemment cités.

Il est à noter que dans chacune des simulations de coût-efficacité (Excel ou DES), nous considérons différentes proportions de patients présentant différents facteurs de risques. Ces facteurs de risques sont le diamètre du vaisseau cible (inférieur ou supérieur à 3 mm), la longueur de la lésion (supérieure ou inférieure à 20 mm), la présence de diabète chez le patient et l'existence d'une ICP ou d'un pontage aorto-coronarien au cours des dernières années. Concernant les proportions de patients avec différentes combinaisons de diamètre de vaisseau et de longueur de lésion, nous retenons celles fournies par l'étude de Tu et al. (2007). Pour ce qui est de la proportion de diabétiques, nous retenons celle qui nous a été fournie par l'InfoCentre du CHUS, soit 25 %. Pour ce qui est de la proportion de patients ayant déjà eu une ICP ou un pontage, nous considérons un taux de 15 %, basé sur les statistiques de l'InfoCentre du CHUS, mais également sur les informations fournies par les études de Tu et al. (2007) et de Taniwaki et al. (2014). Au total, cela nous permet de constituer 16 groupes de patients de différentes proportions et de différents niveaux de risque. Pour chacun de ces groupes un taux de RVC à deux ans est ainsi alloué selon que le patient soit dans le groupe avec SEM ou SMN. Les taux de RVC dans les groupes

avec SMN sont fournis par l'étude de Tu et al. (2007). Cette étude ne considérant pas le facteur de risque de l'ICP ou du pontage aorto-coronarien passé, un facteur de correction de 1,57 est utilisé, basé sur les résultats de l'étude de Taniwaki et al. (2014). Au final ces taux de RVC à deux ans pour le SMN sont assez similaires à ceux obtenus au CHUS (annexe 4). Pour ce qui est des taux de RVC dans les groupes avec SEM, ceux-ci sont déduits des ratios de risque retenus plus haut. Toutefois, compte tenu de la richesse des informations fournies par l'étude de Tu et al. (2007), il nous est également possible de réaliser des simulations supplémentaires où le ratio de risque peut varier d'un groupe à l'autre. Une première simulation avec les ratios de risque de chaque groupe de patients est ainsi effectuée à partir des données de Tu et al. (2007). Une deuxième simulation reprend ces ratios en appliquant le facteur de correction de Geng et al. (2013). Une troisième simulation applique le facteur de correction de Bangalore et al. (2012) avec ces données. Les simulations suivantes considèrent un ratio de risque fixe (simulations 4 et 5). Les deux dernières simulations concernent les modèles DES décrits plus haut avec des ratios de risques également identiques pour chaque groupe de patient. Comme indiqué plus haut, les résultats de ces simulations considèrent le nombre de réinterventions évitées pour 1000 patients subissant une ICP ainsi que pour les deuxièmes réinterventions évitées suite à une première réintervention. Le tableau 7a donne les résultats de ces simulations en considérant que tous les groupes de patients sont inclus.

Tableau 7a. Simulations de coût-efficacité sur deux ans selon la perspective du CHUS pour tous les patients éligibles à un SEM

Simulation	Taux de RVC		Réinterventions évitées après 1 ^{re} ICP	Réinterventions évitées après 1 ^{re} et 2 ^e ICP	Surcoût budgétaire pour 1000 patients (\$)
	SMN	SEM			
Tu et al. Données originales	10,54 %	7,76 %	27,79	28,56	153 960
Tu et al. Correction de 1,47	10,54 %	4,67 %	58,75	62,20	-101 664
Tu et al. Correction de 1,3	10,54 %	5,28 %	52,64	55,41	-50 181
Geng et al.	10,54 %	4,97 %	55,77	58,88	-76 500
Bangalore et al.	10,54 %	5,61 %	49,34	51,78	-22 667
Geng et al. avec DES	11,92 %	5,75 %	61,67	65,47	-121 820
Bangalore et al. avec DES	12,00 %	5,92 %	60,83	64,53	-114 329

Note : Une valeur négative du surcoût représente une économie.

Nous procédons ensuite à de nouvelles simulations en excluant les patients les moins à risque de réintervention pour un échec de vascularisation. Deux catégories de patients sont ciblées. La première catégorie regroupe les patients n'ayant aucun des quatre facteurs de risque mentionnés plus haut. Cette catégorie représente 12 % de l'échantillon initial. La seconde catégorie regroupe les patients n'ayant pas eu d'ICP ou de pontage arto-coronarien au cours des dernières années et n'ayant aucun ou un seul des autres facteurs. Cette catégorie, cumulée avec la précédente, représente 45 % de l'échantillon initial. Les tableaux 7b et 7c présentent les résultats des simulations pour ces sous-échantillons.

Tableau 7b. Simulations de coût-efficacité sur deux ans selon la perspective du CHUS pour les patients avec au moins un facteur de risque

Simulation	Taux de RVC		Réinterventions évitées après 1 ^{re} ICP	Réinterventions évitées après 1 ^{re} et 2 ^e ICP	Surcoût budgétaire pour 1000 patients (\$)
	SMN	SEM			
Tu et al. Données originales	11,03 %	8,03 %	30,05	30,95	137 244
Tu et al. Correction de 1,47	11,03 %	4,82 %	62,07	65,93	-128 510
Tu et al. Correction de 1,3	11,03 %	5,46 %	55,76	58,87	-74 746
Geng et al.	11,03 %	5,20 %	58,36	61,76	-96 808
Bangalore et al.	11,03 %	5,87 %	51,63	54,29	-40 001
Geng et al. avec DES	12,62 %	5,90 %	67,21	71,73	-167 132
Bangalore et al. avec DES	12,70 %	6,31 %	63,93	68,02	-138 750

Note : Une valeur négative du surcoût représente une économie.

Tableau 7c. Simulations de coût-efficacité sur deux ans selon la perspective du CHUS pour les patients ayant déjà eu un ICP ou un pontage aorto-coronarien ou ayant au moins deux facteurs de risque

Simulation	Taux de RVC		Réinterventions évitées après 1 ^{re} ICP	Réinterventions évitées après 1 ^{re} et 2 ^e ICP	Surcoût budgétaire pour 1000 patients (\$)
	SMN	SEM			
Tu et al. Données originales	13,10%	8,08%	50,14	52,66	-20 690
Tu et al. Correction de 1,47	13,10%	5,36%	77,31	83,29	-253 068
Tu et al. Correction de 1,3	13,10%	6,07%	70,30	75,24	-192 026
Geng et al.	13,10%	6,17%	69,27	74,07	-183 199
Bangalore et al.	13,10%	6,97%	61,29	65,04	-114 670
Geng et al. avec DES	17,05%	7,95%	90,91	99,17	-360 150
Bangalore et al. avec DES	17,27%	8,33%	89,39	97,39	-346 104

Note : Une valeur négative du surcoût représente une économie.

