

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



Faculté de Pharmacie de Lyon

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2021

THESE n°7

## **THESE**

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le **4 février 2021** par

**Mme Jodie Lo**

Née le 16 octobre 1995

A Paris Xle

\*\*\*\*\*

# **LES DISPOSITIFS MEDICAUX INNOVANTS DANS LE TRAITEMENT DE L'ISCHEMIE ARTERIELLE PERIPHERIQUE AIGÛE : ASPECTS CLINIQUES ET ECONOMIQUES**

\*\*\*\*\*

## **JURY**

Mme de LEOTOING Lucie - Docteur en Pharmacie

M. ARMOIRY Xavier - Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

M. LERMUSIAUX Patrick - Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

## **UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

Président de l'Université  
Présidence du Conseil Académique  
Vice-Président du Conseil d'Administration  
Vice-Président de la Commission Recherche  
Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire

Frédéric FLEURY  
Hamda BEN HADID  
Didier REVEL  
Jean François MORNEX  
Philippe CHEVALIER

### **Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1**

#### **SANTE**

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

#### **SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Wael ZEINYE (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMD-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)  
Madame Delphine HOEGY (AHU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (PR)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Michel TOD (PU-PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)  
Madame Sarah HUET (MCU-PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
Madame Florence MORFIN (PU-PH)  
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)  
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)  
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)  
Madame Camille LOURS (AHU)  
Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur David GONCALVES (AHU)  
Monsieur Alexandre JANIN (AHU)  
Madame Nadjet LEBSIR (ATER)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR** : Professeur des Universités

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

## *Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,*



*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

## ISPB FACULTE DE PHARMACIE



*Date :*

*Signature de l'étudiant et du Président du jury*



# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Xavier Armoiry,**

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de ma thèse, pour ce sujet passionnant et la qualité de votre encadrement, veuillez trouver l'expression mon plus profond respect.

Je tiens également à vous remercier de m'avoir initié aux sujets passionnants que sont les dispositifs médicaux et l'accès au marché.

## **A Madame Lucie de Leotoing,**

Pour avoir accepté de siéger parmi les membres du jury et de me faire l'honneur de juger de ce travail, veuillez trouver l'expression de ma gratitude.

Je vous remercie également pour notre échange, en espérant avoir une carrière aussi belle que la vôtre.

## **A Monsieur le Professeur Patrick Lermusiaux,**

Pour avoir accepté de siéger parmi les membres du jury et de me faire l'honneur de juger de ce travail, veuillez trouver l'expression de ma gratitude.

## **A ma famille,**

A mes parents, mes moteurs, les personnes les plus fortes que je connaisse, merci d'avoir tout donné pour nous. Je vous remercie pour ces valeurs que vous m'avez inculquées, j'espère vous rendre fière et pouvoir prendre soin de vous comme vous l'avez si bien fait pour nous.

A mes sœurs, Lucie et Viviane, merci de vous être occupé de moi, ça n'a été facile pour personne mais je vous dois la personne que je suis aujourd'hui. J'ai toujours admiré vos réussites personnelles et professionnelles, j'ai de la chance d'avoir de tels modèles.

A ma cousine, Kelly, ma coloc, bien plus qu'une simple relation familiale, une meilleure amie.

A tout le reste de la famille, Matthias et Alexis, les grands-parents, les oncles et tantes, cousins, cousines, autres neveux et nièces, je pense aussi à vous.

**A mes amis,**

A mes brasseuses, Pauline et Céline, depuis la P1 que nous sommes inséparables, on a fait toutes les bêtises du monde ensemble et beaucoup sont encore à venir. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'être là dans les hauts comme dans les bas. Je vous aime.

A Lily, merci d'avoir égayé mes cours de chinois, ta joie et ta bonne humeur. Je suis tellement heureuse de t'avoir retrouvé. Je te souhaite tout le bonheur du monde, tu le mérites.

A mes copines de lycée, Jessica et Romane, même avec la distance, rien n'a changé. Je vous attends pour notre prochain voyage, projet depuis presque 10 ans maintenant : notre road trip aux US/Canada.

A la Realness, Camille, Florine, Hugo, Lisa, de si belles rencontres, merci d'être qui vous êtes, ne changez rien vous êtes parfaits.

Aux autres copains de l'EM, Alice, mon binôme de l'enfer et Jean-Michel, les copains de Transaction, en particulier Anne, pour nos grands débats et remises en question, et mon bébé Léna.

A ma collègue préférée, Sofia, sans toi AH ne serait pas pareil. Je vous souhaite une belle carrière, de longues nuits de sommeil, des week-ends disponibles et notre projet San Francisco.

**A Jean,**

Déjà, merci pour les relectures et de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de la rédaction. Mais surtout, merci d'être à mes côtés, de croire en moi, de me supporter et de me faire rire tous les jours.

# TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	7
TABLES DES MATIERES .....	9
LISTE DES FIGURES.....	14
LISTE DES TABLEAUX .....	15
LISTE DES ANNEXES .....	16
TABLE DES ABRÉVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	20
PARTIE 1. Généralités .....	22
1. Occlusion artérielle périphérique aiguë.....	23
1.1. Généralités .....	23
1.2. Physiopathologie .....	23
1.3. Étiologie.....	25
1.3.1. L'embolie.....	25
1.3.2. La thrombose .....	26
1.4. Modalités thérapeutiques de la revascularisation .....	26
1.4.1. Recommandations de prise en charge .....	26
1.4.2. Les techniques de prise en charge chirurgicale .....	28
1.4.2.1. Chirurgie invasive .....	28
1.4.2.1.1. Thrombo-embolie à la sonde de Fogarty .....	28
1.4.2.1.2. Pontage artériel.....	29
1.4.2.2. Chirurgie endovasculaire.....	30
1.4.2.2.1. Fibrinolyse <i>in situ</i> .....	30
1.4.2.2.2. Thromboaspiration.....	31
1.4.2.2.3. Les dispositifs médicaux innovants de thrombectomie mécanique percutanée	33
2. Les dispositifs médicaux.....	34
2.1. Définition.....	34

<b>2.2. Règlementation européenne .....</b>	<b>34</b>
<b>2.3. Le marquage CE.....</b>	<b>35</b>
2.3.1. Classe de risque du dispositif .....	36
2.3.2. Exigences cliniques pour le marquage CE .....	37
<b>2.4. Prise en charge et tarification des dispositifs médicaux en France .....</b>	<b>38</b>
2.4.1. Modalités de prise en charge .....	38
2.4.1.1. Financement par les groupes homogènes de séjours (GHS) .....	38
2.4.1.1.1. Liste intra-GHS.....	39
2.4.1.2. Financement par la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) par l'assurance maladie .....	40
2.4.1.2.1. Inscription sous forme de description générique .....	41
2.4.1.2.2. Inscription sous nom de marque ou commercial .....	42
2.4.1.2.3. Liste « en-sus » dans les établissements de santé.....	43
2.4.1.3. Financement dans le cadre d'un acte professionnel .....	43
2.4.1.4. Financement par le Forfait innovation .....	45
2.4.2. Évaluation médico-technique de la CNEDiMTS .....	46
2.4.2.1. Demande d'inscription à la LPPR .....	47
2.4.2.1.1. Évaluation du service attendu.....	47
2.4.2.1.2. Évaluation de l'amélioration du service attendu .....	47
2.4.2.2. Demande de renouvellement d'inscription.....	48
2.4.3. Tarification des dispositifs médicaux inscrits à la LPPR .....	50
 <b>PARTIE 2. Évaluation des dispositifs médicaux innovants de thrombectomie mécanique percutanée.....</b>	 <b>51</b>
<b>1. Évaluation technico-règlementaire des dispositifs médicaux innovants.....</b>	<b>52</b>
<b>1.1. Objectifs .....</b>	<b>52</b>
<b>1.2. Matériel et méthodes .....</b>	<b>52</b>
<b>1.3. Résultats .....</b>	<b>52</b>
1.3.1. AngioJet™ de Boston Scientific.....	52
1.3.1.1. Descriptif technique.....	52
1.3.1.2. Statut réglementaire.....	55
1.3.1.3. Indications .....	55
1.3.1.4. Avantages revendiqués.....	56

1.3.1.5.	Effets indésirables .....	56
1.3.2.	Indigo de Penumbra.....	57
1.3.2.1.	Descriptif technique.....	57
1.3.2.2.	Statut réglementaire.....	58
1.3.2.3.	Indications .....	58
1.3.2.4.	Avantages revendiqués .....	59
1.3.2.5.	Effets indésirables .....	59
1.3.3.	Rotarex® S de Straub Medical .....	60
1.3.3.1.	Descriptif technique.....	60
1.3.3.2.	Statut réglementaire.....	62
1.3.3.3.	Indications .....	62
1.3.3.4.	Avantages revendiqués .....	62
1.3.3.5.	Effets indésirables .....	63
1.3.4.	EkoSonic™ de Boston Scientific.....	63
1.3.4.1.	Descriptif technique.....	63
1.3.4.2.	Statut réglementaire.....	64
1.3.4.3.	Indications .....	64
1.3.4.4.	Avantages revendiqués .....	64
1.3.4.5.	Effets indésirables .....	64
<b>1.4.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>65</b>
<b>1.5.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>65</b>
<b>2.</b>	<b>Évaluation clinique des dispositifs.....</b>	<b>67</b>
<b>2.1.</b>	<b>Objectifs .....</b>	<b>67</b>
<b>2.2.</b>	<b>Question de recherche.....</b>	<b>67</b>
<b>2.3.</b>	<b>Méthodologie de la revue de littérature .....</b>	<b>68</b>
2.3.1.	Stratégie de recherche bibliographique .....	68
2.3.2.	Critères de sélection des études .....	68
<b>2.4.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>68</b>
2.4.1.	Recherche bibliographique .....	68
2.4.2.	Données cliniques.....	70
2.4.2.1.	Études portant sur Angiojet.....	70

2.4.2.2.	Étude portant sur Angiojet ou Rotarex .....	74
2.4.2.3.	Étude portant sur Rotarex .....	75
2.4.2.4.	Étude portant sur Indigo .....	76
2.4.2.5.	Études portant sur Ekos .....	77
2.4.3.	Tableau récapitulatif des études cliniques .....	79
2.4.4.	Revue systématique et méta-analyse .....	81
2.4.5.	Recommandations des sociétés savantes .....	82
2.4.6.	État des lieux des études en cours .....	83
<b>2.5.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>85</b>
<b>2.6.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>87</b>
<b>3.</b>	<b>Évaluation de l'impact économique en France .....</b>	<b>88</b>
<b>3.1.</b>	<b>Généralités .....</b>	<b>88</b>
3.1.1.	Montant des GHM .....	88
<b>3.2.</b>	<b>Objectif.....</b>	<b>90</b>
<b>3.3.</b>	<b>Matériel et Méthodes.....</b>	<b>90</b>
3.3.1.	Sélection des codes CCAM .....	90
3.3.2.	Sélection des GHM.....	90
3.3.3.	Sélection des GHS .....	94
3.3.4.	Méthodologie de traitement des données .....	94
<b>3.4.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>95</b>
3.4.1.	Analyse des coûts complets de GHM.....	95
3.4.2.	Analyse des charges directes .....	98
<b>3.5.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>99</b>
<b>3.6.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>101</b>
<b>PARTIE 3.</b>	<b>Le système de santé allemand .....</b>	<b>102</b>
<b>1.</b>	<b>Le système de santé allemand .....</b>	<b>103</b>
<b>1.1.</b>	<b>Généralités sur le système de santé allemand .....</b>	<b>103</b>
<b>1.2.</b>	<b>L'hôpital allemand .....</b>	<b>104</b>
1.2.1.	Le remboursement des soins.....	104
1.2.2.	Les acteurs du remboursement .....	105

<b>2. Les dispositifs médicaux.....</b>	<b>106</b>
<b>2.1. L'accès au marché des dispositifs médicaux.....</b>	<b>106</b>
2.1.1. Demande de remboursement de charges additionnelles.....	107
2.1.2. Demande de création de nouveaux codes OPS et DRG .....	107
2.1.3. La procédure NUB.....	107
<b>2.2. La place des dispositifs médicaux de thrombectomie percutanée .....</b>	<b>109</b>
<b>PARTIE 4. Discussion générale .....</b>	<b>111</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>119</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>129</b>

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Diagnostic et Management de ALI, recommandations de classe I (16).....	27
Figure 2 - Illustration de l'utilisation d'une sonde de Fogarty (23) .....	29
Figure 3 - Illustration du mode d'action d'un pontage artériel (26).....	30
Figure 4 - Illustration du mode de fonctionnement d'un cathéter de fibrinolyse in situ (29)...	30
Figure 5 - Illustration du mode de fonctionnement de la thromboaspiration (40) .....	32
Figure 6 - Inscription d'un dispositif médical sur la LPPR (49).....	42
Figure 7 - Évaluations par la CNEDiMTS pour inscription à la LPPR(49).....	49
Figure 8 - Démarches en vue de la prise en charge et tarification d'un dispositif médical (49) .....	50
Figure 9 - Illustration du mode de fonctionnement de Angiojet (71) .....	54
Figure 10 - Set de thrombectomie Angiojet (72) .....	54
Figure 11 - Illustration du mode de fonctionnement de Indigo (81).....	57
Figure 12 - Le système Indigo (80).....	58
Figure 13 - Cathéters Rotarex S (83) .....	60
Figure 14 - Illustration du système Rotarex S (83) .....	61
Figure 16 - Illustration du système EkoSonic (85) .....	63
Figure 17 - Sélection des études selon le diagramme de flux PRISMA (93).....	69
Figure 18 - Part des dépenses sur le coût complet pour la racine de GHM 05C11 – Autres interventions de chirurgie vasculaire, âge supérieur à 17 ans (112) .....	95
Figure 19 - Part des dépenses sur le coût complet pour la racine de GHM 05K25 – Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans (112) .....	95
Figure 20 - Tarifs estimés des dispositifs médicaux innovants pour une intervention (91,117– 119).....	98
Figure 21 - Répartition du volume de vente mondial des dispositifs médicaux par pays – données 2017 (121) .....	106
Figure 22 - Le délai de remboursement entre demande d'OPS et utilisation du DRG (125)	107
Figure 23 - La procédure NUB pour le remboursement de l'innovation (125) .....	108



# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Classification de l'ischémie aigüe des membres selon Rutherford (10).....	25
Tableau 2 - Différence entre ischémie aigüe par embolie ou thrombose in situ (9) .....	26
Tableau 3 - Catégories homogènes de dispositifs médicaux inscrits à la liste intra-GHS (53,54) .....	40
Tableau 4 - Dossiers déclarés éligibles au forfait innovation par la HAS (64).....	46
Tableau 5 - Classification de l'amélioration du service attendu (49,66) .....	48
Tableau 6 - Caractéristiques des cathéters Angiojet utilisés dans le traitement de ALI (70) ..	55
Tableau 7 - Autres indications de Angiojet (71) .....	56
Tableau 8 - Caractéristiques des cathéters Indigo utilisés dans le traitement de ALI (81) .....	58
Tableau 9 - Indication des cathéters du système Indigo par localisation artérielle périphérique (81) .....	59
Tableau 10 - Caractéristiques des cathéters Rotarex S utilisés dans le traitement de ALI (83) .....	61
Tableau 11 - Récapitulatif des données de littérature .....	79
Tableau 12 - Synthèse des résultats de l'étude de Veenstra et al. (2019) (97).....	82
Tableau 13 - Synthèse des recommandations de sociétés savantes (16,35).....	83
Tableau 14 - Synthèse du protocole Cochrane de Araujo et al. (2019) (108).....	84
Tableau 15 - Dépenses de GHM (110).....	89
Tableau 16 - Codes CCAM pertinents (111) .....	90
Tableau 17 - Codes CCAM associés au GHM 05C11 – Autres interventions de chirurgie vasculaire (113) .....	92
Tableau 18 - Codes CCAM associés au GHM 05K25 – Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire (113) .....	93
Tableau 19 - Tableau d'équivalence GHM et GHS (114) .....	94
Tableau 20 - Détails des postes de dépenses par GHM (112).....	97
Tableau 21 - Charges directes par GHM (112,116) .....	97
Tableau 22 - Les acteurs allemands du remboursement (123,124).....	105
Tableau 23 - Montant de remboursement des DRG F59A et F59B (127) .....	109
Tableau 24 - OPS liés aux dispositifs de thrombectomie percutanée (127).....	110

# LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 - Contre-indications à la fibrinolyse in situ (132).....	129
Annexe 2 - Equation de recherche .....	129
Annexe 3 - Scores GRADE et MINOR attribués pour intégration ou exclusion à la revue de littérature .....	130
Annexe 4 - Analyse de la qualité selon la grille du NIH (94) .....	130

# TABLE DES ABREVIATIONS

AHA = *American heart association*

ALI = *Acute limb ischemia*

ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASA = Amélioration du service attendu

ASR = Amélioration du service rendu

ATIH = Agence technique de l'information sur les coûts

ATU = Autorisation temporaire d'utilisation

CADTH = *Canadian agency for drugs and technologies in health*

CCAM = Classification commune des actes médicaux

CDT = *Catheter directed thrombolysis*

CD = Charges directement affectables au séjour

CE = Conformité européenne

CEE = Conseil des communautés européennes

CEESP = Commission d'évaluation économique et de santé publique

CEPS = Comité économique des produits de santé

CIM = Classification internationale des maladies

CNAMTS = Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

CNEDiMTS = Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des produits de santé

CNP = Conseil national professionnel

COMEDIMS = Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

CSP = Code de la santé publique

CSS = Code de la sécurité sociale

DIMDI = Institut allemand de documentation et d'information médicale

DGOS = Direction générale de l'offre de soins

DM = Dispositif médical

DMI = Dispositif médical implantable

DRG = *Diagnosis-related group*

ENC = Étude nationale des coûts

ESVS = *European society for vascular surgery*

EUNETHTA = *European commission and council of ministers targeted health technology assessment*

G-BA = Comité mixte fédéral

GBE = Système fédéral de rapports sur la santé

GCDM = Groupe de coordination des autorités nationales en matière de dispositifs médicaux

GHM = Groupe homogène de malades

GHS = Groupe homogène de séjours

GKV-SV = Association nationale des fonds d'assurance légale

GVK = Assurance maladie légale

HAS = Haute autorité de santé

HTA = Hypertension artérielle

ID = Indéterminable

IDM = Infarctus du myocarde

InEK = Institut pour le système de rémunération des hôpitaux

IQWiG = Institut de la qualité et l'efficacité des soins de santé

JO = Journal officiel

KCE = Centre fédéral d'expertise des soins de santé

LFSS = Loi de financement de la sécurité sociale

LGG = Logistique et gestion générale

LM = Logistique médicale

LPPR = Liste des produits et prestations remboursables

MCO = Médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie

MT = Médicotechnique

MVE = Évènement vasculaire majeur

NA = Non applicable

NABM = Nomenclature des actes de biologie médicale

NGAP = Nomenclature générale des actes professionnels

NICE = *National institute for health and care excellence*

NIH = *National Institutes of Health*

NR = Non reporté

NUB = Nouvelles méthodes d'examen et de traitement

OMS = Organisation mondiale de la santé

ON = Organisme notifié

OPS = Classification des opérations et procédures

OTW = *Over the wire*

PAS = Pression artérielle systolique

PCCL = Niveau de complexité du patient

PIB = Produit intérieur brut

PMR = Taux de mortalité peropératoire

PMSI = Programme de médicalisation des systèmes d'information

PMT = Thrombectomie pharmacomécanique

PVK = Assurance maladie privée

RCT = Essai contrôlé randomisé

REA = Réanimation

RSS = Résumé de sortie standardisé

SA = Service attendu

SC = Surveillance continue

SEAP = Service évaluation d'actes professionnels

SGB = Livre du code social

SI = Soins intensifs

SR = Service rendu

T2A = Tarification à l'activité

TASC = *Trans-atlantic inter-society consensus document on management of peripheral arterial disease*

TIMI = *Thrombolysis in myocardial infarction risk*

UE = Union européenne

UNCAM = Union nationale des caisses d'assurance maladie

# INTRODUCTION

Le domaine de la santé est caractérisé par un progrès scientifique et des innovations mis au profit des patients dans une quête d'amélioration de l'espérance et de la qualité de vie. Le secteur des dispositifs médicaux est particulièrement propice aux innovations avec des cycles d'évolution graduelle des technologies. En parallèle, ces nouvelles prises en charges sont responsables d'une inflation des prix. De plus, le marché des dispositifs médicaux est relativement récent, avec les premières réglementations européennes datant des années 90. Ce marché est moins régulé que le marché des produits pharmaceutiques et les obligations actuelles pour la commercialisation des dispositifs médicaux sont moins strictes, même si le nouveau règlement européen des DM (1) devrait considérablement bouleverser le secteur. Dans ce contexte, ce travail a pour but l'évaluation de dispositifs médicaux innovants pour la prise en charge de l'ischémie artérielle périphérique aiguë.