Ces trois tableaux de simulations indiquent clairement que plus on restreint l'utilisation des SEM de deuxième génération par rapport aux SMN, plus les surcoûts sont limités et peuvent générer des

économies pour le CHUS. En n'excluant aucun des patients éligibles à un SEM, le surcoût varie de + 153 960 \$ à une économie de - 121 820 \$. Considérant que le scénario avec les données originales de Tu et al. (2007) est le plus conservateur (utilise des données de SEM de 1^{ère} génération), il apparaît ainsi qu'il est probablement très avantageux pour le CHUS d'étendre l'implantation des SEM à tous les patients éligibles. En excluant les patients n'ayant aucun des quatre facteurs de risque, le surcoût varie de + 137 244 \$ à une économie de - 167 132 \$. À noter que dans ce scénario, une économie maximale de - 167 132 \$ ne représente cependant que 2,5 % des coûts nécessaires pour traiter 1000 patients. En excluant les patients les moins à risque, nous observons uniquement des économies variant de - 20 630 \$ à - 360 150 \$. Nous pouvons donc conclure que le taux d'implantation de SEM le plus avantageux pour le CHUS se situe pour 55 % des patients éligibles, mais que des économies sont déjà possibles avec une couverture de 100% des patients éligibles. À noter cependant que la clientèle du CHUS pour des ICP n'est pas de 1000 patients à chaque année, mais de 1685 en moyenne. Considérant que 15 % de ces patients sont non éligibles, cela donne 1432 patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un SEM. Les résultats du tableau 7a sont donc à multiplier par 1,43. Malgré les économies potentielles il n'est cependant pas garanti que l'utilisation de SEM de 2^{ème} génération puisse réduire le déficit du laboratoire d'hémodynamie dans la mesure où une grande partie des économies liées aux réinterventions évitées bénéficient à d'autres secteurs du CHUS alors que le surcoût des SEM est entièrement imputable au laboratoire d'hémodynamie. Pour le tableau 7b, exclure 12 % des patients éligibles conduirait à ne plus traiter que 1260 patients avec un SEM et donc à multiplier les données de coûts de ce tableau par 1,26. Finalement, une exclusion de 45 % des patients éligibles conduirait à ne traiter avec un SEM que 788 patients et donc à diviser les économies générées dans le tableau 7c par 1,27.

Il est également à noter que nous avons procédé à des simulations de coût-efficacité selon la perspective du réseau québécois de la santé. Ces résultats sont disponibles en annexe 5 et indiquent que dans toutes les simulations, à l'exception de celles réalisées avec les données originales de Tu et al. (2007) pour les SEM de première génération, l'utilisation d'un SEM de deuxième génération conduit à des économies de coûts et que restreindre son utilisation dans cette perspective ne serait pas non plus avantageux.

CHAPITRE 5

5. DISCUSSION

La qualité des études est bonne comme en attestent les scores AGREE et AMSTAR obtenus. Cependant, il est possible que les résultats obtenus puissent souffrir de certains biais méthodologiques ainsi que d'un biais de publication. Ces biais peuvent limiter la confiance envers les résultats.

Tout d'abord, les études ayant permis de conclure à l'efficacité supérieure des SEM par rapport aux SMN sont basées sur des échantillons de faible taille. Plus de la moitié des études recensées dans les méta-analyses présentaient en effet des échantillons compris entre 30 et 200 patients. Ces études pourraient ne pas avoir la puissance statistique suffisante pour démontrer une différence d'effet pour certaines variables, telles que la mortalité ou les thromboses. Un possible biais d'échantillonnage est également plus présent dans les études de petites tailles malgré un devis d'essai randomisé. De plus, en raison de leur taille, les petites études sont plus sujettes à procéder à une sélection des variables présentées pour mieux mettre en valeur leurs résultats (Willich et al. 2013). Finalement, dans certaines méta-analyses, il existe un déséquilibre entre les études, certaines ayant une influence considérable dans le résultat final en raison de leur taille plus importante. C'est notamment le cas dans la méta-analyse de Geng et al. (2013) où la taille de l'échantillon de l'essai BASKET-PROUVER représente plus de 50 % de la taille totale de l'échantillon.

Bien que la plupart des études rapportent l'existence de variables confondantes, il n'apparaît pas que celles-ci aient été systématiquement considérées pour évaluer si les échantillons dans chaque groupe étaient réellement comparables (Geng et al. 2013). Ce risque est cependant limité par la nature des études cliniques conduites (i.e. essais randomisés). Pourtant une analyse par sous-groupes, en particulier en fonction des facteurs de risque de resténose, aurait permis de mieux appréhender dans quelle mesure et sous quelles conditions les SEM sont plus efficaces que les SMN. De même, une analyse selon la durée de la bithérapie antiplaquettaire aurait peut-être pu influencer les conclusions sur les taux de thrombose précoce et tardive. Un possible biais de classification est également à noter, notamment pour les variables de mortalité (i.e. définitions de la cause de celle-ci) (Tu et al. 2007; Stettler et al. 2007) et de thrombose, ce qui se reflète par l'hétérogénéité des résultats obtenus (Palmerini et al. 2012).

On remarque également que les essais randomisés ont tendance à rapporter de meilleurs résultats que les études de cohortes, notamment en ce qui concerne le taux de RVC. Ceci peut s'expliquer en partie par le type de suivi réalisé dans les essais cliniques. Celui-ci est le plus souvent un suivi angiographique alors que dans la réalité des études de cohorte, il s'agit plus souvent d'un suivi clinique. Les essais randomisés pourraient alors surestimer le nombre de réinterventions évitées grâce aux SEM (Geng et al. 2013). De plus, la sélection des patients dans les essais randomisés est assez stricte, ce qui pourrait avoir favorisé la sélection de patients potentiellement plus susceptibles de réagir favorablement aux SEM qu'aux SMN. L'absence de traitement en double aveugle pourrait également introduire un biais en défaveur des SMN dans la mesure où les médecins pourraient être davantage sensibilisés au risque de resténose associé aux SMN et favoriser davantage de réintervention dans ce groupe (UETMIS McGill 2011). En outre, la sensibilité des résultats selon la méthodologie utilisée par les essais randomisés a été testée par Kalesan et al. (2012) et ceux-ci ont montré l'existence de certaines disparités.

Il est à noter que la plupart des méta-analyses ont été financées par des fonds publics à la différence des essais randomisés que ces méta-analyses ont repris. Cette situation conduit à un risque de surévaluation des effets des SEM, notamment à travers une sélection des résultats présentés pour publication. Ce à quoi s'ajoute le traditionnel risque de biais de publication. À cet effet, la méta-analyse de Kalesan et al. (2012) indique un potentiel biais de publication pour les études de faible taille (moins de 300 patients) ayant trouvé des résultats positifs de RVC. Wallace et al. (2012) suggèrent également l'existence d'un tel biais pour les variables de vascularisation de la lésion cible, la mortalité et l'infarctus du myocarde.

Compte tenu de ces limites et des coûts élevés des SEM, les différents rapports des agences d'évaluation concluent de limiter l'utilisation de ceux-ci aux patients en ayant réellement besoin, les surcoûts par revascularisation évitée variant de 7 000 \$ à 30 000 \$ (AETMIS, 2004; OCCETS, 2005; UETMIS McGill, 2011). Les patients les plus à risque de resténose sont ici tout particulièrement ciblés (AETMIS, 2004; UETMIS McGill 2011). Les prix des SEM ayant diminué depuis la publication de ces rapports, nous avons procédé à un nouvel examen des données d'efficacité et de sécurité des SEM par rapport aux SMN. Il est cependant ici à noter que la plupart des études comparent soit l'efficacité des SEM de première génération avec les SMN, soit l'efficacité des SEM de deuxième génération avec ceux de première génération. La comparaison directe des SEM de deuxième génération avec les SMN est ainsi beaucoup moins fréquente et se fait ainsi davantage de manière indirecte. Pour pallier à ce problème, nous avons appliqué des facteurs de correction aux résultats obtenus par la comparaison des SEM-1 avec les SMN de façon à considérer l'efficacité supérieure des SEM-2 vis-à-vis des SMN. Ces facteurs de correction sont issus des études de Bangalore et al. (2012) et de Geng et al. (2013) et sont compris entre 1,3 et 1,47 fois plus efficaces que les SEM-1.

Dans ce rapport, les données issues de la littérature ont été combinées avec des données de coûts pour le CHUS pour établir le coût-efficacité des SEM-2 par rapport aux SMN. Afin d'établir les conditions optimales d'utilisation des SEM, nous avons également cherché à quantifier l'effet relatif des SEM pour différents groupes de patients. La proportion de patients à risque de resténose selon différents facteurs ainsi que l'importance de ce risque par rapport à une situation sans ces facteurs n'ont pas pu être obtenues à partir des bases de données médicales du CHUS. De ce fait, nous avons dû recourir à des études basées sur des populations de patients différentes de celles du CHUS pour réaliser nos simulations de coût-efficacité. Nous sommes cependant confiants que ces données devraient être proches de celles du CHUS. De plus, les analyses de sensibilité auxquelles nous avons procédé avec nos simulations indiquent une robustesse assez importante (i.e. le classement ne change pas en faisant varier les paramètres de la simulation). Les résultats obtenus, bien que sujets aux choix des paramètres retenus, sont par conséquent très probablement représentatifs de la réalité du CHUS. Ceux-ci indiquent que le gain d'utilisation des SEM-2 par rapport aux SMN décroît lorsque l'on inclut des patients de moins en moins à risque de resténose. De ce fait, il pourrait être pertinent de s'interroger sur la justification d'une redistribution des ressources du CHUS pour permettre aux patients les moins à risque de bénéficier de SEM-2.

Finalement, il aurait pu être pertinent de réaliser des simulations de coût-efficacité dans une optique autre que celles du CHUS et du réseau québécois de la santé, soit dans une perspective sociétale où auraient pu être considérés le désagrément pour le patient d'une deuxième ICP suite à une resténose, son coût pour ce dernier et sa famille, ainsi que les pertes de productivité pour la société. Toutefois, selon l'UETMIS de McGill (2003), le gain en qualité de vie pour des patients évitant une deuxième ICP devrait être relativement faible en raison de la période d'incapacité et de son caractère léger (i.e. angine).

CHAPITRE 6

6. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

6.1. Conclusions

Les SEM ont été mis au point à la suite des SMN dans le but de réduire l'incidence de la resténose intra-stent dans le traitement de la coronaropathie. Dans l'ensemble des études recensées, les SEM conduisent à une diminution remarquable de la resténose et de la nécessité de procéder à une intervention de revascularisation de la lésion cible (RLC).

En termes de sécurité, la plupart des études indiquent qu'il n'y a pas de différence significative au niveau de la mortalité et de l'infarctus du myocarde entre SEM et SMN. Par contre, il existe un risque accru de thrombose tardive après un an avec les SEM, à l'exception probable du SEM cobalt-chrome avec Everolimus (Palmerini et al. 2012).

Nos simulations de coût-efficacité indiquent que l'utilisation sans restriction des SEM de deuxième génération est coût-efficace, peu importe la perspective d'analyse retenue (i.e. CHUS ou réseau de la santé). Cependant, les économies les plus importantes surviennent lorsque l'on ne traite que les patients les plus à risque de développer une resténose. Ainsi, pour les 1000 patients les plus à risque de resténose (i.e. diamètre du vaisseau cible inférieur à 3 mm, longueur de la lésion supérieure à 20 mm, présence de diabète et existence d'une ICP ou d'un pontage aorto-coronarien au cours des dernières années) les économies maximales pouvant être atteintes sont de 360 150 \$ sur 2 ans, alors que si cette population la plus à risque ne constitue que 55% du total des patients traités avec un SEM (i.e. le bassin représentatif de la population devant avoir une ICP), les économies de coûts ne sont que de 121 820 \$ sur 2 ans dans le meilleur des cas.

6.2. Recommandations

Considérant les données d'efficacité et de sécurité analysées lors de cette revue de la littérature et les résultats des simulations de coût-efficacité qui s'en sont suivies, le taux d'implantation de SEM de deuxième génération à favoriser au CHUS se situe au maximum à 100 % des patients éligibles. En prenant en compte les patients non éligibles et donc la totalité des patients se présentant au CHUS pour une ICP, le taux d'implantation des SEM devrait donc être au maximum de 85 %. Par ailleurs, il est à noter qu'un taux de 81% a été atteint au CHUS au début de l'année 2014 (Annexe 4).