L'ischémie artérielle périphérique aiguë est une urgence de diagnostic et de prise en charge. L'incidence de la pathologie est faible estimée entre 9 à 16 cas pour 100 000 personnes dans le membre inférieur (2), avec une incidence bien moindre pour le membre supérieur (3). Cependant, ses conséquences sont graves puisque le diagnostic vital du patient est rapidement engagé avec un taux de mortalité de 15% et un taux d'amputation variable entre 10 et 30% (4,5). En France, la prise en charge interventionnelle comprend des méthodes de chirurgie ouvertes, des méthodes endovasculaires et des techniques hybrides. Parmi les techniques endovasculaires, la fibrinolyse *in situ* est utilisée. Cette technique requiert la perfusion d'une grande quantité d'un agent de thrombolyse pendant 12 à 48h. L'exposition prolongée soumet le patient à des risques majeurs d'hémorragies. Les nouveaux dispositifs de thrombectomie mécanique percutanée représentent une alternative à la fibrinolyse *in situ*, en proposant la réduction de la durée d'intervention et des effets indésirables et en s'adressant à des patients présentant des contre-indications à cette technique ou à d'autres techniques chirurgicales.

Les dispositifs innovants de thrombectomie mécanique percutanée sont commercialisés sur le territoire français, du fait de leur marquage CE, mais ne sont pas pris en charge spécifiquement dans notre système de santé. Le premier objectif de ce travail est d'évaluer l'impact clinique, l'efficacité et la sécurité des dispositifs à partir d'une revue rapide de la littérature. Le second objectif est de déterminer l'intérêt de la thrombectomie dans la stratégie

actuelle de prise en charge au regard de son impact économique. Ce travail est articulé en 3 parties. Dans un premier temps, nous aborderons les généralités relatives à la pathologie et aux dispositifs médicaux. Puis nous évaluerons les dispositifs de thrombectomie sous les aspects technico-réglementaires, cliniques et économiques. Et enfin, la troisième partie est consacrée à la place de ces dispositifs dans le système allemand compte tenu de la notoriété de ce pays en matière d'accès à l'innovation.

# **PARTIE 1. Généralités**



## 1. Occlusion artérielle périphérique aiguë

### 1.1. Généralités

L'ischémie artérielle périphérique aiguë ou *acute limb ischemia* (ALI) en anglais, est définie comme « *la survenue d'une baisse de perfusion tissulaire dans le membre menaçant la viabilité de ce dernier* » selon le Trans-Atlantic inter-society consensus document on management of peripheral arterial disease (TASC) 2007 (6). Le caractère aigu est défini par la présence de symptômes pour une durée inférieure ou égale à 14 jours.

L'ischémie artérielle aiguë périphérique touche les membres inférieurs avec une incidence de 9 à 16 cas pour 100 000 personnes par an (2) et les membres supérieurs avec une incidence plus faible de 1,3 cas pour 100 000 personnes par an (3).

L'occlusion artérielle périphérique aiguë représente une urgence diagnostic et thérapeutique exposant à 30 jours à des risques d'amputation des membres inférieur de 10 à 30% et d'engager le pronostic vital du patient avec un taux de mortalité de 15% (4,5).

### 1.2. Physiopathologie

Le diagnostic de l'ischémie artérielle périphérique aiguë est essentiellement clinique incluant une anamnèse du patient, un examen physique et un diagnostic différentiel.

La forme sensitivo-motrice ou ischémie aiguë complète, est caractérisée par (7) :

- une douleur spontanée brutale ou rapidement progressive, intense à type de broiement, associée à une impotence fonctionnelle du membre ;
- des veines superficielles collabées ;
- un membre froid et pâle ;
- une absence de pouls en aval de l'occlusion.

Des signes de gravité peuvent paraître chez le patient avec :

- des douleurs à la palpation des muscles traduisant une ischémie musculaire ;
- une atteinte neurologique, avec anesthésie cutanée et paralysie.

Ce tableau clinique peut être résumé par les 6P : *Pain* (douleur intense), *Pâleur*, *Pulselessness* (absence de pouls), *Paresthésie*, *Paralysie*, *Poikilothermie* (7).

Dans cette forme d'ischémie aiguë, les impacts cliniques sont rapidement observables et la tolérance des tissus variable. Dès 2 heures suivant les premiers symptômes, des lésions nerveuses apparaissent pouvant entraîner la paralysie du membre. A 6 heures, l'atteinte est musculaire avec des conséquences fonctionnelles (nécrose musculaire) et vitales (troubles métaboliques, arrêt cardiaque, insuffisance rénale, choc hypovolémique, infections, etc.) (8). Enfin, la viabilité de la peau est de 24 à 48 heures. L'ischémie cutanée est ainsi d'apparition tardive et de pronostic très défavorable (9).

Dans sa forme mineure, l'ischémie est dite incomplète ou non sensitivo-motrice. Les signes d'ischémie sont présents mais les déficits moteurs sont absents.

Dans sa forme plus grave, en l'absence d'une prise en charge rapide, la pathologie évolue en ischémie dépassée avec l'apparition de rigidité musculaire, marbrures cutanées et phlyctènes, imposant l'amputation (9).

La sévérité dépend du niveau de l'obstruction artérielle, de la cause de l'ischémie, de la pression artérielle systolique (PAS), de la circulation collatérale, de la qualité du réseau artériel d'aval et du temps d'ischémie (8,9).

L'ischémie artérielle périphérique aiguë est une urgence de prise en charge. Des examens complémentaires peuvent compléter le diagnostic mais ils ne sont pas indispensables. Ils ne doivent en aucun cas retarder l'hospitalisation et la désocclusion des membres. (10) Un électrocardiogramme et un bilan biologique sont systématiquement pratiqués, ils peuvent être complétés par un angioscanner et un doppler de poche.

En 1986, Rutherford établit une classification qui permet d'établir le diagnostic de gravité de l'ischémie aiguë. Cette classification, révisée en 1997, se base sur des critères cliniques et Doppler. Elle évoque 4 degrés nécessitant une prise en charge adaptée (11).

*Tableau 1 - Classification de l'ischémie aigüe des membres selon Rutherford (11)*

Catégorie	Pronostic	Clinique			Doppler	
		Temps de recoloration	Déficit musculaire	Déficit sensitif	Flux artériel	Flux veineux
I - Viable	Membre non immédiatement menacé	Normal	Aucun	Aucun	Présent	Présent
IIa - Discrètement menaçante	Sauvetage si rapidement traité	Normal/lent	Aucun	Aucun ou minimal (orteils)	Absent	Présent
IIb - Immédiatement menaçante	Sauvetage si rapidement traité	Lent/pas de recoloration	Partiel	+ que les orteils ou douleurs permanentes	Absent	Présent
III - Irréversible	Amputation	Absence de recoloration	Complet	Complet	Absent	Absent

### 1.3. Étiologie

Les deux principales causes d'ischémie aigüe des membres inférieurs sont l'embolie et la thrombose, impliquées dans 90% des cas. Les 10% restants sont de causes autres, pouvant être en lien avec une dissection aortique, un traumatisme, la toxicomanie, etc. (12)

#### 1.3.1. L'embolie

Une embolie artérielle est due à la migration d'un caillot de sang entraînant une occlusion artérielle, le plus souvent au niveau d'une bifurcation artérielle mais elle peut atteindre n'importe quelle artère. Par ordre de fréquence, on rencontre des embolies au niveau du trépied fémoral, de l'artère poplitée, de la bifurcation aortique et de la bifurcation iliaque (13). L'embolie de la bifurcation fémorale représente 35 à 50% des cas d'embolie (14,15).

Dans 90% des cas, l'embolie est d'origine cardiaque, associé à une fibrillation auriculaire, un thrombus mural à la suite d'un infarctus du myocarde (IDM) et plus rarement lié à une stase cardiaque ou un anévrisme, et migrant dans la circulation pour aboucher une artère saine (16). D'autres sources d'embolies artérielles peuvent être des anévrysmes ou des plaques d'athérome proximales, ou encore des causes idiopathiques. Sa fréquence est en diminution, mais elle est la cause la plus fréquente d'ischémies graves.

Dans le tableau classique, l'embolie est retrouvée chez le patient jeune, avec un début très brutal progressant rapidement vers l'ischémie sensitivo-motrice sans circulation collatérale avec une cause emboligène connue ou évidente (rétrécissement mitral, prothèse valvulaire, infarctus, et surtout fibrillation auriculaire).

### 1.3.2. La thrombose

La thrombose artérielle correspond à l'obstruction d'une artère liée à une diminution de son calibre. Le plus souvent, la thrombose est retrouvée dans une artère pathologique, et due à l'évolution d'une sténose serrée athéromateuse, c'est-à-dire le rétrécissement progressif du calibre de l'artère lié à des plaques d'athérome. Elle peut cependant être liée à d'autres causes, comme une thrombose d'anévrisme poplitée, une compression intrinsèque ou une hyperviscosité sanguine dans les artères saines, ou des causes iatrogènes (suite à la pose d'un stent, thrombose de pontage, etc.) voire traumatiques.

Typiquement, la thrombose est retrouvée chez un patient âgé avec des antécédents d'artériopathie, avec un début progressif lié au développement d'une circulation collatérale, engendrant une ischémie moins sévère. (16)

*Tableau 2 - Différence entre ischémie aigüe par embolie ou thrombose in situ (10)*

	Oclusion aigüe par embolie	Oclusion aigüe par thrombose
Début des signes	Brutal	Plus insidieux
Symptômes préalables	Rares	Fréquents (claudication)
Membre opposé	Normal, pouls présents	Souvent anormal
Arythmie ou IDM récent	Fréquente	Plus rare
But immédiat du traitement	Lever l'obstruction	Corriger les lésions artérielles
Traitement au long cours	Anticoagulants	Antiagrégants
Résultats de l'embolectomie	Excellents (si geste précoce)	Non applicable
Risque d'amputation	Faible (si geste précoce)	Plus élevé

## 1.4. Modalités thérapeutiques de la revascularisation

### 1.4.1. Recommandations de prise en charge

La prise en charge pharmacologique de l'ischémie artérielle périphérique aigüe comprend une héparinothérapie intraveineuse systématique dès le diagnostic, administrée par voie veineuse périphérique (17,18).

La prise en charge chirurgicale est dépendante des ressources disponibles et des caractéristiques de l'ischémie (19,20) :

- pour une ischémie de catégorie III, irréversible : les patients sont souvent dans un très mauvais état général lié au retard de la prise en charge. Le pronostic vital du patient est

compromis, c'est pourquoi l'amputation est recommandée aux dépens de la revascularisation ;

- pour une ischémie de catégorie IIb, immédiatement menaçante : la revascularisation d'urgence est à prioriser dans un délai maximum de 6 heures. Les examens sont facultatifs et conditionnés à leur facilité d'accès. Ils permettent d'affiner le diagnostic afin de proposer la technique d'intervention la mieux adaptée ;
- pour une ischémie de catégorie IIa, discrètement menaçante (représentant la majorité des patients) : le tableau clinique permet de réaliser des examens complémentaires et d'orienter la stratégie thérapeutique, avec une revascularisation rapide dans les 6 heures suivant les symptômes ;
- pour une ischémie de catégorie I, viable : une revascularisation est souhaitée dans un délai de 6 à 24 heures. Cependant, la prise en charge chirurgicale en urgence n'est pas toujours nécessaire. En cas de thrombose athéromateuse, un traitement à l'héparine est la solution de premier recours. Si l'occlusion persiste, l'intervention reste nécessaire (21).

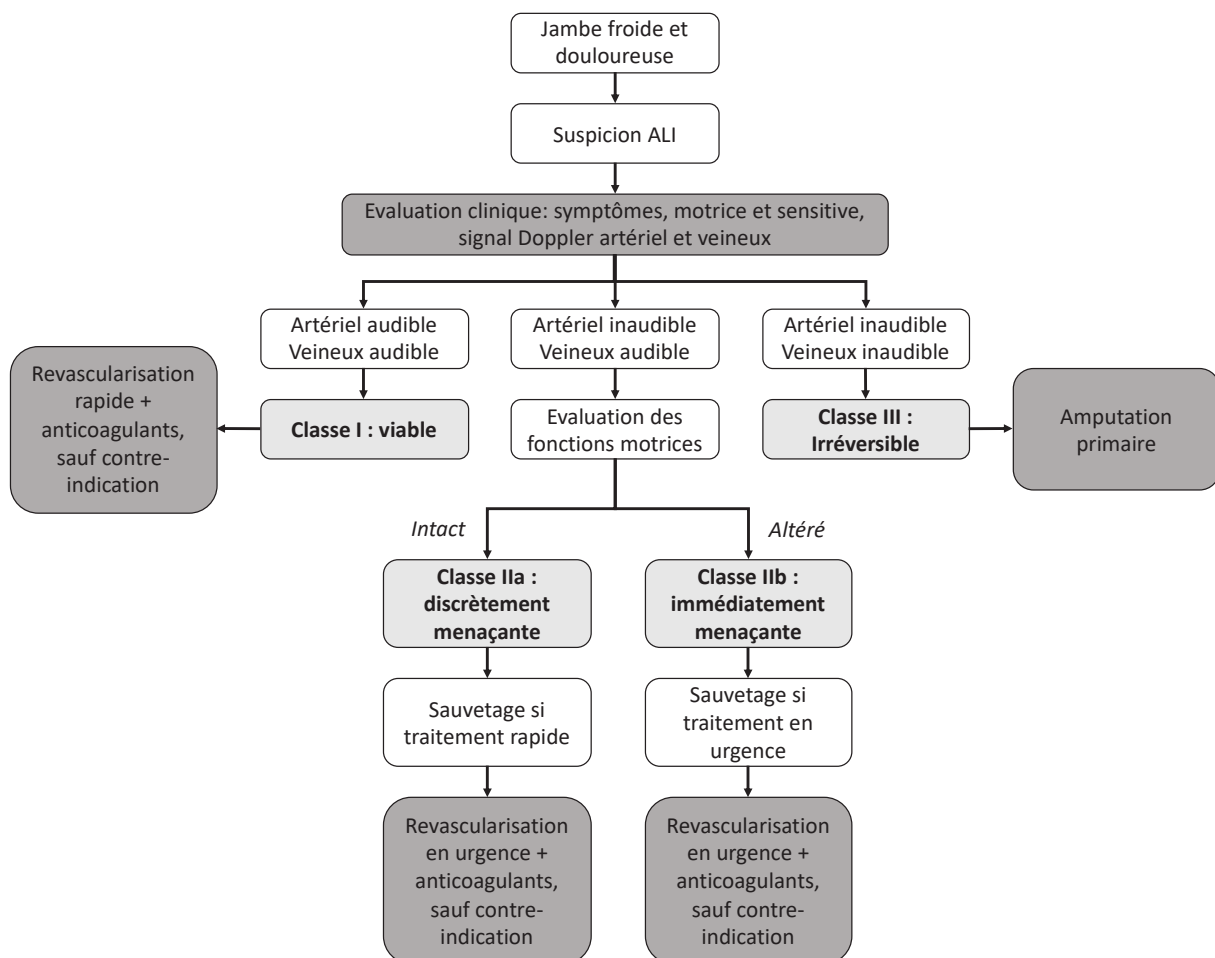


Figure 1 - Diagnostic et Management de ALI, recommandations de classe I (17)

### **1.4.2. Les techniques de prise en charge chirurgicale**

Différentes techniques de revascularisation existent avec des méthodes chirurgicales conventionnelles invasives ou des méthodes non invasives endovasculaires. Les techniques dites hybrides font intervenir un mélange des deux.

Utilisées seules ou d'une manière complémentaire, le choix d'une technique au profit d'une autre est conditionnée par la localisation de l'occlusion, l'étiologie de l'ischémie, les contre-indications et les habitudes des praticiens.

#### **1.4.2.1. Chirurgie invasive**

La chirurgie ouverte est préférée chez des patients nécessitant une revascularisation immédiate ou dont le pronostic vital est engagé. La thrombo-embolctomie à la sonde de Fogarty et le pontage artériel peuvent être utilisés pour le traitement de l'occlusion, respectivement pour les patients atteints d'embolie et de thrombose athéromateuse.

##### **1.4.2.1.1. Thrombo-embolie à la sonde de Fogarty**

Introduite en 1963, l'embolctomie à la sonde de Fogarty a longtemps été la technique de référence pour le traitement de l'ischémie artérielle aiguë d'origine embolique, en particulier dans les artères natives (17,22).

Suite à une anesthésie locale ou générale, le chirurgien vasculaire introduit dans l'artère un cathéter équipé d'un ballonnet dégonflé qu'il pousse au-delà de l'occlusion (a). Une fois en place, le chirurgien gonfle le ballon (b) pour en extraire l'embolie au travers de l'incision réalisée (c). L'opération est complétée par une artériographie, réalisée à la fin de chaque intervention (23).

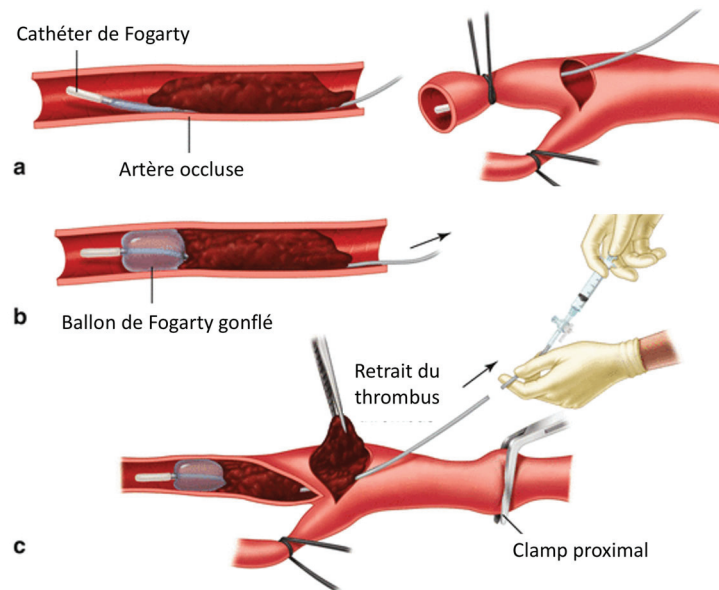


Figure 2 - Illustration de l'utilisation d'une sonde de Fogarty (24)

La technique est particulièrement efficace dans les artères de gros calibre d'accès facile (25). Cependant, la possibilité de thrombus résiduel, la difficulté d'accès aux artères distales et les traumatismes secondaires au passage du cathéter constituent des limites à l'embolectomie à la sonde de Fogarty.

Les traumatismes secondaires au cathéter surviennent dans 0,7% des procédures et peuvent arriver à tout moment du passage du cathéter dans l'artère :

- à l'introduction, une perforation ou une dissection artérielle est possible en cas d'engagement du cathéter sous une plaque d'athérosclérose ;
- le gonflement peut causer une rupture artérielle, responsable d'hématome intra mural, faux anévrisme et/ou rupture complète secondaire ;
- lors du retrait, le décrochement d'une plaque calcaire peut être source de dissection, voire d'occlusion artérielle.

Les taux de mortalité et d'amputation sont élevés, avec un taux de mortalité à 30 jours de 18% et taux d'amputation majeur à 90 jours de 15%. A 5 ans, l'absence d'amputation et la survie sont respectivement estimés à 80% et 41% (26).

#### 1.4.2.1.2. Pontage artériel

Le pontage artériel est une technique de chirurgie réparatrice qui consiste en la mise en place d'une dérivation parallèle à une artère pathologique bouchée. En cas de thrombose sur artère pathologique avec un bon lit d'aval, le pontage artériel peut être effectué en première intention.