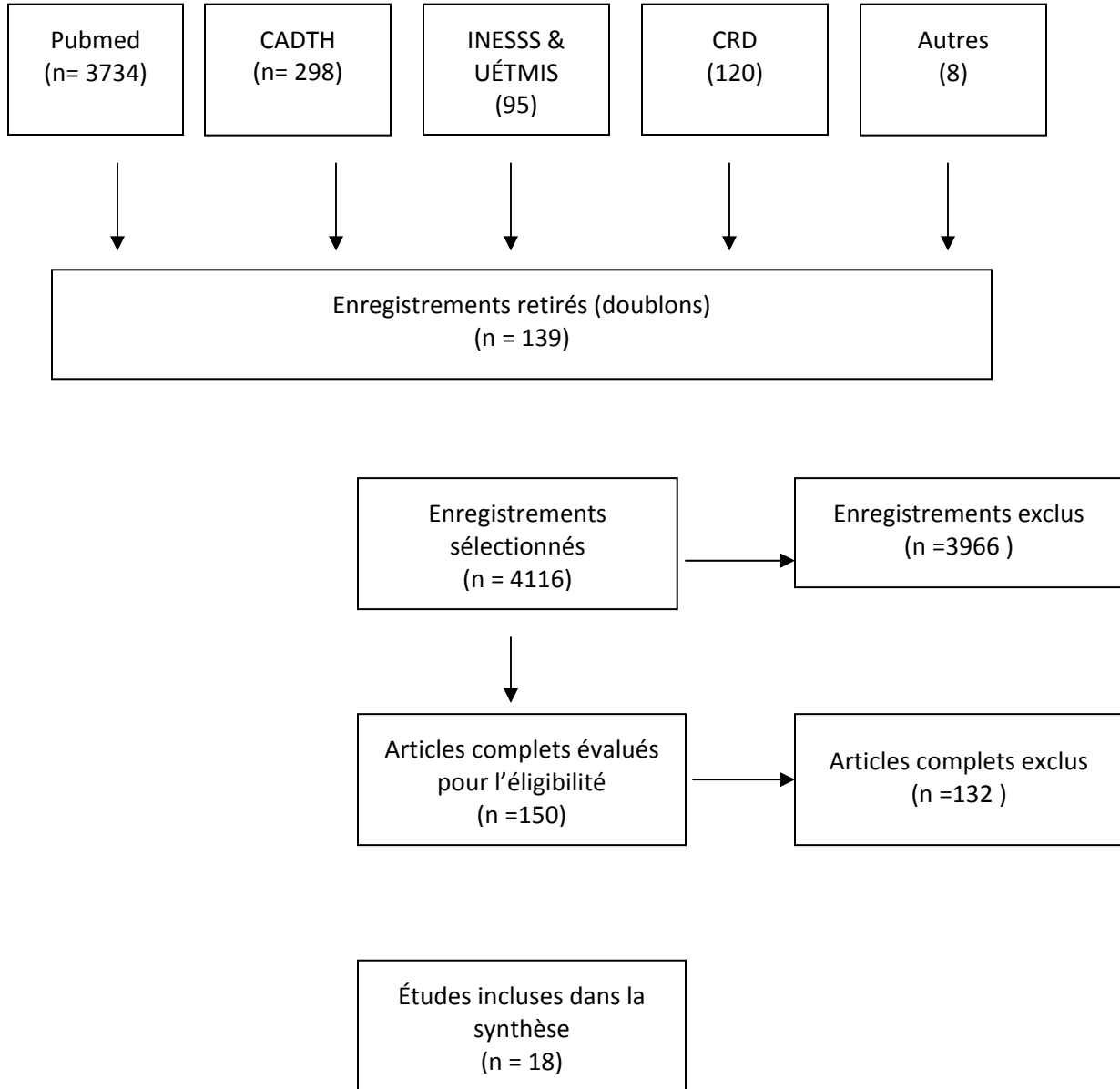
En résumé, l'UETMIS du CHUS recommande un usage non restreint des SEM de seconde génération au CHUS tout en insistant bien sur la nécessité de bien sélectionner les patients pouvant en bénéficier si l'on souhaite maximiser les économies financières potentielles pour le CHUS. En conséquence, la cible informelle de 40% auparavant retenue par l'administration peut être rehaussée suite à la révision du prix des stents ayant eu lieu à la mi- 2013.

ANNEXE 1 – STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET DIAGRAMME DE FLUX PRISMA AU 22 JUILLET 2014.

Bases de données	Mots clés	Résultats
PubMed	("Drug-Eluting Stents"[Mesh]) AND ("Coronary Artery Disease"[Mesh] OR "Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh])	3734
	("Drug-Eluting Stents"[Mesh]) AND "Coronary Artery Disease"[Mesh]	1764
	("Drug-Eluting Stents"[Mesh]) AND "Coronary Restenosis"[Mesh]	1660
	("Drug-Eluting Stents"[Mesh]) AND "target vessel revascularization"	610
CADTH	Drug-Eluting Stents AND Percutaneous Coronary Intervention	298
INESSS	Drug-Eluting Stents AND Percutaneous Coronary Intervention	0
	Drug-Eluting Stents	0
	Stent	14
TAU McGill	Drug-Eluting Stents AND Percutaneous Coronary Intervention	44
UETMIS CHUQ	Drug-Eluting Stents AND Percutaneous Coronary Intervention	0
	Drug-Eluting Stents	0
	Stent	1
UETMIS CHUS	Drug-Eluting Stents AND Percutaneous Coronary Intervention	0
	Drug-Eluting Stents	0
	Stent	6
UETMIS Ste Justine	Drug-Eluting Stents AND Percutaneous Coronary Intervention	0
	Drug-Eluting Stents	0
	Stent	11
UETMIS CHUM	Drug-Eluting Stents AND Percutaneous Coronary Intervention	0
	Drug-Eluting Stents	1
	Stent	19
CRD	Drug-Eluting Stents AND Percutaneous Coronary Intervention	120



Diagramme de flux PRISMA



Source: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097 [Traduction libre]

ANNEXE 2 – RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE PALMERINI ET AL. (2012)

stents	Thrombose de stent définie		Thrombose de stent définie ou probable	
	1 an	2 ans	1 an	2 ans
SEP vs SMN	0.83 (0.54–1.22)	1.01 (0.61–1.60)	0.82 (0.55–1.17)	1.03 (0.66–1.54)
SES vs SMN	0.57 (0.36–0.88)	0.71 (0.36–1.38)	0.50 (0.32–0.72)	0.60 (0.33–1.06)
Re-SEZ vs SMN	1.71 (0.43–9.27)	0.99 (0.26–4.20)	0.53 (0.21–1.26)	0.81 (0.28–2.45)
PC-SEZ vs SMN	1.09 (0.58–2.13)	0.86 (0.36–2.08)	1.13 (0.60–2.11)	0.99 (0.47–2.12)
PtCr-SEE vs SMN	0.23 (0.03–1.66)	ND	0.34 (0.05–2.12)	ND
CoCr-SEE vs SMN	0.23 (0.13–0.41)	0.35 (0.17–0.69)	0.34 (0.21–0.53)	0.39 (0.23–0.69)
SES vs SEP	0.69 (0.45–1.04)	0.71 (0.37–1.31)	0.60 (0.41–0.87)	0.58 (0.32–1.11)
Re-SEZ vs SEP	2.07 (0.54–11.39)	0.98 (0.28–3.96)	0.64 (0.27–1.53)	0.78 (0.29–2.32)
PC-SEZ vs SEP	1.33 (0.72–2.80)	0.85 (0.37–2.06)	1.38 (0.75–2.60)	0.96 (0.47–2.11)
PtCr-SEE vs SEP	0.28 (0.04–1.98)	ND	0.42 (0.06–2.57)	ND
CoCr-SEE vs SEP	0.28 (0.16–0.48)	0.34 (0.19–0.62)	0.42 (0.27–0.64)	0.38 (0.24–0.64)
Re-SEZ vs SES	3.00 (0.78–16.18)	1.38 (0.36–6.04)	1.06 (0.45–2.53)	1.35 (0.50–4.32)
PC-SEZ vs SES	1.92 (1.07–3.90)	1.20 (0.48–3.25)	2.28 (1.20–4.40)	1.65 (0.74–3.80)
PtCr-SEE vs SES	0.41 (0.06–3.09)	ND	0.69 (0.10–4.25)	ND
CoCr-SEE vs SES	0.41 (0.24–0.70)	0.49 (0.23–1.03)	0.69 (0.46–1.06)	0.65 (0.35–1.27)
Re-SEZ vs PC-SEZ	1.54 (0.36–8.76)	1.16 (0.24–5.70)	0.47 (0.16–1.29)	0.82 (0.24–2.90)
PtCr-SEE vs Re-SEZ	0.13 (0.01–1.36)	ND	0.65 (0.09–4.37)	ND
CoCr-SEE vs Re-SEZ	0.14 (0.03–0.47)	0.35 (0.10–1.07)	0.65 (0.31–1.40)	0.49 (0.19–1.19)
PtCr-SEE vs PC-SEZ	0.21 (0.03–1.63)	ND	0.30 (0.04–2.06)	ND
CoCr-SEE vs PC-SEZ	0.21 (0.10–0.44)	0.40 (0.15–1.10)	0.30 (0.15–0.61)	0.40 (0.17–0.89)
CoCr-SEE vs PtCr-SEE	1.00 (0.14–6.5)	ND	1.00 (0.17–6.44)	ND

Notes : CoCr-SEE=cobalt-chromium everolimus-eluting stents ; SEP=paclitaxel-eluting stents ; SES=sirolimus-eluting stents ; SMN=stent métallique nu ; PC-SEZ=phosphorylcholine polymer-based zotarolimus-eluting stent ; Re-SEZ=resolute zotarolimus-eluting stents ; PtCr-SEE=platinum-chromium everolimus-eluting stents ; SEE=erolimus-eluting stents.

ANNEXE 3 – DÉTAILS DU CALCUL DES COÛTS ASSOCIÉS A UNE RÉINTERVENTION POUR UN ÉCHEC DE VASCULARISATION SUITE A LA POSE D'UNE ENDOPROTHÈSE CORONARIENNE

Coûts en personnel de soins : Ces coûts comprennent les charges sociales et avantages marginaux. Ceux-ci correspondent à l'emploi de 2 infirmières et de 2 technologues en radiologie pour une durée de 45 minutes pour l'ICP et de 4 heures et demie (<http://www.cardiodiac.net/pontage.htm>). Considérant un coût moyen de 40 \$ de l'heure pour chacun de ces intervenants, le coût pour le CHUS est donc de 120 \$ pour l'ICP et de 720 \$ pour un pontage aorto-coronarien. En ce qui concerne les coûts pour le réseau québécois de la santé, il faudrait ajouter la rémunération d'un résident qui n'est pas rémunéré à même le budget du CHUS. Concernant la rémunération du médecin, celle-ci est effectuée par la RAMQ. Cette rémunération inclut l'intervention pour ICP (code 662 pour un coût de 562,4 \$), ainsi qu'une consultation hospitalière (112 \$) et un suivi supplémentaire en externe (56 \$). Pour ce qui est du pontage aorto-coronarien, la rémunération des médecins est de 1075 \$.

Coûts en fournitures : Ces coûts comprennent toutes les fournitures nécessaires à la réalisation d'une ICP, incluant 1,6 SEM pour la réintervention et les anesthésiants locaux et antidouleurs délivrés au patient au cours de celle-ci. À noter que l'usage de glycoprotéines concerne ici moins de 5% des cas (1000 \$ de perfusion x 0,05 = 50 \$). Le détail des fournitures est disponible en fichier Excel sur demande. Le coût total en fournitures pour une ICP est de 2140,44 \$. En considérant que 18% des réinterventions sont des pontages aorto-coronariens (AETMIS 2004 et consultation auprès de nos médecins) pour lesquels le coût des fournitures est 30% plus élevé que l'ICP (de Feyter et al. 2002), le coût total s'élève à 2256,02 \$.

Coûts pour la bithérapie plaquettaire : Pour le CHUS, on considère que cette bithérapie est fournie par le département de pharmacie pour 4 jours, correspondant à la durée moyenne de séjour. Ces coûts varient de 5,64 \$ à 12,28 \$ selon que l'on utilise du clopidogrel ou du ticagrelor avec de l'acide acétylsalicylique. Ceci donne une moyenne de 8,96 \$ par ICP. Lorsque le patient quitte le CHUS, sa bithérapie d'un an n'est plus assurée par le CHUS et il en coûte au réseau de la santé 817,60 \$ par ICP. Considérant que cette thérapie n'est pas utilisée pour le pontage, les coûts ajustés pour une réintervention sont de 7,35 \$ et 670,43 \$, respectivement.