La technique est particulièrement recommandée pour le traitement d'ischémie chronique à présentation aigüe.

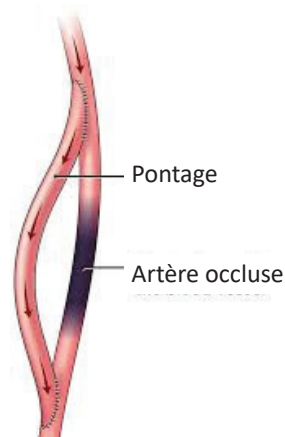


Figure 3 - Illustration du mode d'action d'un pontage artériel (27)

A 1 an, le taux d'amputation majeure est de 22,4%, le taux de mortalité est de 20,9% et la survie sans amputation est de 62,8% (28).

#### 1.4.2.2. Chirurgie endovasculaire

##### 1.4.2.2.1. Fibrinolyse *in situ*

La fibrinolyse *in situ*, également appelée thrombolyse *in situ* ou *catheter directed thrombolysis* (CDT) en anglais, est une méthode endovasculaire réalisée en salle de radiologie interventionnelle ou au bloc opératoire. Un agent pharmacologique est introduit à proximité ou au sein de l'occlusion à l'aide d'un cathéter introduit par anesthésie locale et pour une durée variable allant de 12 à 48h (19). Les agents pharmacologiques de lyse sont l'urokinase, la streptokinase, ou encore la rtPA, activateur tissulaire du plasminogène. Leur efficacité semble être équivalente (29) mais dans la pratique l'urokinase est l'agent le plus utilisé.

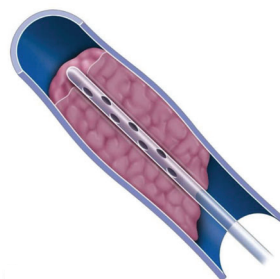


Figure 4 - Illustration du mode de fonctionnement d'un cathéter de fibrinolyse *in situ* (30)

Dans les années 1990, les études contrôlées randomisées Rochester, STILE et TOPAS comparent la fibrinolyse *in situ* à la chirurgie conventionnelle (31–33). Les auteurs révèlent une



équivalence en termes d'efficacité pour les deux types d'interventions ainsi que des taux de survie sans amputation à 6 mois et à 1 an comparables. De plus, les patients traités par fibrinolyse *in situ* ont des taux de morbidité et de mortalité inférieurs bien que présentant plus de risques de saignements majeurs.

Les complications de la fibrinolyse *in situ* sont avant tout hémorragiques : avec des hémorragies mineures dans 15% des cas, des hémorragies majeures dans 5% des cas et un taux d'accident vasculaire cérébral (AVC) estimé à 3% (34).

L'utilisation de la fibrinolyse *in situ* offre une résolution complète ou partielle du thrombus, avec un succès technique de 80 à 90%. La technique est utilisée dans les situations d'occlusion récente, de thrombose sur prothèse synthétique et sur stent (17,35). La survie sans amputation majeure est de 84% à 30 jours et 75% à 1 an (36).

Cependant, en raison d'une longue durée de reperfusion, l'utilisation de la fibrinolyse *in situ* est limitée chez des patients nécessitant une revascularisation immédiate. De plus, la technique n'est pas recommandée pour les patients avec suspicions d'infection, symptomatiques depuis plus de 14 jours, présentant des contre-indications à la thrombolyse et pour lesquels il n'est pas possible de positionner le cathéter. On estime que jusqu'à 20% des patients présentent des contre-indications à la fibrinolyse *in situ* (32). La liste des contre-indications est disponible en annexe 1.

La technique de fibrinolyse *in situ* est particulièrement recommandée dans chez les patients avec ALI de classe IIa.

Pour les patients avec ALI de classe I chez qui le pronostic vital n'est pas engagé, la balance bénéfice-risque doit être évaluée. Des traitements conservateurs sont à privilégier, d'autant plus que l'intervention à la fibrinolyse *in situ* n'apporte pas d'amélioration des symptômes au long terme. (37) De plus, bien que le délai d'action représente une limite à cette technique d'intervention, celle-ci peut être considérée chez les patients de classe IIb (38).

#### **1.4.2.2.2. Thromboaspiration**

Dans la thromboaspiration, un cathéter est inséré à proximité du thrombus en percutané. La présence d'une seringue à l'autre extrémité du dispositif permet de déloger le thrombus par simple aspiration.

Utilisée seule, cette technique a un taux de succès d'intervention faible, d'environ 30%. Cependant, en combinaison avec la fibrinolyse *in situ*, le taux de succès primaire atteint 90% avec un taux de sauvetage des membres de 86%. (39)

La thromboaspiration est relativement atraumatique et particulièrement adaptée aux embolies du trépied jambier ou des artères des jambes. Cependant, en pratique, son succès technique est conditionné à la fraîcheur du caillot qui doit dater de moins de 24 à 48 heures.

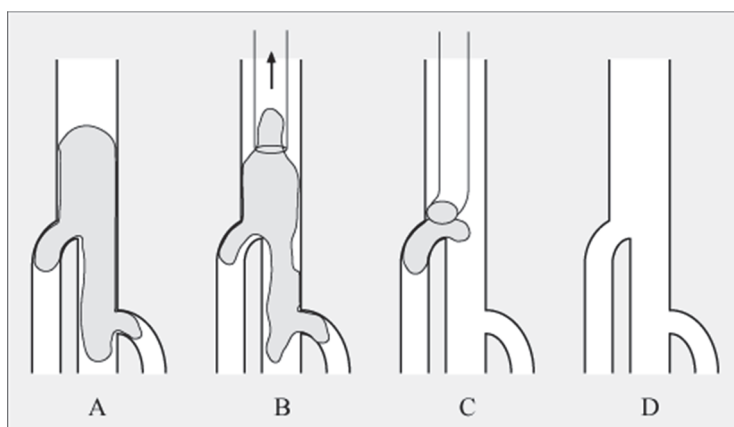


Figure 5 - Illustration du mode de fonctionnement de la thromboaspiration (40)

#### **1.4.2.2.3. Les dispositifs médicaux innovants de thrombectomie**

##### **mécanique percutanée**

Il existe d'autres techniques utilisant des dispositifs médicaux permettant une désocclusion des membres en cas d'ischémie artérielle périphérique aiguë. Il s'agit de dispositifs médicaux de thrombectomie mécanique percutanée.

Utilisés à l'étranger, ces dispositifs ne le sont que peu en France étant non remboursés. Le qualificatif « innovant » est donc relatif à l'absence de ces dispositifs dans la prise en charge des patients ALI et au regard des alternatives thérapeutiques disponibles en France.

Ces dispositifs font l'objet de ce travail. Ils sont développés dans la partie 2 de cette thèse.

## 2. Les dispositifs médicaux

### 2.1. Définition

Le cadre réglementaire du dispositif médical (DM) est initialement défini par la directive européenne 93/42/CEE du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux. Cette directive est fondamentale puisqu'elle apporte pour la première fois une définition commune à l'ensemble de ses États membres (41). En France, la directive 93/42/CEE, ainsi que les autres directives sont transposées au droit français à travers le Code de la santé publique (CSP).

Le règlement européen 2017/745 (1), apporte une nouvelle définition du dispositif médical qui est défini comme « *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :*

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

*et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »*

### 2.2. Règlementation européenne

En 2017, s'est achevée le processus de révision de la directive 93/42/CEE, aboutissant à la publication au Journal officiel (JO) d'un nouveau règlement spécifique aux dispositifs médicaux : le règlement UE 2017/745. (1)

Le règlement européen 2017/745 d'application obligatoire planifiée pour mai 2020 est repoussé au 26 mai 2021 en raison du contexte sanitaire exceptionnel (42). L'application du nouveau règlement entraîne la modification de la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et l'abrogation des directives 93/42/CEE, relative aux dispositifs médicaux et 90/385/CEE, concernant le rapprochement des législations de états

membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, à l'exception de quelques dispositions.

Le règlement a pour but de renforcer les exigences relatives aux dispositifs médicaux à tous les niveaux du cycle de vie du dispositif médical, incluant (43):

- un renforcement des pratiques de marquage via un contrôle accru des organismes notifiés par une harmonisation des pratiques et un cahier des charges renforcé en matière de compétence et de contrôles ;
- une nécessité d'évaluation clinique pour certaines catégories de dispositifs à risques avec une restriction sur les données d'équivalence et des investigations cliniques obligatoires pour tous les DM implantables et ceux de classe III ;
- une réévaluation des données cliniques existantes par un groupe d'expert européens à travers la « scrutiny » procedure, obligatoire pour les dispositifs implantables de classe III et dispositifs actifs de classe IIb destinés à l'administration et/ou au retrait d'un médicament de l'organisme ;
- une amélioration de la surveillance après la mise sur le marché, à l'aide de la mise en place d'un groupe de coordination des autorités nationales en matière de dispositifs médicaux (GCDM) ayant pour mission la coordination des actions menées dans le cadre de la surveillance du marché ;
- des avancées majeures en termes de transparence et de traçabilité, avec la création d'une nouvelle base de données européenne accessible au public, offrant une meilleure connaissance du marché, des investigations cliniques, des incidents et l'instauration d'un identifiant unique pour chaque dispositif, facilitant la traçabilité complète dans tout le cycle de vie du dispositif.

### **2.3. Le marquage CE**

Le marquage CE de conformité européenne, est une obligation préalable à la mise sur le marché et à la circulation de tout dispositif médical. Il est gage de conformité aux exigences générales en termes de sécurité et de performances qui lui sont propres. Ces exigences sont dépendantes de différents critères, selon la destination du dispositif médical et la catégorie de risque. L'annexe I du règlement 2017/745 contient les exigences relatives aux dispositifs médicaux et dispositifs implantables actifs (1).

Le marquage CE est apposé sur le dispositif médical sous la responsabilité du fabricant sous condition de validation de l'évaluation de conformité réalisée par un organisme notifié (ON) sélectionné par le fabricant lui-même, sauf pour les dispositifs de classe I pour lesquels le fabricant a la possibilité d'auto-certifier son dispositif.

Les organismes notifiés sont désignés par les autorités compétentes pour la sécurité des produits de santé. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est l'autorité compétente française, responsable de la surveillance des dispositifs médicaux sur le marché, la désignation sur son territoire et le contrôle des ON.

A l'issue de l'application du nouveau règlement, les critères de désignation des organismes notifiés sont renforcés en termes de compétence clinique avec l'évaluation conjointe de plusieurs experts au niveau européen. A titre d'illustration : en juillet 2020, il existe 54 organismes notifiés conformes à la directive européenne 93/42/EEC (44) et seulement 15 organismes notifiés conformes au règlement UE 2017/745 (45).

Le fabricant peut choisir librement l'organisme notifié auquel il confie l'évaluation de son dispositif, à condition que le dispositif en question entre dans le champ de compétences de l'ON. A la suite de l'évaluation, un certificat de conformité est délivré pour une durée maximale de 5 ans.

### **2.3.1. Classe de risque du dispositif**

Le règlement 2017/745 (1) impose la classification du dispositif médical. Sont notamment pris en compte :

- la durée d'utilisation ;
- le caractère invasif ou non ;
- la possibilité ou non de réutilisation ;
- la visée thérapeutique ou diagnostique ;
- la partie du corps concernée.

Le DM peut être réparti dans 4 catégories, en lien avec le risque potentiel encouru sur la santé du patient (46). On retrouve par ordre croissant de sévérité :

- classe I : faible niveau de risque ;
- classe IIa : niveau de risque modéré ;

- classe IIb : potentiel de risque élevé ;
- classe III : potentiel de risque très fort.

La classification relève de la responsabilité de son fabricant. Elle a pour vocation de proportionner les règles d'évaluation et de contrôle au niveau de risque en lien avec son utilisation.

A titre d'exemple, en chirurgie vasculaire :

- les dispositifs invasifs de type chirurgical à usage temporaire ou court terme tels que les introducteurs, fils guides, cathéters d'angiographie, etc. sont des dispositifs médicaux de classe IIa ;
- les dispositifs implantables ou invasifs de type chirurgical destinés à un usage long terme comme les implants endovasculaires et les substituts vasculaires sont de classe IIb ou III selon la situation anatomique et la nature des matériaux utilisés (47,48).

### **2.3.2. Exigences cliniques pour le marquage CE**

Le nouveau règlement 2017/745 (1) apporte des exigences renforcées dans l'évaluation clinique des dispositifs médicaux.

L'évaluation clinique est sous la charge du fabricant, qui planifie, réalise et documente l'évaluation. Elle est fondée sur une évaluation critique de la littérature pertinente, des résultats des essais cliniques disponibles et la prise en compte des alternatives de prise en charge.

Pour les dispositifs médicaux implantables et dispositifs de classe III, la réalisation d'un essai clinique ou investigation clinique est obligatoire pour l'obtention du marquage CE. Selon le règlement 2017/745 (1), des investigations doivent être conduites, excepté pour les dispositifs respectant les 3 critères suivants :

- le dispositif a été fabriqué à partir de la modification d'un DM déjà commercialisé par le fabricant ;
- l'équivalence entre le nouveau dispositif et le dispositif initial est démontrée et approuvée par l'organisme notifié ;
- l'évaluation clinique du dispositif commercialisé est suffisante pour démontrer la conformité du nouveau dispositif en termes de sécurité et de performance.

## **2.4. Prise en charge et tarification des dispositifs médicaux en France**

### **2.4.1. Modalités de prise en charge**

L'obtention du marquage CE permet au fabricant de commercialiser librement son produit dans l'ensemble des états membres de l'Union européenne. Cependant, le marquage n'implique pas la prise en charge systématique par la collectivité. En France, des démarches supplémentaires sont nécessaires afin d'obtenir sa prise en charge. Elles ont pour but de démontrer le bénéfice clinique et la place d'un dispositif dans la stratégie thérapeutique actuelle, conditionnant le remboursement.

Le circuit d'évaluation d'un dispositif médical en vue du remboursement est dépendant des modalités de prise en charge. Dans le milieu hospitalier, quatre modalités de prise en charge existent (49):

- financement dans le tarif du séjour, au travers du principe de groupe homogène de séjours (GHS), le principal mode de financement ;
- financement des dispositifs médicaux en sus du GHS, inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation ;
- financement par l'acte professionnel ;
- financement par le forfait innovation.

Dans le cadre de ce travail, l'étude de l'impact économique repose sur le principe de financement par les GHS, cependant les dispositifs innovants de thrombectomie mécanique percutanée sont théoriquement éligibles à un financement par le biais du titre V de la LPPR.

#### **2.4.1.1. Financement par les groupes homogènes de séjours (GHS)**

Depuis 2004 et dans le cadre du plan « Hôpital 2007 », les activités hospitalières sont financées en suivant le modèle de tarification à l'activité (T2A) (50).

La T2A permet la fixation du prix de chaque activité en suivant le mécanisme de groupe homogène de séjours (GHS) et de groupe homogène de malades (GHM), eux-mêmes basés sur les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).



En suivant ce système, la plupart des dispositifs médicaux sont intégrés directement dans les prestations d'hospitalisation. Il relève de la responsabilité de la Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) d'élaborer la liste des dispositifs médicaux stériles utilisés dans leur établissement (51). Le tarif du DM est ensuite négocié avec l'acheteur ou groupe d'achat hospitalier.

#### **2.4.1.1.1. Liste intra-GHS**

Depuis 2011, suite à la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, une liste « positive » intra-GHS a été mise en place. La liste contient des catégories homogènes de dispositifs médicaux qui seront soumis à une évaluation supplémentaire conditionnant leur prise en charge, ainsi que leur achat, fourniture et leur utilisation par les établissements de santé. (49,52)

Pour être inscrit sur la liste intra-GHS, les dispositifs sont au préalable évalués par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) de la Haute autorité de santé (HAS). Ils doivent répondre à au moins l'un des critères suivants :

- validation de l'efficacité clinique ;
- définition de spécifications techniques particulières ;
- appréciation de leur efficacité au vu des alternatives disponibles.

L'évaluation a pour but de permettre le renforcement de l'obligation de production de données cliniques afin de démontrer la pertinence de l'utilisation des dispositifs médicaux et leur prise en charge dans des domaines dont les enjeux et les risques sont majeurs pour les patients.

A la suite de l'évaluation, la CNEDiMTS émet un avis qui est pris en considération par le ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale pour l'inscription ou non à la liste intra-GHS, sous forme de nom de marque ou de ligne générique. Les dispositifs médicaux pourront alors continuer à être achetés et utilisés par les établissements de santé et à être pris en charge au titre des prestations hospitalières.

L'inscription à la liste est valable pour une durée déterminée, renouvelable et peut être associée à des conditions de prescription et d'utilisation ou la réalisation d'études complémentaires.

5 catégories homogènes de dispositifs médicaux sont initialement concernées par la liste positive intra-GHS lors de sa première publication par un arrêté en 2013. La liste est par la suite étendue en 2019. Elle comporte 10 catégories de dispositifs médicaux dont l'évaluation est nécessaire. (52)

*Tableau 3 - Catégories homogènes de dispositifs médicaux inscrits à la liste intra-GHS (53,54)*

Année d'inscription	Catégories homogènes de DM
2013 (53)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- défibrillateurs cardiaques implantables avec sonde endocavitaire (simple, double et triple chambre) ;</li> <li>- défibrillateurs cardiaques implantables sans sonde endocavitaire ;</li> <li>- stents intracrâniens utilisés dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses ;</li> <li>- valves cardiaques chirurgicales biologiques avec suture ;</li> <li>- valves cardiaques chirurgicales biologiques sans suture.</li> </ul>
2019 (54)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dispositifs implantables destinés au traitement par voie vaginale du prolapsus des organes pelviens ;</li> <li>- dispositifs implantables destinés au traitement par voie vaginale de l'incontinence urinaire ;</li> <li>- dispositifs destinés au traitement par voie haute du prolapsus des organes pelviens ;</li> <li>- stents intracrâniens pour diversion de flux (flow diverter) ;</li> <li>- dispositifs de thrombectomie, comprenant les stents retrievers, les systèmes de thrombo-aspiration ainsi que les cathéters guide à ballonnets spécifiques à la thrombectomie.</li> </ul>

#### **2.4.1.2. Financement par la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) par l'assurance maladie**

D'après l'article L.165-1 du CSP (55), une inscription des dispositifs médicaux sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) permet le financement des dispositifs médicaux financés en dehors des GHS et de la prestation associée à son utilisation.

La LPPR est constituée de 5 titres, avec les titres I, II et IV concernant exclusivement le remboursement en ville, et les titres III et V relatifs au remboursement en milieu hospitalier :

- titre I : DM pour traitement à domicile, aides à la vie, aliments et pansements ;
- titre II : orthèse et prothèses ;
- titre III : dispositifs médicaux implantables, implants et greffons tissulaires d'origine humaine ;
- titre IV : véhicules pour handicapés physiques ;

- titre V : dispositifs médicaux invasifs non éligibles au titre III de la LPPR.

L'objectif du titre V est la prise en charge de certains dispositifs invasifs non éligibles au titre III mais répondant aux critères suivants :

- caractère invasif : dispositif médical destiné à pénétrer partiellement ou entièrement dans le corps par un orifice ou à travers la surface corporelle ;
- critère de pose : dispositif médical destiné à être utilisé par un médecin uniquement.

A titre d'exemple, les ballons actifs à élution de paclitaxel utilisés en chirurgie vasculaire sont inscrits au titre V de la LPPR depuis 2017 (56).

L'inscription à la liste est réalisée par le ministre chargé de la sécurité sociale et le ministre chargé de la santé à la demande du fabricant et peut se faire sous plusieurs formes :

- description générique ;
- nom de marque ou nom commercial.

#### **2.4.1.2.1. Inscription sous forme de description générique**

Une inscription par description générique peut être effectuée pour un dispositif répondant aux mêmes indications de prise en charge et spécifications techniques qu'un groupe de DM déjà inscrit sur la liste. En cas de conformité du dispositif, le fabricant peut déclarer son produit comme tel à l'ANSM et ainsi accéder à un tarif fixé, sans mention du nom de marque ou de société.

Les descriptions génériques ont une durée maximale de 10 ans renouvelable, et ne font pas l'objet de contrôle par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des produits de santé (CNEDiMTS).