Coûts du séjour en soins intermédiaires : Le coût moyen pour une journée d'hospitalisation en soins intermédiaires est de 750 \$. Selon l'InfoCentre du CHUS, la durée de l'hospitalisation pour une ICP est de 4,12 jours. Cependant, 32,4 % des patients subissant une ICP au CHUS n'y sont pas hospitalisés et sont transférés dans leur hôpital régional, ce qui réduit les coûts de prise en charge pour le CHUS (sur 10111 patients opérés entre 2008 et 2013, seuls 6835 ont été hospitalisés au CHUS. D'où un coût moyen par patient de 2331,84 \$ ($1 \times 750 + 3,12 \times 0,676 \times 750$). En considérant les coûts supportés par les autres hôpitaux, le coût pour le réseau de la santé est de 3090 \$ pour une ICP. En considérant que 18% des réinterventions sont des pontages aorto-coronariens pour lesquels la durée d'hospitalisation est en moyenne de 10 jours et que ceux-ci restent hospitalisés au CHUS, le coût total s'élève à 3262,11 \$ pour le CHUS et à 3883,80 \$ pour le réseau de la santé.

Coûts de la réadaptation cardiaque : Des coûts moyens de 1500 \$ sont considérés, répartis entre 1/3 pour le CHUS et 2/3 pour d'autres établissements du Québec, notamment en Estrie.

Coûts des analyses de laboratoire : Ces coûts sont issus du rapport de l'OCCETS (2005) en considérant un taux d'inflation de 3% par an pendant 9 ans. Il s'agit de 5 tests pour un coût de 24,28 \$.

Coûts des services de soutien permettant au CHUS de fonctionner : Selon un calcul effectué par l'auteur à partir des bilans comptables du CHUS, un montant équivalant à 16 % des dépenses médicales (hors rémunération des médecins) est dépensé pour le soutien et l'infrastructure du CHUS. Soit 1005,59 \$. En appliquant ce même ratio pour le réseau de la santé, cela donne 1382,16 \$.

ANNEXE 4 – STATISTIQUES DE RVC AU CHUS

Année	Nb. patients	Stent	Taux implantation	TRVC 1 an	TRVC 2 ans	TRVC 3 ans	TRVC 4 ans	TRVC 5 ans
2008	1210	SMN	83,1%	6,2%	8,3%	10,3%	11,5%	12,6%
		SEM	16,9%	3,9%	6,3%	8,8%	10,2%	13,7%
2009	1142	SMN	73,2%	6,2%	8,1%	8,9%	9,8%	10,4%
		SEM	26,8%	7,8%	10,8%	13,7%	16,0%	17,3%
2010	1138	SMN	63,4%	6,1%	7,4%	8,6%	9,2%	-
		SEM	36,6%	7,0%	8,9%	10,6%	10,8%	-
2011	1075	SMN	57,7%	5,0%	7,3%	7,7%	-	-
		SEM	42,3%	8,4%	11,4%	12,1%	-	-
2012	1142	SMN	55,7%	5,2%	5,8%	-	-	-
		SEM	44,3%	6,1%	8,1%	-	-	-
2013	1130	SMN	38,8%	4,6%	-	-	-	-
		SEM	61,2%	1,9%	-	-	-	-
2014	106	SMN	18,9%	-	-	-	-	-
		SEM	81,1%	-	-	-	-	-
Total	6943	SMN	61,6%	5,7%	7,5%	9,1%	10,3%	11,6%
		SEM	38,4%	5,5%	9,3%	11,5%	12,4%	15,9%

Données du 1er janvier 2008 au 8 février 2014; en 2013 le TVRC est calculé sur moins d'un an pour 90% des patients.

On constate que sur cette période les taux de RVC avec SMN diminuent de plus en plus, car les cas traités sont de moins à risque de resténose (i.e. en raison du processus de sélection des patients). Concernant l'année 2008, les taux de RVC avec les SEM sont plus faibles que pour les années suivantes ; il est possible que la sélection des patients n'ait pas entièrement ciblé les plus à risque cette année-là. Au total, le taux de RVC est plus élevé avec SEM que SMN car les patients sélectionnés pour SEM sont plus à risque que ceux bénéficiant d'un SMN.

ANNEXE 5 –SIMULATIONS DE COÛT-EFFICACITÉ SELON LA PERSPECTIVE DU RÉSEAU QUÉBÉCOIS DE LA SANTÉ

Tableau A1. Simulations de coût-efficacité sur deux ans pour tous les patients éligibles à un SEM

Simulation	Taux de RVC		Réinterventions évitées après 1 ^{re} ICP	Réinterventions évitées après 1 ^{re} et 2 ^e ICP	Surcoût budgétaire pour 1000 patients (\$)
	SMN	SEM			
Tu et al. Données originales	10,54%	7,76%	27,79	28,56	53 340
Tu et al. Correction de 1,47	10,54%	4,67%	58,75	62,20	-320 760
Tu et al. Correction de 1,3	10,54%	5,28%	52,64	55,41	-245 376
Geng et al.	10,54%	4,97%	55,77	58,88	-283 925
Bangalore et al.	10,54%	5,61%	49,34	51,78	-205 056
Geng et al. avec DES	11,92%	5,75%	61,67	65,47	-352 441
Bangalore et al. avec DES	12,00%	5,92%	60,83	64,53	-341 654

Note : Une valeur négative du surcoût représente une économie.

Tableau A2. Simulations de coût-efficacité sur deux ans pour les patients avec au moins un facteur de risque

Simulation	Taux de RVC		Réinterventions évitées après 1 ^e ICP	Réinterventions évitées après 1 ^{re} et 2 ^e ICP	Surcoût budgétaire pour 1000 patients (\$)
	SMN	SEM			
Tu et al. Données originales	11,03%	8,03%	30,05	30,95	28 224
Tu et al. Correction de 1,47	11,03%	4,82%	62,07	65,93	-360 740
Tu et al. Correction de 1,3	11,03%	5,46%	55,76	58,87	-282 134
Geng et al.	11,03%	5,20%	58,36	61,76	-314 370
Bangalore et al.	11,03%	5,87%	51,63	54,29	-231 251
Geng et al. avec DES	12,62%	5,90%	67,21	71,73	-419 809
Bangalore et al. avec DES	12,70%	6,31%	63,93	68,02	-378 362

Note : Une valeur négative du surcoût représente une économie.