#### 2.4.1.2.2. Inscription sous nom de marque ou commercial

L'inscription sous nom de marque ou nom commercial est effectuée dans le cas où l'inscription sous ligne générique n'est pas possible et permet d'accéder à un remboursement supérieur.

Elle concerne notamment :

- un produit à caractère innovant (art. R165-3 du Code de la sécurité sociale CSS) (57) ;
- un produit unique et/ou ne disposant pas de description générique ;
- le suivi d'un dispositif ayant un impact sur les dépenses de l'assurance maladie, les impératifs de santé publique ou le contrôle des spécificités techniques.

Le fabricant soumet un dossier de remboursement à la CNEDiMTS qui émet un avis au ministère de la santé et au Comité économique des produits de santé (CEPS), respectivement pour l'inscription sur la LPPR et la fixation de tarif de remboursement du dispositif médical à la suite de négociation avec le fournisseur.

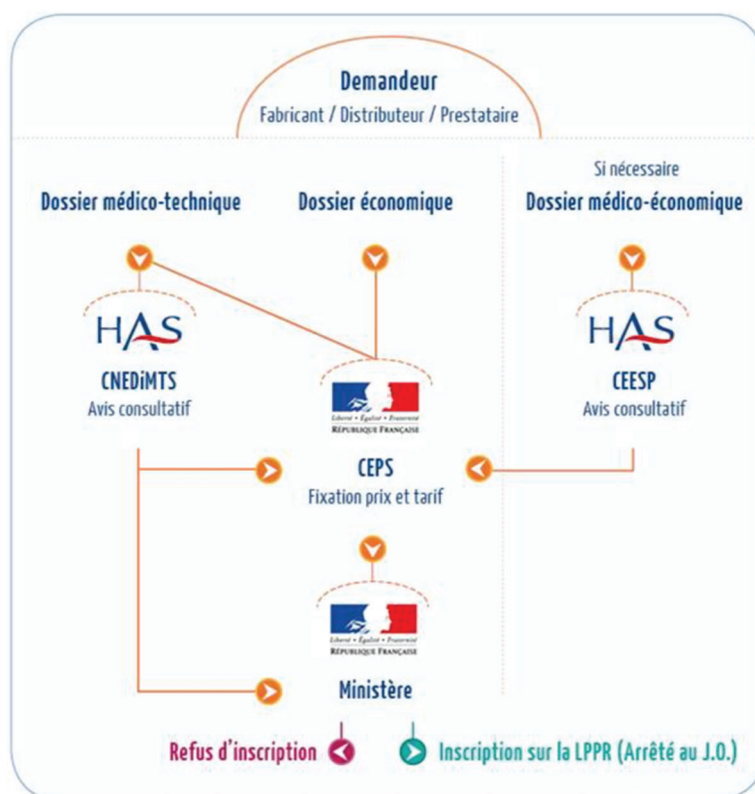


Figure 6 - Inscription d'un dispositif médical sur la LPPR (49)

Par exemple, un implant endovasculaire dit stent aortique, rénal, iliaque ou fémoral est inscrit sous description générique de la LPPR au titre III. En revanche, une endoprothèse à libération de principe actif est inscrite sous nom de marque (47).

#### **2.4.1.2.3. Liste « en-sus » dans les établissements de santé**

La T2A implique le remboursement des soins sous forme de forfait. La liste « en-sus » permet la prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation de certains dispositifs médicaux susceptibles d'entraîner une hétérogénéité dans les coûts de séjour d'un patient à la suite d'une dérogation.

L'inscription à la liste « en-sus » est décidée par le ministre chargé de la santé après avis de la CNEDiMTS. Pour être inscrit à cette liste, un dispositif médical doit être inscrit sur la LPPR au titre III ou au titre V.

Sont évalués :

- l'usage attendu du DM dans l'indication thérapeutique considérée ;
- le niveau de service attendu (SA) ;
- le niveau d'amélioration du service attendu (ASA) ;
- l'estimation de la fréquence de la pose au sein des groupes homogènes de malades (GHM) ;
- l'estimation du coût du ou des dispositifs en tenant compte des DM associés rapporté au tarif de la prestation d'hospitalisation ;
- l'application du principe d'égalité de traitement au regard des comparateurs existant dans l'indication considérée.

Les dispositifs pris en charge au nom du titre III et du titre V sont financés en plus de l'acte professionnel. Une supériorité par rapport aux autres dispositifs est ainsi attendue.

#### **2.4.1.3. Financement dans le cadre d'un acte professionnel**

Un acte professionnel concerne tout geste clinique ou technique réalisé par un professionnel de santé dans un but de prévention, diagnostic, traitement ou rééducation. Certains dispositifs médicaux peuvent être financés au travers des actes professionnels. C'est notamment le cas des équipements d'imagerie avec les actes d'imagerie ou de radiologie.

L'évaluation des actes professionnels relève des compétences de la HAS qui émet un avis consultatif indispensable à l'inscription d'un acte à l'une des nomenclatures de la liste des actes et prestations à savoir :

- la classification commune des actes médicaux (CCAM) ;
- la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) ;
- la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

La procédure se déroule en 3 étapes (58):

- 1<sup>ère</sup> étape : sélection et programmation. Analyse de la recevabilité des demandes adressées à la HAS et inscription ou non au programme de travail ;
- 2<sup>ème</sup> étape : cadrage. Planification de l'évaluation à travers la définition du contexte, des objectifs et des méthodes employées ;
- 3<sup>ème</sup> étape : évaluation. Analyse de données publiées et répondant aux objectifs et questions prédéfinies.

Le service évaluation d'actes professionnels (SEAP) de la HAS est chargé de la coordination et de la réalisation des étapes. Il peut s'appuyer sur l'aide d'autres services d'évaluation de la HAS et de consultations externes faisant intervenir des experts dans les domaines sujets de l'analyse. Chaque étape aboutie à un examen et une validation par le Collège de la HAS, qui peut demander une consultation préalable de commissions spécialisées, le plus souvent de la CNEDiMTS.

Les demandes d'évaluations émanent de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) dans une activité de guichet permettant l'intégration directe aux travaux en cours, ou du ministre des solidarités et de la santé, de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), des organismes professionnels ou des associations agréées de patients. Les demandes de ces acteurs font partie de l'activité programmée et sont soumises à l'étape 1 de sélection et programmation, en opposition à l'intégration directe de l'activité guichet. En raison du grand nombre de demande, les demandes des société savantes sont priorisées par la CNEDiMTS.

En 2019, les conseils nationaux professionnels (CNP) ont déposé 25 demandes d'inscription au programme de travail. Parmi elles, 6 demandes ont été retenues pour inscription au programme de travail de l'année 2020, dont 1 portant sur l'évaluation de l'acte « *occlusion de la veine petite*

*saphène par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée avec guidage échographique et occlusion de la petite veine saphène par radiofréquence* », déposé par le Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire. (59)

Cependant, le processus de création d'un nouvel acte est peu efficace et long, avec un nombre de demande limité à 3 demandes/an par organisme (58) et un délai d'inscription et de tarification de l'acte estimé supérieur à 1000 jours selon le Snitem (60).

#### **2.4.1.4. Financement par le Forfait innovation**

D'après l'article L.165-1-1 du Code de la sécurité sociale, « *Tout produit de santé mentionné aux articles L.5211-1 ou L.5221-1 du code de la santé publique ou acte innovant susceptible de présenter un bénéfice clinique ou médico-économique peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge partielle ou totale conditionnée à la réalisation d'une étude clinique ou médico-économique.* » (61)

En suivant cette définition, le forfait innovation permet de prendre en charge de manière temporaire, par l'assurance maladie, une innovation, conditionnée à la réalisation d'une étude protocolisée démontrant son efficacité.

Sont concernés les produits de santé dits innovants d'après l'article R.165-63 du CSS (62), c'est-à-dire si :

- le produit présente un caractère de nouveauté par rapport aux technologies utilisées pour la/les indication(s) revendiquées ;
- il se trouve en phase de diffusion précoce ;
- les risques pour le patient ont préalablement été caractérisés dans des études cliniques disponibles ;
- des études cliniques ou médico-économiques prouvent que son utilisation permet de répondre à l'un des critères suivants :
  - apporter un bénéfice clinique important, que ce soit en termes d'effet thérapeutique, pronostique ou diagnostique, ou permettant de répondre à un besoin de santé non ou insuffisamment couvert ;
  - réduire les dépenses de santé d'une manière significative.

De plus, le projet d'étude clinique ou médico-économique envisagé doit être considéré comme étant pertinent, en apportant les données cliniques manquantes confirmant l'apport de la nouvelle technologie, et d'une faisabilité semblant être raisonnable.

La prise en charge par le forfait innovation est décidée par arrêté des ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la Haute autorité de santé.

Introduit en 2009 dans la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS), le forfait innovation est peu attractif. Entre 2015 et 2020, seuls 29 dossiers ont été déposés auprès de l’HAS et seulement 12 dispositifs ont bénéficié du dispositif. En cause, le processus restrictif, long et complexe.

En 2019, un décret apporte des évolutions au forfait innovation avec comme objectifs de favoriser l’innovation et d’encourager les industriels à recourir au dispositif (63). Le décret prévoit :

- un délai d’examen encadré et plafonné à 75 jours pour la HAS et le ministère ;
- des modalités de dépôt et des procédures simplifiées avec la mise en ligne du portail Sésame, permettant de faire toutes les démarches en ligne.

*Tableau 4 - Dossiers déclarés éligibles au forfait innovation par la HAS (64)*

Année	Dispositifs médicaux (Société)
2016	- Echopulse (Theraclion)
2017	- Metaglu glutT1 (Metafora) - Pulsante (Autonomic Technologies Inc.) - Retina implants alpha ams (Retina Implant) - Iris (Pixium Vision)
2018	- Pisco (Miracor Medical S.A.) - Wise Crt (EBR Sytems Inc.) - Brainport (Wicab Inc.)
2019	- dNerva (Nuaira Inc.) - Oncogramme (Oncomedics) - eCLIPs (Evasc Medical System Corp) - Carmat (Carmat S.A.)

#### 2.4.2. Évaluation médico-technique de la CNEDiMTS

L’évaluation médico-technique de la CNEDiMTS ne concerne que les dispositifs médicaux inscrits à la LPPR et à la liste intra-GHS.

L’avis de la CNEDiMTS intervient après le marquage CE. En plus des questions de performances et sécurité, les investigations cliniques de la CNEDiMTS ont pour but de situer le dispositif à l’étude dans la stratégie thérapeutique et de déterminer sa plus-value par rapport aux alternatives disponibles.



L'évaluation d'un dispositif est faite à la demande du fabricant. Elle concerne une première inscription à la LPPR, la modification des conditions d'inscription ou le renouvellement de l'inscription. Dans le cadre d'une première demande d'inscription, la Commission émet une appréciation du service attendu (SA) et de l'amélioration du service attendu (ASA). Dans le cadre d'une demande de renouvellement, l'appréciation concerne le service rendu (SR) et l'amélioration du service rendu (ASR).

#### **2.4.2.1. Demande d'inscription à la LPPR**

##### **2.4.2.1.1. Évaluation du service attendu**

Le service attendu représente un service clinique qui est évalué pour chaque indication d'un dispositif et par groupe de population cible.

Selon l'article R165-2 du Code de la sécurité sociale (65), l'évaluation porte sur 2 critères :

- l'intérêt du dispositif médical en tenant compte de l'efficacité, des effets indésirables ou risques inhérents à l'usage et de sa place dans la stratégie thérapeutique au regard de l'arsenal disponible ;
- son intérêt en santé publique attendu, compte tenu de l'impact sur la santé de la population selon la mortalité, morbidité et qualité de vie, l'impact sur le système de soin et l'impact sur les politiques ou programmes de santé publique.

Le service attendu est un critère binaire, jugé suffisant ou insuffisant. Un dispositif dont le service attendu est insuffisant ne peut pas être inscrit au remboursement via l'inscription à la LPPR. Un SA suffisant représente un avis favorable à l'inscription du dispositif à la liste mais son inscription n'est pas systématique (66).

##### **2.4.2.1.2. Évaluation de l'amélioration du service attendu**

Selon l'article R165-11 du CSS (67), lorsque le SA est suffisant, la CNEDiMTS émet un avis sur « *l'appréciation de l'amélioration du service attendu (ASA) par rapport à un produit, un acte ou une prestation comparable ou à un groupe d'actes, de produits ou de prestations comparables, précisément désignés, considérés comme référence selon les données actuelles de la science et admis ou non au remboursement* ».

L'évaluation est réalisée pour chaque indication et permet de qualifier l'amélioration du service attendu comme majeure, importante, modérée, mineure ou absente. Ce critère est pris en compte par le CEPS pour déterminer le tarif du dispositif (66).

*Tableau 5 - Classification de l'amélioration du service attendu (49,66)*

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

#### **2.4.2.2. Demande de renouvellement d'inscription**

L'inscription d'un produit sous nom de marque est valable pour une durée allant jusqu'à 5 ans. La durée maximale d'inscription est de 10 ans sous description générique. Ainsi, l'évaluation du service rendu (SR) et de l'amélioration du service rendu (ASR) doivent être renouvelés périodiquement.

Un service rendu suffisant est une condition indispensable pour justifier du maintien du remboursement. La CNEDiMTS réévalue pour chaque indication les critères permettant l'appréciation de la SA en prenant en considération les nouvelles données disponibles.

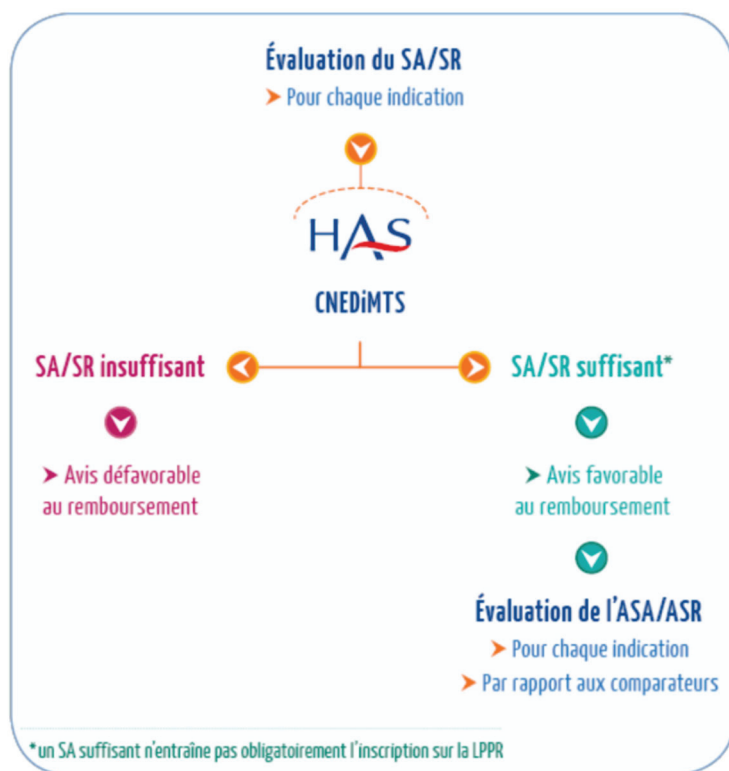


Figure 7 - Évaluations par la CNEDiMTS pour inscription à la LPPR (49)

Selon le rapport d'activité de l'année 2019 de la CNEDiMTS (68) :

- 280 demandes d'évaluation ont été enregistrées, avec un total de 308 avis rendus et portants sur 276 dispositifs médicaux pour l'inscription ou le renouvellement à la LPPR ;
- 171 dispositifs ont été évalués pour une première inscription. Parmi eux, 76% ont obtenu un avis favorable au remboursement avec un service attendu suffisant, avec un progrès thérapeutique reconnu pour 20% des dispositifs ;
- sur l'ensemble des avis émis par la CNEDiMTS, 9% portaient sur des dispositifs de chirurgie vasculaire, faisant de cette aire thérapeutique la 5<sup>ème</sup> aire la plus représentée.

### 2.4.3. Tarification des dispositifs médicaux inscrits à la LPPR

La tarification des dispositifs médicaux pris en charge par l'assurance maladie relève du Comité économique des produits de santé (CEPS) qui détermine des tarifs par la voie de conventions avec les organismes professionnels ou les entreprises responsables de la commercialisation. (49)

Les tarifs tiennent compte de (49):

- l'ASA ou ASR ;
- des résultats de l'évaluation médico-économique réalisée par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) lorsqu'elle est réalisée ;
- des volumes de vente planifiés ou observés ;
- des montants pris en charge par l'assurance maladie prévus ou constatés ;
- des conditions prévisibles ou conditions réelles d'utilisation.

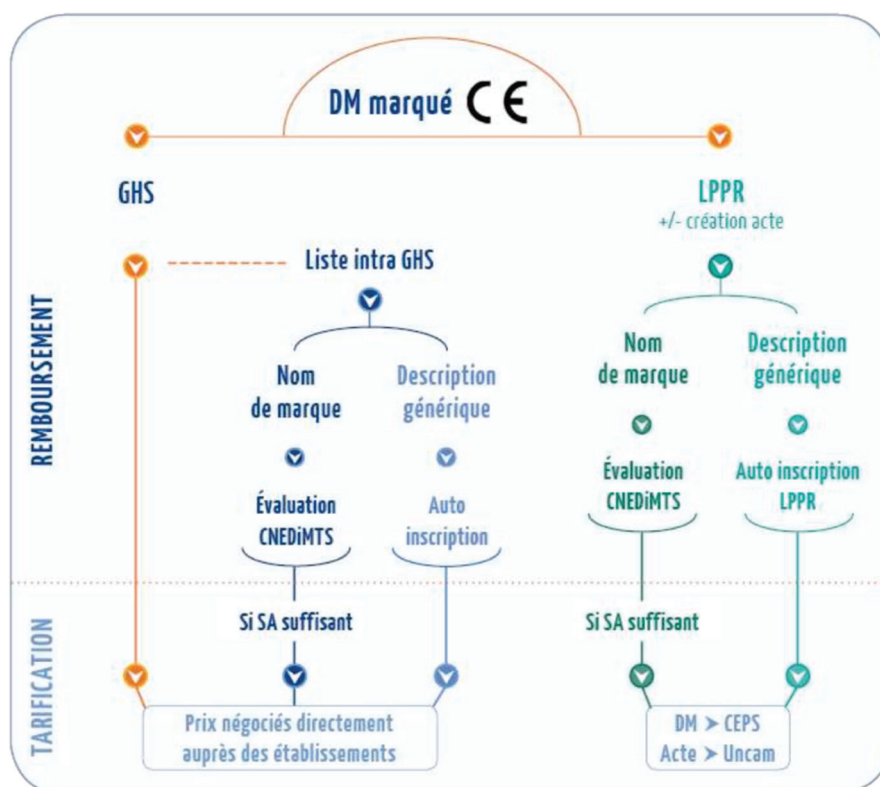


Figure 8 - Démarches en vue de la prise en charge et tarification d'un dispositif médical (49)

## **PARTIE 2. Évaluation des dispositifs médicaux innovants de thrombectomie mécanique percutanée**

## **1. Évaluation technico-règlementaire des dispositifs médicaux innovants**

### **1.1. Objectifs**

L'évaluation technico-règlementaire des dispositifs médicaux innovants de thrombectomie mécanique percutanée a pour objectifs de décrire les dispositifs disponibles sur le marché Français et de comprendre leur mécanisme d'action, avantages/inconvénients afin de les situer par rapport à l'arsenal thérapeutique actuel.

### **1.2. Matériel et méthodes**

Les dispositifs médicaux nouveaux de thrombectomie mécanique percutanée disposant du marquage CE et actuellement commercialisés en France ont été inclus à l'étude. Ils ont été identifiés lors de recherches sur internet et lors de la revue de littérature.

Les données présentées dans cette partie sont issues du web, notamment des sites de laboratoires, et basées sur des informations non disponibles sur internet et obtenues lors d'entretiens avec les représentants des sociétés et des documents obtenus à cette occasion.

### **1.3. Résultats**

Quatre dispositifs médicaux innovants de thrombectomie mécanique percutanée ont été identifiés. Ils se basent sur des principes mécaniques :

- rhéolytique ou pharmacomécanique : AngioJet™ de Boston Scientific ;
- rotatif : Rotarex®S de Straub Medical ;
- d'aspiration continue : Indigo de Penumbra ;
- ultrasonique : EkoSonic™ de Boston Scientific.