Tableau A3. Simulations de coût-efficacité sur deux ans pour les patients ayant déjà eu un ICP ou un pontage aorto-coronarien ou ayant au moins deux facteurs de risque

Simulation	Taux de RVC		Réinterventions évitées après 1 ^{re} ICP	Réinterventions évitées après 1 ^{re} et 2 ^e ICP	Surcoût budgétaire pour 1000 patients (\$)
	SMN	SEM			
Tu et al. Données originales	13,10%	8,08%	50,14	52,66	-206 181
Tu et al. Correction de 1,47	13,10%	5,36%	77,31	83,29	-546 454
Tu et al. Correction de 1,3	13,10%	6,07%	70,30	75,24	-457 055
Geng et al.	13,10%	6,17%	69,27	74,07	-444 126
Bangalore et al.	13,10%	6,97%	61,29	65,04	-343 784
Geng et al. avec DES	17,05%	7,95%	90,91	99,17	-709 496
Bangalore et al. avec DES	17,27%	8,33%	89,39	97,39	-689 150

Note : Une valeur négative du surcoût représente une économie.

RÉFÉRENCES

- AÉTMISS. 2004. "Analyse Économique Des Stents Coronariens à Élution Médicamenteuse. Une Perspective Québécoise." *AETMISS*: 57.
- Babapulle, Mohan N, Lawrence Joseph, Patrick Bélisle, James M Brophy, and Mark J Eisenberg. "A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials of Drug-Eluting Stents." *Lancet* 364(9434): 583–91.
- Bangalore, Sripal, Sunil Kumar, Mario Fusaro, Nicholas Amoroso, Ajay J Kirtane, Robert A Byrne, David O Williams, James Slater, Donald E Cutlip, and Frederick Feit. 2012. "Outcomes with Various Drug Eluting or Bare Metal Stents in Patients with Diabetes Mellitus: Mixed Treatment Comparison Analysis of 22,844 Patient Years of Follow-up from Randomised Trials." *BMJ (Clinical research ed.)* 345: e5170.
- Bokov, Plamen, and Patrice Flaud. 2011. "Du Stent Coronaire En Métal Au Stent Biodégradable." *Sang Thrombose Vaisseaux* 23(9): 465–76.
- Cardiac Care Network of Ontario. 2003. "Working Group on Drug Eluting Stents Report on Initial Utilization Strategy. Final Report and Recommendations." *Toronto: Cardiac Care Network*. <https://www.inesss.qc.ca/publications/publications/publication/analyse-economique-des-stents-coronariens-a-elution-medicamenteuse-une-perspective-quebeccois.html> (July 24, 2014).
- Cassese, Salvatore, Gjin Ndrepepa, Lamin A King, Tomohisa Tada, Massimiliano Fusaro, and Adnan Kastrati. 2012. "Two Zotarolimus-Eluting Stent Generations: a Meta-Analysis of 12 Randomised Trials Versus Other Limus-Eluting Stents and an Adjusted Indirect Comparison." *Heart (British Cardiac Society)* 98(22): 1632–40.
- Cortese, Bernardo, Alessandra Bertoletti, Sara De Matteis, Gian Battista Danzi, and Adnan Kastrati. 2012. "Drug-Eluting Stents Perform Better Than Bare Metal Stents in Small Coronary Vessels: a Meta-Analysis of Randomised and Observational Clinical Studies with Mid-Term Follow Up." *International journal of cardiology* 161(2): 73–82.
- de Feyter, P J, Serruys, P W, Unger, F, Beyar, R, de Valk, V, Milo, S, Simon, R, Regensburger, D, Crean, P A, McGovern, E, van den Heuvel, P, van Cauwelaert, C, Penn, I, Tyers, G F O, Lindeboom, W. 2002. "Bypass Surgery Versus Stenting for the Treatment of Multivessel Disease in Patients With Unstable Angina Compared With Stable Angina." *Circulation* 105(20):2367-72.
- De Luca, Giuseppe, Maurits T Dirksen, Christian Spaulding, Henning Kelbaek, Martin Schalij, Leif Thuesen, Bas van der Hoeven, Marteen A Vink, Christoph Kaiser, Carmine Musto, Tania Chechi, Gaia Spaziani, Luis Salvador Díaz de la Llera, Vincenzo Pasceri, Emilio Di Lorenzo, Roberto Violini, Giuliana Cortese, Harry Suryapranata, and Gregg W Stone. 2012. "Drug-Eluting Vs Bare-Metal Stents in Primary Angioplasty: a Pooled Patient-Level Meta-Analysis of Randomized Trials." *Archives of internal medicine* 172(8): 611–21; discussion 621–2.

- Downs, S H, and N Black. 1998. "The Feasibility of Creating a Checklist for the Assessment of the Methodological Quality Both of Randomised and Non-Randomised Studies of Health Care Interventions." *Journal of epidemiology and community health* 52(6): 377–84.
- Geng, Deng-Feng, Zhe Meng, Hai-Yan Yan, Ru-Qiong Nie, Jing Deng, and Jing-Feng Wang. 2013. "Bare-Metal Stent Versus Drug-Eluting Stent in Large Coronary Arteries: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 81(7): 1087–94.
- Hailey, D, R Roine, and A Ohinmaa. 2002. "Systematic Review of Evidence for the Benefits of Telemedicine." *Journal of telemedicine and telecare* 8 Suppl 1: 1–30.
- Kalesan, Bindu, Thomas Pilgrim, Katja Heinimann, Lorenz Räber, Giulio G Stefanini, Marco Valgimigli, Bruno R da Costa, François Mach, Thomas F Lüscher, Bernhard Meier, Stephan Windecker, and Peter Jüni. 2012. "Comparison of Drug-Eluting Stents with Bare Metal Stents in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction." *European heart journal* 33(8): 977–87.
- Kim, Michael S, and Larry S Dean. 2011. "In-Stent Restenosis." *Cardiovascular therapeutics* 29(3): 190–98.
- Martín-Reyes, Roberto, Raul Moreno, Angel Sánchez-Recalde, Felipe Navarro, Juan Franco, Antonio Piñero, and José Luis López Sendón. 2012. "Comparison of the Safety Between First- and Second-Generation Drug Eluting Stents: Meta-Analysis from 19 Randomized Trials and 16,924 Patients." *International journal of cardiology* 160(3): 181–86.
- OCCETS. 2005. "Évaluation Économique Des Stents à Éluion Médicamenteuse." *Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé. Rapport technologique no 53*: 81. <http://www.cadth.ca/fr/publication/509> (July 24, 2014).
- Palmerini, Tullio, Giuseppe Biondi-Zoccai, Diego Della Riva, Christoph Stettler, Diego Sangiorgi, Fabrizio D'Ascenzo, Takeshi Kimura, Carlo Briguori, Manel Sabaté, Hyo-Soo Kim, Antoinette De Waha, Elvin Kedhi, Pieter C Smits, Christoph Kaiser, Gennaro Sardella, Antonino Marullo, Ajay J Kirtane, Martin B Leon, and Gregg W Stone. 2012. "Stent Thrombosis with Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence from a Comprehensive Network Meta-Analysis." *Lancet* 379(9824): 1393–1402.
- Sabaté, Manel, Lorenz Räber, Dik Heg, Salvatore Brugaletta, Henning Kelbaek, Angel Cequier, Miodrag Ostojic, Andrés Iñiguez, David Tüller, Antonio Serra, Andreas Baumbach, Clemens von Birgelen, Rosana Hernandez-Antolin, Marco Roffi, Vicente Mainar, Marco Valgimigli, Patrick W Serruys, Peter Jüni, and Stephan Windecker. 2014. "Comparison of Newer-Generation Drug-Eluting with Bare-Metal Stents in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: a Pooled Analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V Stent in Acute Myocardial INfArcTION) and COMFO." *JACC. Cardiovascular interventions* 7(1): 55–63.
- Shea, Beverley J, Jeremy M Grimshaw, George A Wells, Maarten Boers, Neil Andersson, Candyce Hamel, Ashley C Porter, Peter Tugwell, David Moher, and Lex M Bouter. 2007. "Development of AMSTAR: a Measurement Tool to Assess the Methodological Quality of Systematic Reviews." *BMC medical research methodology* 7: 10.