#### **1.3.1. AngioJet™ de Boston Scientific**

##### **1.3.1.1. Descriptif technique**

Le système de désocclusion Angiojet est une technique de thrombectomie basée sur un principe rhéolytique ou pharmacomécanique (PMT) à l'ajout d'un agent de thrombolyse. En effet, le système Angiojet offre la possibilité de réaliser une thrombectomie mécanique associée à une thrombolyse médicamenteuse au cours de la même procédure.

La thrombectomie mécanique avec Angiojet est basée sur un principe rhéolytique. Elle utilise des jets de perfusion à haute vitesse créant une zone de basse pression localisée à l'extrémité du cathéter. Selon le principe de Bernoulli, dans le flux d'un fluide homogène et incompressible soumis uniquement aux forces de pression et de pesanteur, une accélération se produit avec la diminution de la pression. Ainsi, en générant une zone de basse pression, les jets permettent de fragmenter et d'entraîner le thrombus à travers le cathéter.

En plus de la thrombectomie mécanique, la thrombolyse peut être assistée par l'administration additionnelle localisée d'un agent lytique. Un agent pharmaceutique est ajouté lors de la thrombectomie mécanique dans la solution de perfusion ou directement dans le thrombus en utilisant le mode Power Pulse.

Lors de l'intervention, l'ensemble de thrombectomie est introduit à proximité du thrombus à l'aide d'un fil de guidage. La pompe Angiojet est alimentée en solution saline héparinée par l'intermédiaire du tube d'administration. La solution saline à haute vitesse crée une zone basse pression à l'extrémité du cathéter, permettant d'aspirer le thrombus qui est fragmenté et évacué dans la poche de récupération. La durée de fonctionnement maximale recommandée varie de 8 à 10 minutes suivant le cathéter utilisé. Si nécessaire, la thrombectomie pharmacomécanique peut être ajoutée. Sous le mode Power Pulse, après insertion du cathéter dans le thrombus, 10mg de tPA est infusé à haute pression pendant 5 minutes puis laissé au repos 20 à 30 minutes. L'aspiration est ensuite performée de manière classique à l'aide d'une solution saline et répétée plusieurs fois si besoin. (69)

La console Angiojet Ultra est capable de générer un débit de perfusion pulsatile de 10000 psi libéré du cathéter sous forme de jets de sérum physiologique à haute vitesse et de direction rétrograde. La console, réutilisable, est destinée à être utilisée avec un set de thrombectomie à usage unique. Chaque set de thrombectomie est conditionné unitairement et de manière stérile. Un set comprend un cathéter de thrombectomie, une pompe et un tube de récupération. Le cathéter contient une lumière centrale pour l'infusion et une lumière plus large englobant le canal central, le fil guide, et l'aspiration du thrombus. Les cathéters sont déclinés dans des tailles variant de 90 à 145 mm permettant d'atteindre des zones proximales et distales des membres périphériques (70).

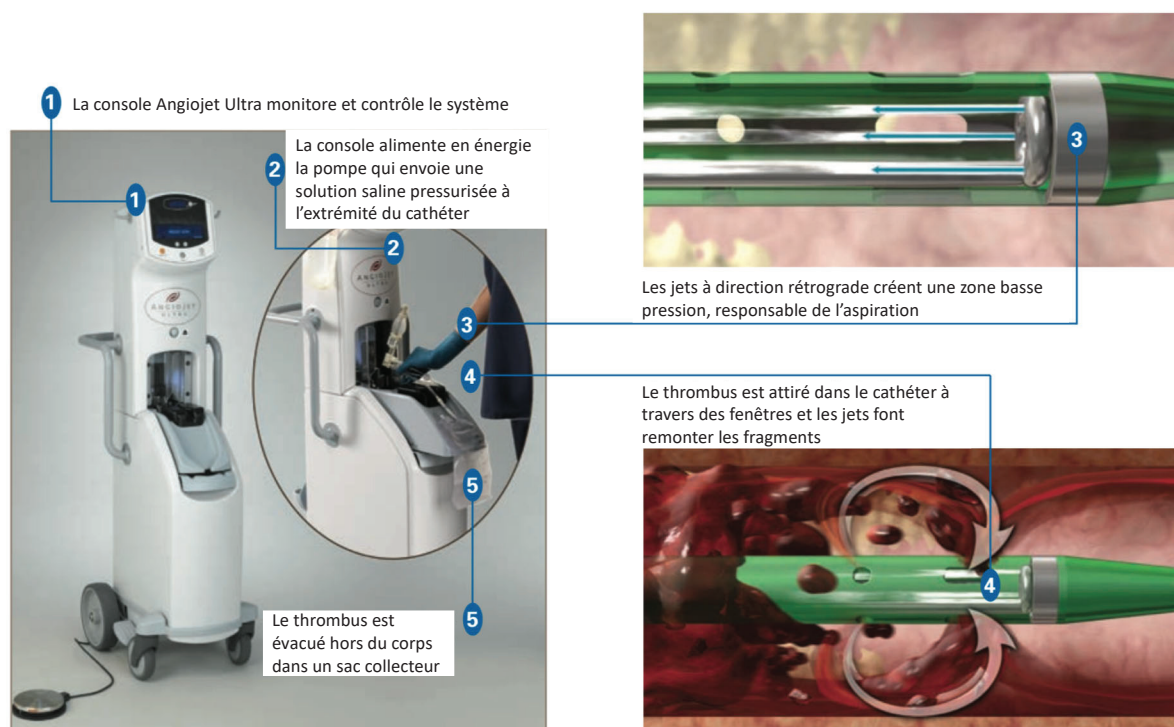


Figure 9 - Illustration du mode de fonctionnement de Angiojet (71)

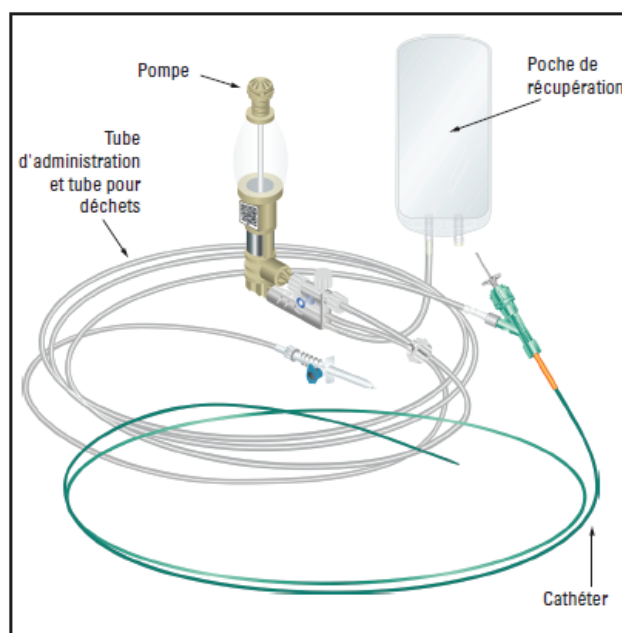


Figure 10 - Set de thrombectomie Angiojet (72)



Tableau 6 - Caractéristiques des cathéters Angiojet utilisés dans le traitement de ALI (70)

Caractéristiques	AngioJet Solent Proxi	AngioJet Solent Omni	AngioJet Solent Dista
Diamètre minimum du vaisseau	3 mm	3 mm	1,5 mm
Longueur utile	90 cm	120 cm	145 cm
Diamètre du corps maximal	6F	6F	4F (3F distal)
Plate-forme du guide	Over the wire (OTW)	OTW	OTW
Compatibilité du guide	0,035 in	0,035 in	0,014 in
Diamètre interne de compatibilité du guide	8F (≥ 0,086 in)	8F (≥ 0,086 in)	6F (≥ 0,070 in)
Compatibilité de la gaine	6F	6F	4F/3F
Revêtement hydrophile	oui	oui	Oui
Vitesse d'écoulement	60 mL/min	60 mL/min	23 mL/min
Durée de fonctionnement maximale recommandée (en secondes)			
Totale	480	480	600
avec écoulement sanguin	240	240	300

### 1.3.1.2. Statut réglementaire

Les ensembles de thrombectomie Angiojet Solent sont des dispositifs médicaux de classe IIb (73). Ils sont à usage unique et conditionnés unitairement. Les sets sont associés à la console Angiojet Ultra, DM de classe I et réutilisable (74).

La première mise sur le marché des ensembles de thrombectomie date de juillet 2011. A cette époque, Bayer Healthcare est le fabricant de Angiojet. En 2014, l'unité interventionnelle de Bayer est acquise par le laboratoire Boston Scientific, incluant les droits pour Angiojet (75).

### 1.3.1.3. Indications

Destinés à être utilisés avec la console AngioJet™ Ultra™, les indications des ensembles de thrombectomie sont la désintégration et le retrait d'un thrombus (76) :

- AngioJet™ Solent™ Omni et Proxi sont destinés à traiter les artères périphériques des extrémités supérieures et inférieures d'un diamètre supérieur ou égal à 3mm ;
- AngioJet™ Solent™ Dista est destiné à traiter les artères périphériques des extrémités supérieures et inférieures d'un diamètre supérieur ou égal à 1,5mm.

Il est contre-indiqué d'utiliser AngioJet™ Solent™ chez des patients :

- chez qui les interventions endovasculaires ne sont pas indiquées ;

- pour lesquelles la lésion n'est pas accessible avec le guide ;
- ne supportant pas les produits de contraste.

Boston Scientific propose une déclinaison de cathéters destinés à être utilisés avec la console AngioJet™ Ultra™ et permettant la désocclusion d'autres vaisseaux. Les autres indications du système Angiojet sont répertoriées dans le tableau 7.

*Tableau 7 - Autres indications de Angiojet (70)*

Cathéters	Autres Indications
<b>Solent Omni</b>	Veines périphériques et accès vasculaire
<b>Solent Proxi</b>	Veines périphériques et accès vasculaire
<b>AVX</b>	Accès vasculaire greffes et fistules
<b>PE</b>	Artères pulmonaires et lobaires
<b>Distaflex</b>	Artères coronaires et grande de veine saphène (GVS)
<b>XMI</b>	Artères coronaires, GVS et artères périphériques sous inguinales
<b>Spiroflex</b>	Artères coronaires, GVS et artères périphériques sous inguinales
<b>Spiroflex VG</b>	Artères coronaires, GVS et artères périphériques sous inguinales

#### 1.3.1.4. Avantages revendiqués

Les avantages revendiqués pour la technologie Angiojet (77) sont les suivants :

- désocclusion de vaisseaux d'un diamètre allant jusqu'à 1,5 mm ;
- restauration rapide du flux sanguin sous 10 minutes et résolution des symptômes ;
- réduction de la quantité d'agent lytique utilisée en comparaison à la fibrinolyse *in situ* réduisant les risques hémorragiques associés et la durée de séjour en unité de soins intensifs ;
- traitement de patients présentant une contre-indication absolue à l'anticoagulation lorsque le dispositif est utilisé sans agent thrombolytique.

#### 1.3.1.5. Effets indésirables

En lien avec le mécanisme d'action rhéolytique, le système Angiojet peut être responsable d'une hémolyse. L'hémolyse, dont l'effet est augmenté par une durée de cycle élevée, peut entraîner des effets indésirables sur la fonction rénale. L'hydratation du patient et le respect de la durée de cycle recommandée doit permettre d'éviter une hémolyse significative.

### 1.3.2. Indigo de Penumbra

#### 1.3.2.1. Descriptif technique

Le système Indigo, commercialisé par Penumbra, est un système de thrombectomie mécanique d'aspiration continue. Un cathéter d'aspiration Indigo est introduit dans le système vasculaire périphérique par un cathéter guide ou une gaine d'introduction longue et guidé vers le site de l'occlusion. Le thrombus est extrait par aspiration à l'activation de la pompe Penumbra qui fonctionne en continu. En cas de besoin, un séparateur Indigo peut être utilisé pour faciliter l'extraction du thrombus ou évacuer la lumière du cathéter d'aspiration en cas d'obstruction grâce à des mouvements en avant et en arrière au sein du cathéter. Le système Indigo offre une désocclusion rapide avec une durée de procédure variant de 10 à 30 minutes. (78)

Le système Indigo est composé d'un cathéter d'aspiration, un séparateur, une pompe max Penumbra réutilisable, un bocal de récupération et une tubulure d'aspiration haut-débit. (79)

Les cathéters sont déclinés en 7 cathéters avec un diamètre et une longueur variable : le diamètre extérieur distal varie de 3.4 Fr à 8.0 Fr et la longueur effective varie de 50 cm à 150 cm, avec une orientation droite ou courbe. Une telle déclinaison permet d'adapter le cathéter au type d'occlusion et à la localisation.

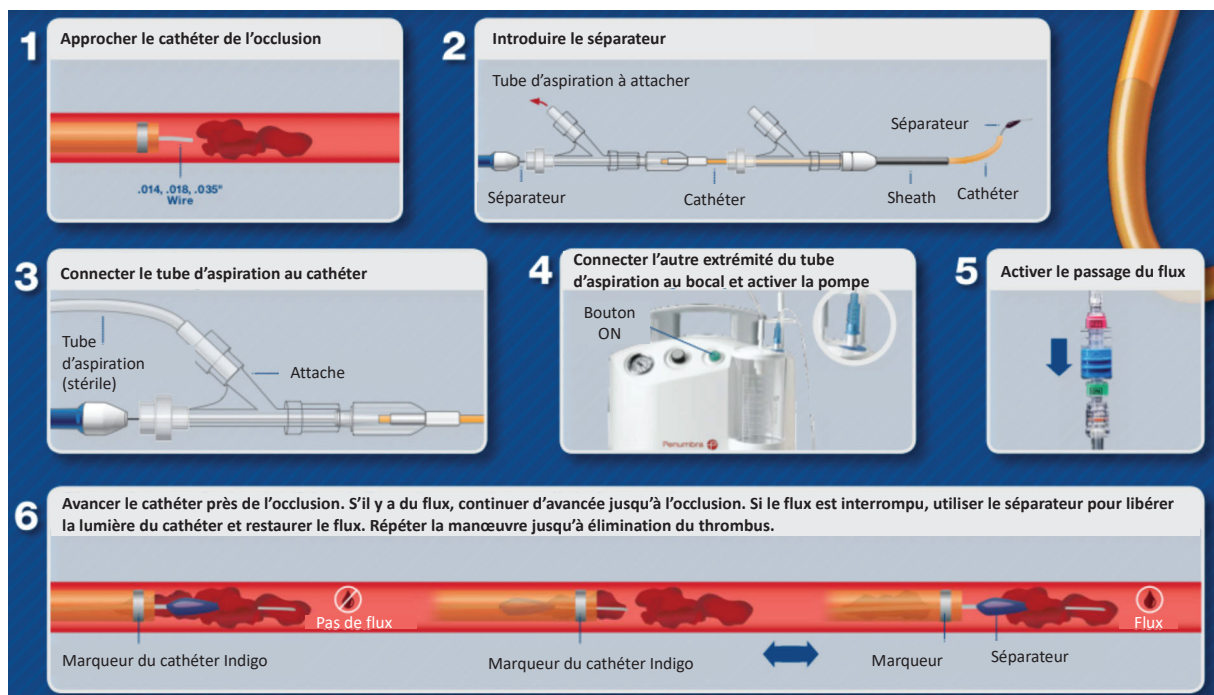


Figure 11 - Illustration du mode de fonctionnement de Indigo (80)



Figure 12 - Le système Indigo (79)

Tableau 8 - Caractéristiques des cathéters Indigo utilisés dans le traitement de ALI (80)

Cathéter	Cat D	Cat 8 droit ou courbé	Cat 6	Cat 5	Cat 3
Diamètre proximal	8,0F	8,0F	6,0F	6,0F	4,1F
Diamètre distal	8,0F	8,0F	6,0F	5,0F	3,4F
Longueur effective	50 cm	85 ou 115cm	135cm	132cm	150cm
Vol. d'aspiration	198 mL/20 sec	164 mL/20 sec	110 mL/20 sec	75 mL/20 sec	19 mL/20 sec

### 1.3.2.2. Statut réglementaire

Le set de thromboaspiration Indigo désigne l'association de la pompe Max Penumbra, d'un bocal de récupération et d'une tubulure d'aspiration haut-débit. Les dispositifs du set sont marqués CE, avec une première mise sur le marché en 2013. La pompe est un dispositif médical de classe IIa réutilisable. Le bocal de récupération et la tubulure d'aspiration sont conditionnés ensemble. Ce sont des dispositifs de classe I, non stérile et à usage unique. (80)

On utilise avec un set de thromboaspiration un cathéter de thrombectomie mécanique, composée du cathéter d'aspiration Indigo et d'un séparateur. Ce sont des dispositifs de classe III, stérile et à usage unique, conditionnés séparément. Le marquage CE du cathéter de thrombectomie a été accordé en 2014. (80)

### 1.3.2.3. Indications

Le système d'aspiration Indigo est indiqué pour l'extraction par aspiration d'embolies et de thrombus mous et récents dans les vaisseaux des systèmes veineux et artériels périphériques. Indigo est contre-indiqué dans la prise en charge des artères coronaires et artères du système nerveux. (80)

*Tableau 9 - Indication des cathéters du système Indigo par localisation artérielle périphérique (80)*

Cathéter	Artères périphériques mb supérieur	Artères périphériques mb inférieur
CATD	Sous-clavière, axillaire, brachiale, fistule ou greffe artérioveineuse du bras, prothèse HeRO® Graft	Aucune indication
CAT8	Sous-clavière, axillaire, brachiale	Iliaque, fémorale, poplitée
CAT6	Radiale, ulnaire	Poplitée, péronière, tibiale
CAT5	Aucune indication	Péronière, tibiale
CAT3	Digitale	Pédieuse

Les cathéters Indigo sont destinés à une prise en charge des vaisseaux artériels et veineux au niveau périphérique et central. De plus, Penumbra commercialise le système Penumbra™ duquel dérive le système Indigo.

#### **1.3.2.4. Avantages revendiqués**

Les avantages revendiqués par Indigo (78,80) sont:

- aspiration optimale avec pompe d'aspiration continue et un cathéter à lumière large ;
- utilisation d'un séparateur permettant la destruction mécanique du caillot ;
- utilisation d'un cathéter flexible et d'un séparateur au bout atraumatique permettant de minimiser le risque traumatique pour les vaisseaux ;
- en comparaison à Angiojet, absence du risque d'hémolyse et des atteintes rénale liées car Indigo ne fait pas intervenir des forces hydrodynamiques ;
- la technologie de suivi du cathéter permet une intervention dans toutes les artères et veines périphériques, incluant le traitement du pied par une approche controlatérale ;
- rapidité de mise en place de l'intervention et facilité d'utilisation avec un dispositif prêt à l'emploi.

#### **1.3.2.5. Effets indésirables**

La thrombectomie mécanique présente un risque de perforation des vaisseaux. Cependant, initialement destiné au système neuro-vasculaire, le système Indigo est relativement atraumatique pour les vaisseaux.

### 1.3.3. Rotarex®S de Straub Medical

#### 1.3.3.1. Descriptif technique

Le système Rotarex®S commercialisé par Straub Medical est un dispositif de thrombectomie mécanique percutanée.

A l'intérieur d'un cathéter de thrombectomie se trouve une hélice en acier rotative dont la vitesse est générée par le Straub Medical Drive System. L'hélice tourne à une vitesse de 40 000 à 60 000 tours/minute selon le modèle de cathéter. L'hélice rotative garantit plusieurs fonctions du cathéter : elle entraîne les fonctions de la tête du cathéter, produit une forte pression négative et agit comme une vis d'entraînement pour le matériel occlusif qui est transporté dans la poche de récupération. La force de la dépression aspire tous les fragments de matériau d'occlusion dans le cathéter et le sang aspiré avec les fragments contribue à refroidir le cathéter rotatif. Malgré la forte aspiration, la perte de sang du patient est limitée à 45 ml/min avec les cathéters 6F, 75 ml/min avec les cathéters 8F et 130 ml/min avec les cathéters 10F. Le cathéter offre une ouverture jusqu'à 1 cm de segment obstrué par seconde, garantissant une perte de sang généralement inférieure à des quantités cliniquement significatives et cela même dans les segments très longs (81).

Les cathéters ont une tête rotative entraînée par l'hélice. La tête est composée de deux cylindres métalliques superposés et présentant chacun deux ouvertures latérales. Le cylindre intérieur est relié à la tige du cathéter et le cylindre extérieur est relié à l'hélice rotative. Celui-ci est muni de facettes sur sa pointe principale qui abrassent le matériau d'occlusion se trouvant devant elle. Dans le même temps, un tourbillon est créé par la rotation du cylindre extérieur. Ce tourbillon favorise la dégradation du matériel occlusif restant à l'aide des fragments détachés. Ensuite, la matière détachée est aspirée dans les ouvertures latérales des cylindres superposés. À l'intérieur de la tête, les fragments de toutes tailles sont décomposés en microparticules, transportés au moyen de la vis à travers la lumière intérieure du cathéter dans le sac collecteur extérieur. (81)



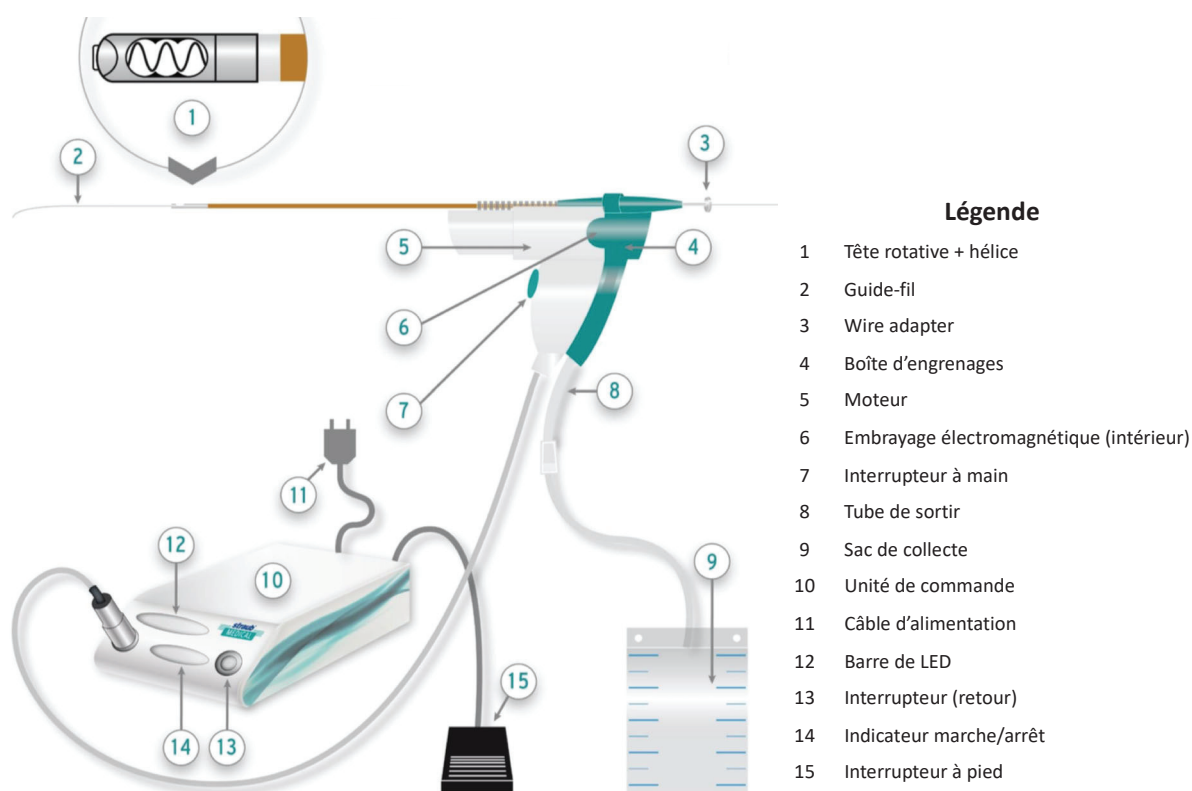
Figure 13 - Cathéters Rotarex S (82)

La combinaison de la tête et de l'hélice assure l'évacuation de la matière d'occlusion, l'aspiration constante des fragments, la diminution des fragments en particules de taille adéquate au passage dans le cathéter et le transport de la matière à l'extérieur du corps du patient (82). La technique est atraumatique pour la paroi vasculaire, les parties coupantes de l'hélice étant à l'intérieur de la tête du cathéter.

Le Drive system est destiné à être utilisé avec un set Rotarex S à usage unique qui est composé d'un cathéter, un fil-guide, une housse de protection et un sac collecteur. Les cathéters sont déclinés en plusieurs modèle de longueur utile de 85cm, 110cm et 135 cm pour être adaptés à des occlusions de localisation variable (81).

*Tableau 10 - Caractéristiques des cathéters Rotarex S utilisés dans le traitement de ALI (81)*

Cathéter Rotarex S	6F 110cm	6F 135cm	8F 85cm	8F 110cm	10F 85cm
Diamètre des vaisseaux traités	3-5mm		5-8mm		7-12mm
Diamètre extérieur du cathéter	2mm		2 2/3 mm		3 1/3 mm
Rotation	60 000 T/min		40 000 T/min		40 000 T/min
Capacité d'aspiration maximale	45 mL/min		75 mL/min		130 mL/min



*Figure 14 - Illustration du système Rotarex S (81)*



### **1.3.3.2. Statut réglementaire**

Un set Rotarex S est composé d'un cathéter, un fil-guide, une housse de protection et un sac collecteur. Le cathéter est un dispositif médical de classe III stérile et à usage unique. En 1999, le système Rotarex obtient son premier marquage CE. En 2010, le laboratoire Straub Medical lance la deuxième génération du cathéter, appelée Rotarex S, qui obtient son marquage l'année suivante.

En 2020, le laboratoire BD (Becton, Dickinson and Company) devient le fabricant de Rotarex S, suite à son acquisition de Straub Medical (83).

### **1.3.3.3. Indications**

Les cathéters Rotarex S associés au système Straub Medical Drive system sont indiqués pour le retrait de matériau thrombotique, thromboembolique et athéro-thrombotique des occlusions récentes, subaigües et chroniques dans les vaisseaux sanguins à l'exception des vaisseaux sanguins du système cardio-pulmonaire, coronaire et cérébral.

Les cathéters sont destinés à être utilisés dans les vaisseaux sanguins naturels ou avec stents, greffes de stents ou pontages naturels ou synthétiques à l'exception de ceux du système cardio-pulmonaire, coronaire et cérébral (81).

Les cathéters Aspirex S, utilisant le même système Straub Medical Drive system ont des caractéristiques similaires aux cathéters Rotarex S. Ils sont adaptés à la désocclusion veineuse dans le cadre de la prise en charge de la thrombose veineuse profonde.

### **1.3.3.4. Avantages revendiqués**

Le système Rotarex S permet une désobstruction optimale pour de nombreuses indications incluant les occlusions artérielles aiguës, subaigües et chroniques dans les vaisseaux natifs, stents, pontages natifs et prosthétiques et accès de dialyse.

Rotarex S offre une combinaison de 4 fonctions rassemblées en un dispositif (82):

- détachement du matériel responsable de l'occlusion, avec une désocclusion jusqu'à 1cm/sec ;
- aspiration du matériel dans la tête du cathéter ;
- fragmentation de la matière aspirée ;
- transport de l'occlusion à l'extérieur du corps du patient.



### 1.3.3.5. Effets indésirables

La thrombectomie mécanique présente un risque de perforation des vaisseaux.

### 1.3.4. EkoSonic™ de Boston Scientific

#### 1.3.4.1. Descriptif technique

La technologie EkoSonic™ permet une thrombolyse assistée par ultrasons. Le noyau ultrasonique de Ekos génère un champ acoustique qui accélère la dispersion lytique en permettant au médicament de pénétrer plus profondément dans le caillot et en déroulant la fibrine pour exposer les sites récepteurs du plasminogène.

A l'aide d'un cathéter guide, la sonde EkoSonic™ multiperforée est placée dans le thrombus. On retire le guide remplacé par un transmetteur d'ultrasons. L'agent lytique est diffusé en même temps que les pulsations, permettant une meilleure absorption du produit.

L'agent de fibrinolyse est utilisé en plus faible quantité et sur une plus faible durée offrant ainsi une réduction des risques hémorragiques. La durée d'intervention varie de 6 à 8h au plus, avec une quantité d'agents lytique variable selon le type de thrombolytique.

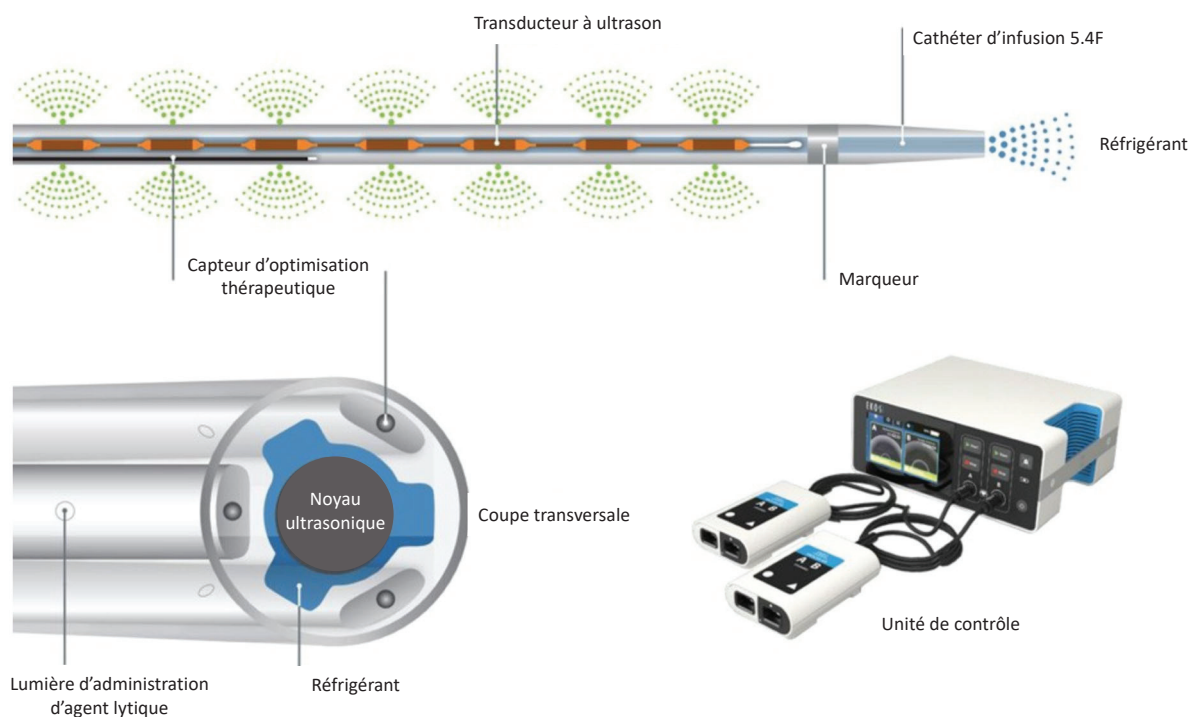


Figure 15 - Illustration du système EkoSonic (84)

Les cathéters Ekos sont déclinés en 2 longueurs effectives de 106cm et 135cm, permettant le traitement de zones de 6 à 50cm.

#### **1.3.4.2. Statut réglementaire**

Les cathéters EkoSonic sont des dispositifs médicaux stériles de classe IIb. La technologie a été développée par la société EKOS, qui a obtenu le marquage CE en 2011. En 2013, le laboratoire a été acquis par le laboratoire BTG (85), lui-même racheté par Boston Scientific en 2019 (86).

#### **1.3.4.3. Indications**

Le système EkoSonic™ est indiqué pour une infusion contrôlée et sélective de liquides, dont des agents thrombolytiques, dans le système vasculaire périphérique (87).

Le système EkoSonic™ est également indiqué dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.

#### **1.3.4.4. Avantages revendiqués**

Les avantages revendiqués de Ekos sont (88):

- accélération du temps de dissolution de l'occlusion, avec une absorption d'agent lytique supérieure de 48% à 1h et 84% à 2h par rapport à la fibrinolyse *in situ* ;
- réduction du temps de traitement ;
- réduction de la quantité et de l'exposition aux agents lytiques diminuant le risque de saignement et autres complications associées à la fibrinolyse *in situ* simple ;
- technique sûre et sans conséquence pour les vaisseaux et leur paroi ;
- efficace sur des thrombus frais et des thrombus anciens sur des ischémies de plus de 2 mois.

#### **1.3.4.5. Effets indésirables**

Les effets indésirables rencontrés avec la thrombolyse assistée par ultrasons sont similaires aux effets indésirables de la fibrinolyse *in situ* à type hémorragique majoritairement. Cependant, la réduction de la quantité d'agent lytique et durée d'utilisation minore ces effets.

## 1.4. Discussion

Dans ce travail, nous avons identifié 4 dispositifs médicaux de thrombectomie mécanique percutanée. Bien que mis sur le marché entre 2011 et 2014, ces dispositifs sont qualifiés « innovants » par rapport au panel d'interventions français.

D'un point de vue technique, l'action de thrombectomie des nouveaux dispositifs repose sur une action mécanique, fonctionnant par principe rhéolytique, par rotation, par aspiration continue ou assistée par ultrasons.

Les dispositifs médicaux de thrombectomie percutanée ont pour vocation à être utilisés seuls ou en association à d'autres techniques dans le traitement de l'ischémie artérielle périphérique aiguë. Les dispositifs sont destinés à traiter les patients de score de Rutherford I, IIa et IIb. La réduction du temps de désocclusion permet une prise en charge de patients en stade critique et représente un avantage face à la fibrinolyse *in situ* qui nécessite un temps long d'infusion des vaisseaux. De plus, la non-utilisation ou réduction d'agent lytique permet une réduction des effets indésirables liés à la fibrinolyse et/ou de traiter les patients chez qui celle-ci est contre-indiquée. Cependant, en contrepartie les actions mécaniques peuvent être responsables d'autres effets indésirables, à savoir hémolyse ou perforation des vaisseaux.

En France les dispositifs médicaux de thrombectomie mécanique à l'étude sont peu utilisés. En effet, disposant du marquage CE, ils peuvent être commercialisés cependant, ils ne rentrent pas dans les modalités de prise en charge à l'hôpital. Au contraire, l'utilisation de ces dispositifs est répandue en Allemagne ou aux États-Unis (89). Le manque de données cliniques fiables et le coût élevé des dispositifs sont possiblement des freins à leur utilisation standardisée et à leur remboursement. Les dispositifs sont utilisés en France dans certains établissements, dans le cadre de l'approbation du COMEDIMS (49). En décembre 2020, c'est le cas notamment de Angiojet, utilisé à l'essai dans 30 établissements français et de EkoS dans 5 établissements français (90).

## 1.5. Conclusion

Les dispositifs médicaux innovants de thrombectomie mécanique percutanée représentent une alternative de prise en charge interventionnelle pour les patients atteints d'ischémie artérielle périphérique aiguë. En complément ou en remplacement des thérapies actuelles, ces dispositifs

se basent sur des techniques mécaniques variées mais permettant en théorie la réduction de la durée d'intervention, de la quantité d'agent lytique et des effets indésirables. Dans la suite de ce travail, les dispositifs médicaux innovants de thrombectomie mécanique percutanée sont analysés sous des angles cliniques et économique afin d'étudier l'intérêt de ces nouvelles thérapies.

## 2. Évaluation clinique des dispositifs

### 2.1. Objectifs

En l'absence de rapport d'évaluation technologique publié par des agences d'HTA sur le sujet, nos objectifs sont multiples :

- évaluer l'efficacité et la sécurité des dispositifs médicaux innovants disponibles sur le marché français ;
- évaluer l'intérêt de la thrombectomie mécanique percutanée dans la stratégie actuelle de prise en charge de l'ischémie artérielle aiguë des membres périphériques.

Pour répondre à ces objectifs, nous nous sommes appuyés sur une revue non systématique de la littérature.

### 2.2. Question de recherche

La méthode PICO a été utilisée pour formuler les critères de sélection des articles de la littérature :

- « Patient » : population adulte atteinte d'ischémie artérielle périphérique aiguë ;
- « Intervention » : utilisation d'un dispositif médical innovant de thrombectomie percutanée, à savoir Angiojet, Rotarex, Indigo et EkoSonic ;
- « Comparaison » : technique de fibrinolyse *in situ*, technique endovasculaire de référence pour le traitement de la pathologie (7,91) ;
- « Outcome » : critères d'efficacité et de sécurité des dispositifs médicaux, c'est-à-dire les taux de succès de l'intervention, taux de survie, taux de mortalité, taux d'amputation, la perméabilité des vaisseaux, durée de perfusion ou durée avant désocclusion ainsi que les complications associées.

Questions de recherche :

- les dispositifs médicaux de thrombectomie mécanique percutanée sont-ils efficaces dans la prise en charge d'adultes atteints d'ischémie artérielle périphérique aiguë ?
- quelle est la place de ces dispositifs médicaux dans la prise en charge des occlusions artérielle périphérique aiguë ?

## **2.3. Méthodologie de la revue de littérature**

### **2.3.1. Stratégie de recherche bibliographique**

La stratégie de recherche a été établie après consultation d'une documentaliste des Hospices civils de Lyon. La méthode employée a été validée par cette même personne.

La revue non systématique de littérature a été effectuée à partir de bases de données et sites internet suivants :

- Pubmed ;
- Scopus ;
- Web of science ;
- Cochrane library ;
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;
- Agence Canadienne pour les médicaments et technologies de santé (CADTH) ;
- Haute autorité de santé (HAS) ;
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) ;
- Institut national pour la santé et l'excellence des soins (NICE).

Les mots-clés de la stratégie de littérature sont « acute limb ischemia », « thrombectomy », « percutaneous ». L'équation de recherche, a été construite autour des mots-clés et de termes issus du thésaurus en utilisant les opérateurs « AND » ou « OR », les synonymes et les accords. Les résultats de recherche ont été exportés vers Zotero où les doublons ont été détectés et supprimés. Une veille bibliographique a été mise en place pour l'inclusion de nouveaux articles pertinents. L'équation de recherche complète est disponible en annexe 2.

### **2.3.2. Critères de sélection des études**

Nous avons inclus les études conduites chez l'Homme adulte, rédigées en anglais ou français et publiées entre 2010 et 2020.

Les revues systématiques et méta-analyses ont été prises en compte ainsi que les études prospectives contrôlées, randomisées ou non, et les études rétrospectives comparatives.

## **2.4. Résultats**

### **2.4.1. Recherche bibliographique**

La présente revue est une revue rapide (*rapid review*) de la littérature conduite par un *reviewer* unique, les méthodes de *rapid review* étant utilisées comme alternative aux méthodes plus

conventionnelles de revue systématique (92). Le nombre d'études identifiées est représenté en suivant les recommandations PRISMA (93). Au total, 238 résultats ont été obtenus à partir de la recherche bibliographique. Après la première étape de sélection, 23 articles ont été analysés. Parmi ces articles, 14 ne répondant pas aux critères d'inclusion ont été exclus.

Les données cliniques des études sélectionnées ont été recueillies dans un formulaire standardisé et la qualité des études a été analysée en suivant les critères du *National Institutes of Health* (NIH) (94) ainsi que les échelles GRADE (*Grading of recommendations assessment, development, and evaluation process*) (95,96) pour les essais contrôlés randomisés MINOR (*Methodological index for non-randomized studies*) (97) pour les études non randomisées. Les seuils d'acceptabilité ont été défini en suivant la littérature (98), avec des scores GRADE > 3 ou MINOR > 11 nécessaires pour inclusion. 1 étude, jugée de faible qualité, a été écartée de la revue rapide pour un score MINOR inférieur au seuil défini. Les analyses relatives à la qualité des études sont disponibles en annexes 3 et 4.

*In fine*, 9 études ont été intégrées à la revue de littérature, comme le montre la figure 17.