- Silvain, Johanne, Guillaume Cayla, Jean-Philippe Collet, Catherine Fargeot, and Gilles Montalescot. 2014. "[Coronary Stents: 30 Years of Medical Progress]." *Médecine sciences : M/S* 30(3): 303–10.
- Smits, Pieter Cornelis, Sjoerd Hofma, Mario Togni, Nicolás Vázquez, Mariano Valdés, Vassilis Voudris, Ton Slagboom, Jean-Jaques Goy, Andre Vuillomenet, Antoni Serra, Ramiro Trillo Nouche, Peter den Heijer, and Martin van der Ent. 2013. "Abluminal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent (COMPARE II): a Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial." *Lancet* 381(9867): 651–60.
- Stefanini, Giulio G, and David R Holmes. 2013. "Drug-Eluting Coronary-Artery Stents." *The New England journal of medicine* 368(3): 254–65.
- Stettler, Christoph, Simon Wandel, Sabin Allemann, Adnan Kastrati, Marie Claude Morice, Albert Schömig, Matthias E Pfisterer, Gregg W Stone, Martin B Leon, José Suarez de Lezo, Jean-Jacques Goy, Seung-Jung Park, Manel Sabaté, Maarten J Suttrop, Henning Kelbaek, Christian Spaulding, Maurizio Menichelli, Paul Vermeersch, Maurits T Dirksen, Pavel Cervinka, Anna Sonia Petronio, Alain J Nordmann, Peter Diem, Bernhard Meier, Marcel Zwahlen, Stephan Reichenbach, Sven Trelle, Stephan Windecker, and Peter Jüni. 2007. "Outcomes Associated with Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: a Collaborative Network Meta-Analysis." *Lancet* 370(9591): 937–48.
- Taniwaki, Masanori, Giulio G Stefanini, Sigmund Silber, Gert Richardt, Pascal Vranckx, Patrick W Serruys, Pawel E Buszman, Henning Kelbaek, and Stephan Windecker. 2014. "4-Year Clinical Outcomes and Predictors of Repeat Revascularization in Patients Treated with New-Generation Drug-Eluting Stents: a Report from the RESOLUTE All-Comers Trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-Eluting)." *Journal of the American College of Cardiology* 63(16): 1617–25.
- Tu, Jack V, James Bowen, Maria Chiu, Dennis T Ko, Peter C Austin, Yaohua He, Robert Hopkins, Jean-Eric Tarride, Gord Blackhouse, Charles Lazzam, Eric A Cohen, and Ron Goeree. 2007. "Effectiveness and Safety of Drug-Eluting Stents in Ontario." *The New England journal of medicine* 357(14): 1393–1402.
- UETMIS McGill. 2003. "An Evaluation of Drug Eluting (coated) Stents for Percutaneous Coronary Interventions; What Should Their Role Be at the McGill University Health Centre (MUHC)?" *UETMIS McGill. Rapport* 10: 33.
- UETMIS McGill. 2011. "Drug Eluting Stents. What Should Be the Indications for Their Use at the MUHC." *UETMIS McGill. Rapport* 55: 29.
- Wallace, Eric L, Ahmed Abdel-Latif, Richard Charnigo, David J Moliterno, Bruce Brodie, Rahul Matnani, and Khaled M Ziada. 2012. "Meta-Analysis of Long-Term Outcomes for Drug-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Primary Percutaneous Coronary Interventions for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction." *The American journal of cardiology* 109(7): 932–40.
- Willich, S N, F Müller-Riemenschneider, D McBride, S Silber, K-H Kuck, C A Nienaber, S Schneider, J Senges, and B Brügggenjürgen. 2013. "Health Economic Evaluation of the Use of Drug-Eluting Stents : First Results from the Drug-Eluting Stent Registry (DES.de)." *Herz* 38: 57–64.



ÉQUIPE DE L'UETMIS

Christian Bellemare, M.Sc.
Coordonnateur de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHUS

Jean-François Fiset, Ph.D.
Conseiller en évaluation des technologies

Suzanne K. Bédard, B.A.
Conseillère en évaluation des technologies

Thomas Poder, Ph.D.
Cadre-conseil en évaluation des technologies

Monique Robillard
Agente administrative classe 1

COMMUNIQUER AVEC L'UETMIS

Pour déposer une demande d'évaluation, pour commander un rapport d'évaluation déjà paru ou pour tout renseignement sur les activités de l'Unité, communiquez avec :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke – Hôtel-Dieu
580, rue Bowen Sud
Sherbrooke (Québec) J1G 2E8

Téléphone : 819.346.1110 poste 11879
Courriel : uniteetmis.chus@ssss.gouv.qc.ca



Centre hospitalier
universitaire
de Sherbrooke

UNITÉ D'ÉVALUATION DES
TECHNOLOGIES ET DES MODES
D'INTERVENTION EN SANTÉ