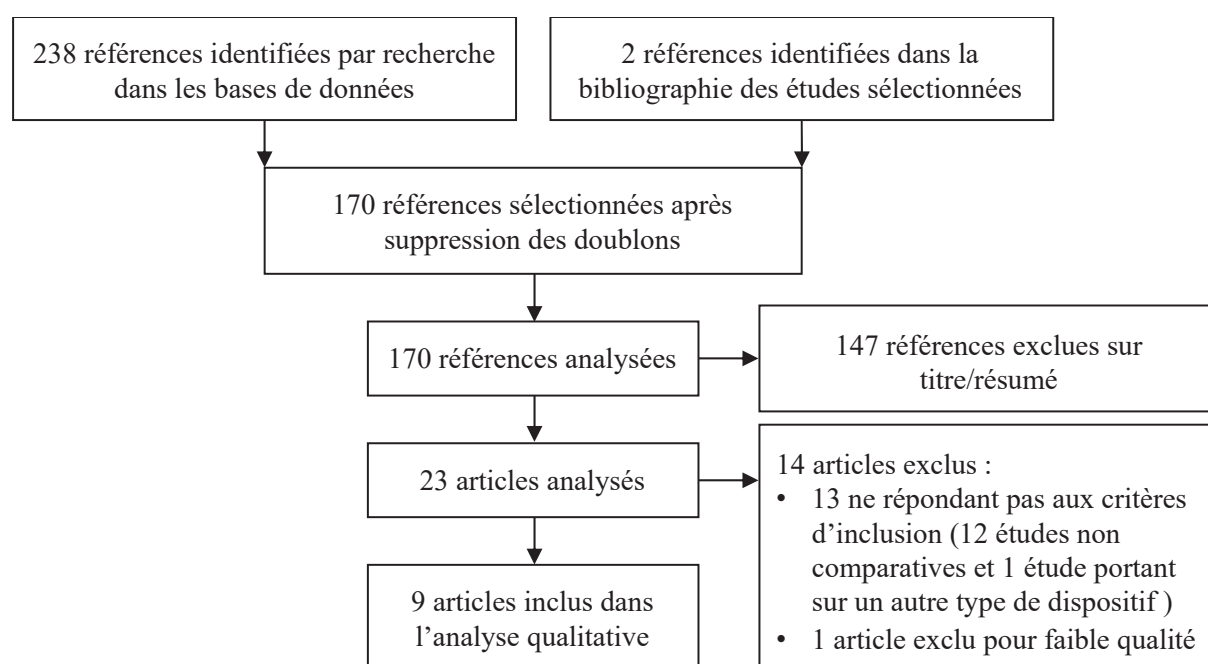


Figure 16 - Sélection des études selon le diagramme de flux PRISMA (93)

## 2.4.2. Données cliniques

### 2.4.2.1. Études portant sur Angiojet

#### **Byrne et al. (2014) (99) - Angiojet ± CDT vs. CDT**

Byrne et al. présentent une étude rétrospective incluant 154 interventions réalisées chez 147 patients pris en charge pour le traitement de l'ischémie aiguë du membre inférieur par une technique endovasculaire. Les patients sont répartis en 2 groupes selon le type d'intervention effectué : Angiojet avec ou sans utilisation de la fibrinolyse *in situ* et la fibrinolyse *in situ* utilisée seule. Chaque groupe contient respectivement 71 et 83 patients. Cette étude a pour objectif d'analyser et de comparer les résultats des patients traités par thrombectomie pharmaco-mécanique aux résultats des patients traités par fibrinolyse *in situ*.

Les auteurs définissent le succès technique de l'intervention comme étant la restauration du flux sanguin sans recourir à la chirurgie. Au niveau global, le succès technique est de 83,3% chez les patients inclus dans l'étude, avec une différence significative entre les 2 groupes d'intervention. En effet, le succès est de 90,1% pour les patients du groupe 1 - Angiojet avec ou sans CDT, contre 78,3% pour les patients du groupe 2 dont l'intervention est réalisée par CDT seulement ( $p = 0,047$ ).

Cependant, les groupes de patients sont hétérogènes et non comparables en termes d'ancienneté du thrombus et le choix d'Angiojet est adopté chez des patients susceptibles de bien répondre au traitement. Ainsi, il est impossible de déduire une supériorité de la thrombectomie percutanée mécanique face à la fibrinolyse *in situ*.

Les autres données portant sur l'efficacité des interventions ne montrent pas de différences significatives avec un taux de mortalité à 30 jours de 5,6% et 4,8% respectivement pour Angiojet et la CDT et un taux d'amputation de 15% sur l'ensemble des patients. La perméabilité primaire globale est de 56% à 12 mois, et 46% à 24 mois, avec un suivi moyen des patients de 15,2 mois. De même, l'absence de différence significative du taux d'amputation dans les trois types de vaisseaux traités (artère native, greffe veineux, greffe prothétique) montre l'équivalence des deux techniques.

La réalisation d'une analyse multivariée montre que les patients souffrants d'une insuffisance rénale chronique terminale ou d'un faible flux sanguin dans le pied sont plus enclins à



l'amputation. Ces résultats suggèrent l'utilisation de techniques de revascularisation alternatives pour la prise en charge de tels patients, telles que des techniques de chirurgie ouverte.

Les complications liées aux interventions sont principalement des embolisations distales (9,7%), des saignements (5,2%), des hématomes au site d'accès (4,5%) et des insuffisances rénales aiguës (1,9%). Les saignements sont la principale cause de mortalité chez les patients étudiés, suivis par les incidents cardiovasculaires.

Une différence significative est présente sur le taux d'occurrence des hématomes au site d'accès entre les groupes ( $p = 0,03$ ). Ce genre de complications s'est présentée chez 8,4% des patients traités avec Angiojet avec ou sans CDT et 1,2% des patients traités avec la fibrinolyse *in situ* seule. Il est intéressant de noter que parmi les patients du groupe 1, 90% des interventions sont réalisées avec Angiojet en combinaison avec la technique de référence et seules 10% des interventions sont réalisées avec Angiojet seul. Ainsi, le nombre élevé d'interventions impliquant la fibrinolyse *in situ* en première et seconde intention réaffirme la place centrale de cette technique.

#### **Gandhi et al. (2018) (100) - Angiojet + CDT vs. CDT**

Cette étude rétrospective a pour but d'évaluer l'utilisation de la thrombectomie pharmacomécanique en association avec la fibrinolyse *in situ* en comparaison à la fibrinolyse *in situ* utilisée seule. Elle inclut 83 patients pris en charge pour la désocclusion artérielle aiguë du membre inférieur faisant intervenir la fibrinolyse *in situ* avec ou sans Angiojet et exclue les patients dont le dossier médical est incomplet. Les patients observés sont répartis en 2 groupes : le groupe 1 est composé de 54 patients dont l'intervention a été réalisée avec Angiojet et CDT et le groupe 2 est composé de 29 patients dont l'intervention est réalisée par CDT.

L'étude de Gandhi et al. montre l'équivalence entre le groupe interventionnel 1 – Angiojet associé à la fibrinolyse *in situ* et le groupe interventionnel 2 de fibrinolyse *in situ* seul puisqu'il n'existe aucune différence significative parmi les résultats des critères de jugement sélectionnés, avec un taux de réussite de 87,7% et un taux sauvetage de membre de 82,7% tous patients confondus.

Dans la majorité des cas, l'utilisation d'Angiojet seul a permis une réduction du thrombus sans permettre la restauration du flux antérograde et la fibrinolyse s'est avérée essentielle pour traiter le thrombus rémanent. La présence de thrombus réfractaires peut-être liée à leur ancienneté. En

effet, les thrombus en place depuis plus longtemps deviennent résistants à la PMT et à la thrombolyse *in situ*, requérant une administration plus longue d'agent lytique. Or, les patients inclus dans cette étude présentent des symptômes depuis 2 à 18 jours, avec une moyenne de 6 jours.

Les complications présentées incluent des cas d'embolisation distale, d'hémorragies, d'atteintes rénales aiguës, sans différence significative entre les groupes.

### **Leung et al. (2015) (101) - Angiojet vs. Angiojet + CDT**

Dans cette étude prospective observationnelle contrôlée non randomisée d'acronyme PEARL et financée par Boston Scientific, Leung et al. analysent les critères de sélection et facteurs associés à la réussite d'une intervention par Angiojet. L'étude, incluant 283 patients ALI de toutes classes, est réalisée en 2 phases : 147 patients sont inclus dans la phase 1 faisant intervenir Angiojet seul et 136 patients sont inclus dans la phase 2 dont la désocclusion est réalisée par une combinaison de Angiojet et fibrinolyse *in situ*.

Les auteurs définissent le succès technique comme étant la réalisation de la procédure sans nécessité de revascularisation, pose de bypass, amputation de membre et absence d'occlusion partielle ou complète. Au global, le taux de succès technique de l'étude est de 83%, dont 85% des patients subissant une pose de stent ou une angioplastie.

Les patients traités par Angiojet seul présentent de meilleurs résultats que les patients combinant Angiojet et fibrinolyse *in situ* avec un taux de succès technique de 89% vs. 77% ( $p = 0,008$ ). De plus, l'utilisation de la PMT seule nécessite une quantité moindre d'agent lytique, associée à une réduction de la durée de procédure et du nombre de sessions, avec pour chaque paramètre une  $p$ -value  $< 0,001$ . En effet, la durée de procédure est en moyenne de  $2,4 \pm 4,6$ h pour la phase 1 – Angiojet seul vs.  $25,5 \pm 13,7$ h pour la phase 2 – Angiojet + CDT. Elle est inférieure à 6h pour 97% des patients du premier groupe, contre pour l'autre groupe une durée inférieure à 6h pour 5% des patients, de 6 à 12h pour 9%, 12 à 24h pour 42% et plus de 24h pour 45% des patients. De même, 97% des patients de phase 1 ont été traités 1 fois contre 66% des patients ayant requis 2 sessions ou moins en phase 2.

La PMT seule apporte également une amélioration de la survie sans amputation et une réduction du taux d'amputation à 6 mois, respectivement de 90% vs. 80% ( $p = 0,017$ ) et 97% vs. 85% ( $p = 0,002$ ). Le taux de mortalité, les saignements et le nombre d'insuffisances rénales nécessitant

dialyse ne présentent pas de différence significative, respectivement de 93%, 92% et 95% à 6 mois pour l'ensemble des patients.

Cependant, les résultats sont à contraster au vu de l'hétérogénéité des caractéristiques des patients. En effet, l'étude étant non randomisée et le choix d'intervention déterminé par l'opérateur, les patients du groupe CDT présentent moins de contre-indications à la thrombolyse *in situ* ( $p = 0,036$ ), une situation plus critique ( $p < 0,001$ ), une implication infra-poplitée plus fréquente ( $p = 0,001$ ) et un score d'occlusion plus élevé ( $p < 0,001$ ). Une analyse sur cohorte appariée permet d'ajuster les différences. Celle-ci confirme l'apport de Angiojet utilisé seul en termes de succès technique, réduction du taux d'amputation à 6 mois et survie sans amputation à 6 mois. Les résultats suggèrent l'intérêt de la thrombectomie pharmacomécanique en première intention en offrant une alternative efficace à la fibrinolyse *in situ*.

Enfin, une analyse des sous-groupes propose une corrélation positive du taux d'amputation avec la prise en charge de greffe de pontage ou à l'occasion d'une localisation infra poplitée.

L'étude rapporte 12 événements indésirables potentiellement liés à l'utilisation d'Angiojet incluant des saignements majeurs (5), des insuffisances rénales (4 dont 3 nécessitant dialyse), le syndrome de loge (2), une pancréatite. Ces événements ont été résolus sans séquelle et la mortalité à 30 jours est de 4%, tous groupes confondus.

### **De Athayade Soares et al. (2020) (102) - Angiojet vs. CDT**

L'étude de De Athayade Soares et al. est une étude rétrospective qui compare la thrombectomie pharmacomécanique à la fibrinolyse *in situ* en termes d'efficacité et de sécurité pour la prise en charge de patients ALI. Pour ce faire, 18 patients sur un total de 49 sont inclus dans le groupe Angiojet et les 31 patients restants appartiennent au groupe CDT.

Les auteurs définissent le succès technique comme étant la restauration du flux sanguin, avec pas plus de 30% de sténose résiduelle. Dans l'étude, le succès est de 81,6% tous groupes confondus, sans différence significative entre les groupes.

Les taux de sauvetage de membre, taux de survie globale et perméabilité secondaire ne présentent pas non plus de différence statistique à 720j. Ils sont respectivement de 87,8%, 84,7% et 81,9% dans le groupe 1 – Angiojet seul et 89,7%, 69,2% et 78,8% dans le groupe 2 – CDT seul.

Concernant la mortalité, les patients du groupe de fibrinolyse *in situ* seul présentent un taux de mortalité peropératoire (PMR) significativement supérieur au premier groupe avec un PMR de 19,3% vs. 11,1% ( $p = 0,03$ ). Une explication potentielle du fort taux de mortalité est le niveau préopératoire significativement plus élevé de CPK chez les patients du groupe 2, responsable d'un état pro-inflammatoire entraînant des effets secondaires plus importants. De plus, une analyse de régression montre que les patients CDT ont un risque de décès significativement plus élevé que les patients PMT.

Chez les patients Angiojet, 11 sont traités avec plus de 150 cycles/seconde et 7 sont traités avec un nombre inférieur ou égal à 150 cycles/seconde, la moyenne étant 165 cycles/s. L'étude révèle un nombre de complications supérieur chez les patients traités avec plus de 150 cycles/s. En effet, chez les patients traités avec un nombre de cycles supérieur à 150 cycles/s, le nombre de complications est significativement supérieur ( $p < 0,001$ ). On trouve dans ce groupe 11 cas de myoglobulinurie, 2 insuffisances rénales aiguës et 2 décès.

#### **2.4.2.2. Étude portant sur Angiojet ou Rotarex**

##### **Muli Jogi et al. (2018) (103) - Angiojet ou Rotarex vs. CDT**

L'étude rétrospective de Muli et al. compare les résultats d'interventions pour la prise en charge de patients ALI faisant intervenir la thrombectomie mécanique, utilisant Angiojet ou Rotarex, à la fibrinolyse *in situ*. Parmi 117 patients, 28 patients sont associés au groupe 1 de thrombectomie mécanique incluant 10 interventions Rotarex et 18 interventions Angiojet et 89 patients sont associés au groupe 2 de CDT.

Les auteurs définissent le succès technique comme étant le retrait de 99% du thrombus, et le succès clinique comme étant le retour à un score de Rutherford pré-morbide et l'absence d'amputation à 30 jours. Pour l'ensemble des patients du groupe 1, dont l'intervention est réalisée avec Angiojet ou Rotarex de manière indissociée et les patients du groupe 2, faisant intervenir la CDT, le taux de succès technique est de 52,1%, le taux succès clinique est de 73,5% et le taux de mortalité à 30j est de 6,8%.

Bien qu'aucun de ces taux de montre de différence significative, la faible p-value (0,056) comparant les deux groupes sur le critère du succès technique suggère une tendance à la supériorité de la technique de thrombectomie mécanique percutanée. Une analyse de régression menée sur les critères de jugement principaux (succès technique et clinique) montre que la PMT est un prédicteur significatif pour un meilleur succès technique ( $p = 0,035$ ).

De plus, une nette différence se fait voir sur la durée d'hospitalisation. En effet, la durée moyenne d'hospitalisation pour les patients du groupe 1 est de 6,0 jours, contre 12,6 jours pour les patients du groupe 2 ( $p = 0,001$ ).

Cependant, les résultats encourageants du groupe 1 doivent être contrastés au regard du nombre d'interventions dans des localisations plus complexes chez les patients du groupe 2. En effet, la proportion d'interventions dans le segment infra-poplité est supérieure dans le groupe CDT. La non-comparabilité intergroupe peut être expliquée par l'absence de randomisation et la difficulté d'utiliser la thrombectomie mécanique dans des artères de petit calibre.

Enfin, les complications présentées par les patients des 2 groupes ne montrent pas de différence significative. Elles sont d'ordre hémorragique, avec formation d'hématomes et saignements, formation de pseudo-anévrismes et embolisation distale.

#### **2.4.2.3. Étude portant sur Rotarex**

##### **Kronlage et al. (2017) (104) - Rotarex vs. CDT vs. Rotarex + CDT**

L'étude rétrospective de Kronlage et al. a pour but de comparer l'efficacité et la sécurité de la thrombectomie mécanique, la fibrinolyse *in situ* et la combinaison des deux techniques pour la prise en charge d'ischémie du membre inférieur. L'étude inclue 202 patients atteints d'ischémie aiguë et subaiguë dont les symptômes sont présents depuis 2 à 4 semaines. 146 interventions ont été réalisées avec Rotarex seul, 28 interventions sont réalisées avec la CDT seul et 28 interventions font intervenir une combinaison des 2 techniques.

Kronlage et al. montrent un taux de succès de revascularisation primaire supérieur à 98%. Une utilisation de Rotarex seul présente des perméabilités primaire ( $> 63\%$ ) et secondaire à 12 mois ( $> 85\%$ ) significativement supérieures aux 2 autres groupes, avec des p-value respectivement inférieures à 0,001 et 0,05. Ces résultats sont à nuancer au regard de la localisation de la lésion. En effet, les patients Rotarex ont subi des interventions principalement dans l'artère fémorale superficielle, avec une proportion significativement supérieure aux patients du groupe de lyse seule ( $p < 0,01$ ). Or, ces artères sont bien plus accessibles que des occlusions distales ou artères de petit calibre, facilitant la prise en charge du membre.

La survie globale à 12 mois est de 65% pour les patients atteints d'ischémie dite critique, c'est-à-dire secondaire à une condition pathologique et 96,02% pour les patients atteints d'ischémie

non-critique. Le faible taux de survie des patients du groupe critique est expliqué par un nombre supérieur de complications graves entraînant le décès des patients.

Parmi les patients non-critiques, le taux de saignements majeur est significativement supérieur en cas de traitement par lyse ( $p < 0,05$ ) et la durée d'hospitalisation des patients Rotarex seul est significativement réduite par rapport aux patients des deux autres groupes ( $p < 0,001$ ). Celle-ci est de  $1,4 \pm 0,9$  jours pour les patients Rotarex,  $4,6 \pm 3$  jours pour les patients thrombolyse et  $4,4 \pm 1,8$  jours en cas de combinaison des techniques.

Les complications présentées chez les patients traités par Rotarex incluent pseudo-anévrisme, fistule artério-veineuse et syndrome de loge.

Pour finir, bien que l'étude inclue des patients présentant des ischémies aiguës et subaiguës, la durée de présentation des symptômes ne semble pas affecter l'efficacité de la prise en charge. En effet, les deux groupes ne présentent pas de différence en termes de perméabilité et/ou survie sans amputation.

#### **2.4.2.4. Étude portant sur Indigo**

##### **Kwok et al. (2018) (105) - Indigo vs. CDT**

Cette étude rétrospective compare l'utilisation d'une technique de thrombectomie mécanique par aspiration continue en première ligne de prise en charge de patients ALI face à la technique de référence. 42 patients sont inclus dans l'étude : 15 patients bénéficient d'Indigo en première intention et 27 patients bénéficient de la CDT en première intention.

Kwok et al. définissent le succès technique par la désocclusion et l'amélioration du TIMI à un score  $\geq 2$  sans recours à une technique additionnelle. Dans l'étude, le succès technique d'Indigo utilisé seul est de 53,3% chez les patients du groupe 1 et le succès technique de la CDT est de 92,6% chez les patients du groupe 2 ( $p < 0,01$ ). Le faible taux de succès technique des patients du groupe 1 s'explique par une embolisation de vaisseaux distaux nécessitant le recours à une fibrinolyse *in situ* additionnelle.

La durée de séjour en unité de soins intensifs est significativement inférieure pour les patients du groupe Indigo. En effet, la durée est respectivement de  $22,1 \pm 29,1$ h et  $48,9 \pm 18,6$ h ( $p < 0,01$ ). La durée totale d'hospitalisation reste cependant comparable entre les groupes, sans différence significative.

De plus, à 30 jours, le nombre de complications majeures et le nombre de complications mineures en lien ou non avec la procédure ne présentent pas de différence entre les groupes.

Parmi les patients du groupe de thrombectomie par aspiration, 13,3% des patients sont décédés, sans lien avec l'intervention pour causes de pneumonies et conditions rénales préexistantes. 13,3% d'autres patients ont subi des complications classées comme mineures. Ces patients font partie du groupe d'échec de thrombectomie par aspiration continue.

Les complications relevées dans le deuxième groupe sont en lien direct avec l'intervention. On relève 1 décès (hémorragie intracrânienne), 2 complications majeures (hémorragie aigüe et ré-occlusion de stent) et 5 complications mineures. Cependant, les patients du groupe CDT présentent des ischémies plus sévères et sont donc initialement plus à risques de complications. En effet, la proportion de patients Rutherford de classe IIa est significativement supérieure dans le groupe 1 (60%) par rapport au groupe 2 (18,5%) ( $p < 0,01$ ).

#### **2.4.2.5. Études portant sur Ekos**

##### **Schernthaner et al. (2014) (106) - EKOS vs. CDT**

L'étude rétrospective de Schernthaner et al. inclut 102 patients pris en charge pour le traitement d'ischémie aigüe et subaigüe du membre inférieur. Les patients sont répartis dans 2 groupes d'intervention : 75 dans le groupe Ekos et 27 dans le groupe CDT.

Le succès technique, défini comme étant la restauration du flux sanguin jusqu'à la cheville est atteint chez l'ensemble des patients de l'étude, avec une thrombolyse complète (désocclusion  $\geq 90\%$ ) dans 72,0% des cas avec Ekos et 63,0% avec la CDT. Le taux de thrombolyse complète semble être supérieure avec Ekos mais sans différence significative.

La durée d'intervention, le volume d'agent lytique et la survie long-terme ne montrent pas non plus de différence significative.

Les patients présentent des complications hémorragiques, avec des saignements majeurs et mineurs, des embolisations distales et d'autres complications.

Le groupe CDT présente un nombre significativement plus élevé de saignements, tout type confondu, par rapport à l'autre groupe : 22,2% pour les patients CDT et 6,7% pour les patients Ekos ( $p = 0,025$ ).



### **Schrijver et al. (2015) (107) - Ekos vs. CDT**

Intitulée DUET et issue du financement du laboratoire, l'étude de Schrijver et al. est la première étude prospective contrôlée randomisée comparant l'utilisation de la thrombolyse assistée par ultrasons à la fibrinolyse *in situ*. 60 patients atteints d'ischémie aigüe et subaigüe sont inclus dans l'étude avec un début de présentation des symptômes variant de 7 à 49 jours et de score de Rutherford I et IIa. Parmi les 60 patients, 28 sont intégrés au groupe Ekos et 32 sont intégrés au groupe CDT de manière randomisée.

Les auteurs définissent la durée de fibrinolyse *in situ* nécessaire pour une restitution du flux sanguin > 95% comme critère de jugement principal. Cette durée chez les patients traités par Ekos est de  $17,7 \pm 2,0$  heures, contre  $29,5 \pm 3,2$  heures chez les patients CDT, la différence est significative ( $p = 0,009$ ). De plus, l'intervention avec Ekos requière une quantité inférieure d'agent lytique. En effet, le volume moyen d'urokinase utilisé est de  $1,8 \pm 1,0 \times 10^6$  IU avec Ekos et  $2,8 \pm 1,5 \times 10^6$  IU avec la CDT ( $p = 0,01$ ).

Le taux de succès technique des interventions est de 75% avec Ekos et 84% avec CDT, sans différence significative. 3 échecs réalisés dans le groupe ultrasons s'expliquent par l'échec de franchissement du segment artériel. Parmi eux, 2 ont été résolus par CDT et l'autre par embolectomie. Le besoin de faire progresser le cathéter à travers le thrombus représente une limite à l'utilisation de Ekos.

Un suivi des patients à 30 jours permet d'évaluer la perméabilité des vaisseaux. Celle-ci est réduite à 71% chez les patients Ekos et à 82% chez les patients CDT, sans différence significative entre les deux groupes.

Bien que non significatif, le taux de mortalité et complications est supérieur chez les patients traités par Ekos (12% vs. 7%,  $p = 0.1$ ). Cette tendance à un nombre supérieur de complications peut être expliquée par la nécessité du retrait temporaire du câble coaxial pendant le contrôle par angiographie.

Les complications hémorragiques sont importantes. Tous dispositifs confondus, le nombre de cas de saignements majeurs s'élève à 8,3% et le nombre de cas d'hémorragies intracrânienne à 3,3%. De plus, 6,7% des patients ont subi une amputation majeure.



### 2.4.3. Tableau récapitulatif des études cliniques

Tableau 11 - Récapitulatif des données de littérature

Auteurs	Groupes	Données significatives	Principales Limites	Conclusion des auteurs
Byrne et al. (2014) (99)	1)Angiojet ± CDT : 71/154 2)CDT : 83/154	Succès technique → A + CDT > CDT	- Nature rétrospective - Faible nombre de patients traités par Angiojet seul (10%), difficulté de commenter la sécurité du dispositif	- Sécurité similaire pour Angiojet ± CDT et CDT - Meilleur taux de succès technique Angiojet ± CDT par rapport à CDT seul - Angiojet est un traitement de choix utilisé seul ou en association - Place centrale de la fibrinolyse <i>in situ</i> en première et seconde intention
Gandhi et al. (2018) (100)	1)Angiojet + CDT : 54/83 2)CDT : 29/83	Aucune différence significative	- Nature rétrospective	- Efficacité et sécurité similaire pour Angiojet + CDT et CDT - L'ancienneté des symptômes rend l'occlusion réfractaire à la thrombectomie pharmacomécanique et à la thrombolyse, nécessitant une durée d'infusion plus importante
Leung et al. (2015) (101)	1)Angiojet : 147/283 2)Angiojet + CDT : 136/283	Succès technique → A > A + CDT Quantité de lytique → A < A + CDT Durée de procédure → A < A + CDT	- Reflet de données cliniques réelles avec des patients hétérogènes et non randomisés - Suivi patients variable	- Angiojet utilisé seul est plus efficace que Angiojet + CDT. La technique est supérieure en termes de taux de sauvetage, temps de reperfusion et durée de procédure - L'utilisation de Angiojet seul en première intention est envisageable, mais à éviter en cas de localisation infra-poplitée ou prise en charge de greffe de pontage
De Athayde Soares et al. (2020) (102)	1)Angiojet : 18/49 2)CDT : 31/49	Taux de mortalité peropératoire (PMR) → A < CDT	- Nature rétrospective conduite sur un petit échantillon - Groupes non comparables - Manque de données de sécurité	- Efficacité similaire en termes de taux sauvetage de membre, survie globale et perméabilité secondaire - Angiojet offre une sécurité supérieure avec un taux de mortalité plus faible - Corrélation entre un nombre élevé de rotation de Angiojet et les risques de complications
Muli Jogi et al. (2018) (103)	1)Angiojet ou Rotarex : 28/117 2)CDT : 89/117	Durée d'hospitalisation → A ou R < CDT	- Nature rétrospective - Groupes de taille inégale - Utilisation confondue de Angiojet et Rotarex	- Efficacité et sécurité similaire pour Angiojet/Rotarex et CDT - Utilisation en première intention possible de Angiojet et Rotarex qui permettent une revascularisation d'urgence et la prise en charge de patients présentant des contre-indications à la thrombolyse - La fibrinolyse <i>in situ</i> est préféré pour le traitement d'ischémie de localisation complexe

Kronlage et al. (2017) (104)	1) Rotarex : 146/202 2) CDT : 28/202 3) Rotarex + CDT : 28/202	Perméabilité primaire et secondaire → R > R + CDT et CDT Saignements majeurs → R < CDT Durée d'hospitalisation → R < R + CDT et CDT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nature rétrospective</li> <li>- Échantillons non comparables en termes de nombre et gravité de la pathologie</li> <li>- Patients à l'ischémie aigüe ou subaigüe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rotarex est plus efficace que Rotarex + CDT et CDT seul en termes de perméabilité primaire et secondaire</li> <li>- Meilleure sécurité de Rotarex avec les patients non-critiques présentant une réduction du taux de complication et durée d'hospitalisation</li> <li>- L'ancienneté d'une lésion n'a pas d'impact sur l'efficacité de Rotarex.</li> </ul>
Kwok et al. (2018) (105)	1) Indigo : 15/42 2) CDT : 27/42	Succès technique → Indigo < CDT Durée séjour SI → Indigo < CDT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nature rétrospective</li> <li>- Groupes de patients non comparables</li> <li>- Courbe d'apprentissage des praticiens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En première intention, la technique de CDT a un taux de succès technique significativement supérieur à Indigo. 46,7% des patients traités par Indigo en première intention ont nécessité le recours à une intervention de désocclusion additionnelle, faisant intervenir la CDT</li> <li>- Réduction de la durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs pour les patients traités par Indigo</li> <li>- Profil de sécurité similaire pour Indigo et CDT</li> <li>- Utilisation de la thrombectomie percutanée par aspiration en première ligne possible</li> </ul>
Scherthaner et al. (2014) (106)	1) Ekos : 75/102 2) CDT : 27/102	Saignements → Ekos < CDT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nature rétrospective</li> <li>- Pas de contrôle pour évaluer la lyse précoce, il est impossible de déterminer si Ekos permet une réduction du temps de lyse</li> <li>- Les agents lytiques ont été utilisés sans distinction. Le nombre inégal et faible de patients empêche les analyses en sous-groupes</li> <li>- Patients présentant une ischémie aigüe ou subaigüe confondus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La thrombectomie assistée par ultrasons a montré sa non-infériorité en comparaison à la fibrinolyse <i>in situ</i></li> <li>- Tendance vers une meilleure perméabilité au long-terme en faveur de Ekos</li> <li>- Réduction significative du risque de saignements avec les ultrasons</li> </ul>
Schrijver et al. (2015) (107)	1) Ekos : 28/60 2) CDT : 32/60	Durée de thrombolyse → Ekos < CDT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation d'un cathéter de taille unique (10cm) pour la CDT</li> <li>- La taille de l'échantillon ne permet pas de mettre en évidence une différence significative en termes de saignements majeurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction significative de la durée de traitement et du volume d'agent lytique avec Ekos</li> <li>- Les complications hémorragiques restent importantes dans les deux groupes, avec une perméabilité à 30 jours modérée</li> </ul>

#### 2.4.4. Revue systématique et méta-analyse

La revue de littérature a permis d'identifier une revue systématique avec méta-analyse. Veenstra et al. (2019) proposent une comparaison de la fibrinolyse *in situ* aux techniques de revascularisation en évaluant les techniques de revascularisation chirurgicale, endovasculaire et pharmacomécanique et les différents agents lytiques disponibles (98). Les études sont comparées en termes d'efficacité et de sécurité, avec le taux de sauvetage des membres sélectionné comme critère de jugement principal et les événements vasculaires majeurs (MVE) comme critère secondaire. Ceux-ci sont définis comme l'apparition d'hémorragie majeure requérant transfusion sanguine, chirurgie ou intervention endovasculaire ou d'accident vasculaire cérébral hémorragique.

La revue inclut des études randomisées contrôlées, des études prospectives non randomisées et des études rétrospectives. Afin de limiter le risque de biais présent dans les études, une évaluation de la méthodologie est réalisée en suivant l'échelle GRADE (*Grading of recommendations assessment, development, and evaluation process*) (95,96) pour les essais contrôlés randomisés (RCT) et l'échelle MINOR (*Methodological index for non-randomized studies*) (97) pour les études non randomisées. Un score GRADE > 3 ou MINOR > 11 est nécessaire pour inclusion. De plus, les études sans groupe contrôle ou groupe comparable ont été exclues. *In fine*, un total de 25 études remplissent les critères de sélection parmi lesquelles 6 concernant les dispositifs de thrombectomie mécanique percutanée, dont 2 concernant la thrombolyse assistée par ultrasons, 3 études portant sur la thrombectomie pharmacomécanique et 1 étude relative à la thrombectomie utilisant un dispositif rotatif.

Pour conclure, les auteurs ne recommandent pas l'utilisation des ultrasons et de la thrombectomie mécanique percutanée comme traitement primaire ou traitement adjuvant. Les données actuelles de la littérature sont trop faibles pour supporter l'utilisation de l'une ou l'autre des techniques. En effet, le faible nombre d'études contrôlées randomisées est l'une des limites principales de l'étude et l'utilisation d'études non randomisées et prospectives introduit des potentiels biais de confusion ou de notification. De plus, les méta-analyses n'ont pas pu être effectuées sur tous les types de dispositifs en raison du nombre limité d'études disponibles et de l'hétérogénéité des données disponibles.

Tableau 12 - Synthèse des résultats de l'étude de Veenstra et al. (2019) (98)

Comparatif	Types d'études	Résultats
Ekos vs. CDT (rtPA)	1 RCT 1 Rétrospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de sauvetage des membres comparables</li> <li>- Réduction du temps de lyse et quantité inférieure d'agent lytique nécessaire avec Ekos</li> </ul>
Angiojet vs. CDT (rtPA)	1 RCT 1 Prospective non randomisée 1 Rétrospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de sauvetage à 6 mois significativement supérieur avec Angiojet</li> <li>- Taux d'évènements vasculaires majeurs similaires</li> </ul>
Rotarex vs. CDT (rtPA)	1 Rétrospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de sauvetage des membres similaires</li> <li>- Taux d'évènement vasculaires majeurs significativement inférieur avec Rotarex</li> <li>- Risque de perforation des vaisseaux de petit calibre et risque de migration de thrombus lors du traitement des artères de gros calibre</li> <li>- Utilisation de Rotarex à limiter à l'artère fémorale superficielle et artère poplitée suivant la taille des cathéters disponibles</li> </ul>

#### 2.4.5. Recommandations des sociétés savantes

Des recommandations ont été émises par des sociétés savantes européennes et américaines, elles ont pour but de promouvoir un haut niveau de soin basé sur les faits et une meilleure prise en charge des patients.

Selon l'AHA et l'ESVS, les techniques de thrombectomie mécanique peuvent être envisagées pour la prise en charge de patients atteints d'ischémie artérielle périphérique aiguë. En revanche, l'utilisation des techniques par ultrasons n'est pas recommandée. (17,36)

Tableau 13 - Synthèse des recommandations de sociétés savantes (17,36)

Source	Niveau de recommandation	Niveau d'évidence	Recommandation
AHA (2016) (17)	IIa – Modéré Bénéfice >> Risque	B-NR – Non randomisé	Pour les patients atteints d'ALI de score I à IIb, la thrombectomie mécanique percutanée peut être utile comme traitement adjuvant à la thrombolyse.
	IIb – Faible Bénéfice ≥ Risque	C-LD – Données limitées	L'efficacité de la thrombolyse assistée par ultrasons pour les patients ALI de score I à IIb est inconnue.
ESVS (2019) (108)	IIa - poids de la preuve en faveur de l'utilité/efficacité	C - Consensus d'opinion d'experts et/ou petites études, études rétrospectives et registres	Pour les patients souffrants d'ischémie aigüe des membres, l'aspiration et la thrombectomie mécanique doivent être envisagées.

#### 2.4.6. État des lieux des études en cours

Une recherche des essais cliniques en cours a été conduite sur les sites [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) et [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu). Aucune étude répondant aux critères d'inclusion de la présente revue de littérature n'a pu être identifiée.

En Septembre 2019, un protocole Cochrane portant sur les dispositifs de thrombectomie percutanée pour la prise en charge primaire des patients atteints d'ischémie artérielle périphérique aigüe a été publié. La méthode de la revue est synthétisée dans le tableau 14. (109)

Tableau 14 - Synthèse du protocole Cochrane de Araujo et al. (2019) (109)

<b>Référence</b>		Araujo et al. (2019) – Percutaneous thrombectomy for initial management of acute limb ischemia
<b>Objectifs</b>		Évaluer l'efficacité et la sécurité des dispositifs de thrombectomie percutanée
<b>Critères d'inclusion</b>	<b>Type d'études</b>	Inclusion des essais cliniques contrôlés randomisés et essais quasi-randomisés portant sur la prise en charge de ALI par thrombectomie percutanée
	<b>Participants</b>	Population adulte atteinte d'ischémie artérielle périphérique aiguë et subaiguë datant de 21 jours au plus
	<b>Interventions</b>	Étude des techniques mécaniques (par aspiration, rhéolytique, rotative, assistée par ultrasons) et pharmacomécanique en comparaison à : <ul style="list-style-type: none"> <li>- La chirurgie ouverte</li> <li>- Un autre dispositif de thrombectomie percutanée, la fibrinolyse <i>in situ</i> ou aucun traitement</li> </ul>
<b>Critères de jugement principaux</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perméabilité primaire : perméabilité des vaisseaux à 6 mois et 12 mois après l'intervention</li> <li>- Taux d'amputation : nombre de patients subissant une amputation majeure 12 et 24 mois après l'intervention</li> <li>- Saignement majeur : provoquant une chute du taux d'hémoglobine <math>\geq 3</math> g/dL, nécessitant une transfusion, une intervention chirurgicale pour le contrôle, ou nécessitant l'administration de médicaments vasoactifs par voie intraveineuse ; tamponnade cardiaque ; hémorragie intracrânienne ; saignement intraoculaire compromettant la vision ; ou saignement mortel.</li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Succès clinique : amélioration d'au moins une catégorie dans la classification de Rutherford pour l'ischémie artérielle périphérique aiguë, ou une élévation de l'index cheville-bras d'au moins 0,2, à 6 et 12 mois après la procédure</li> <li>- Perméabilité secondaire : perméabilité du vaisseau après des interventions secondaires à 6 et 12 mois après l'intervention primaire</li> <li>- Effets indésirables : embolie à de nouveaux territoires vasculaires, dissection du vaisseau</li> </ul>

## 2.5. Discussion

La revue de littérature permet l'identification et l'analyse des travaux évaluant l'efficacité et la sécurité des dispositifs de thrombectomie percutanée en comparaison à la fibrinolyse *in situ*.

Les critères d'efficacité incluent notamment le succès technique de l'intervention, le taux de mortalité peropératoire, le taux d'amputation ou de sauvetage du membre, la perméabilité primaire et secondaire, etc. Les critères de sécurité sont principalement les complications inhérentes à l'intervention. De plus, l'intérêt des dispositifs est jugé par rapport à l'amélioration apportée dans la prise en charge, en incluant la réduction de la quantité de médicaments thrombolytiques utilisés, de la durée d'intervention ou de la durée d'hospitalisation.

En termes d'efficacité, les dispositifs de thrombectomie percutanée Angiojet et Indigo sont inférieurs à la CDT pour les auteurs De Athayade Soares et al. (102) et Kwok et al. (105) qui montrent respectivement un taux de mortalité supérieur avec Angiojet face à la fibrinolyse *in situ* et un succès technique inférieur pour Indigo qui semble ne pas être suffisant seul pour la désocclusion du membre. En revanche, le succès technique est supérieur dans les études des auteurs Byrne et al. (99), qui comparent Angiojet ± CDT à la CDT, et Leung et al. (101) qui comparent Angiojet seul à la combinaison de la CDT et Angiojet. De plus, Kronlage et al. (104) montrent une perméabilité primaire et secondaire supérieure pour le dispositif rotatif Rotarex en comparaison à la fibrinolyse *in situ* et une combinaison de Rotarex et fibrinolyse *in situ*. Les autres auteurs jugent les dispositifs de thrombectomie percutanée mis à l'étude d'une efficacité similaire à la fibrinolyse *in situ*.

Une première limite de cette revue de littérature apparaît ici. En effet, les études sont difficilement comparables en termes d'efficacité et de sécurité, les critères de jugement sélectionnés étant variables. En effet, prenons le critère de succès technique, celui-ci est défini dans certaines études comme la désocclusion quasi complète des vaisseaux, tandis que pour d'autres, le succès est atteint avec la désocclusion et pas plus de 30% de sténose résiduelle (102).

Bien que les études ne fassent pas consensus d'une efficacité supérieure en faveur des nouveaux dispositifs, ceux-ci semblent présenter des avantages non négligeables. Leung et al. (101) rapportent une réduction de la quantité d'agent lytique utilisé et une réduction de la durée de procédure pour Angiojet utilisé seul. Cette diminution du temps est également constatée par

Schrijver et al. (107) pour le dispositif Ekos. Muli et al. (103) et Kronlage et al. (104) montrent une réduction de la durée d'hospitalisation pour Angiojet et Rotarex, et Kwok et al. (105) montrent une réduction de la durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs avec Indigo.

De plus, on sait que la fibrinolyse *in situ* a un taux de complication hémorragique majeur autour de 5% avec des risques de saignements intracrâniens importants. Les patients doivent ainsi être surveillés de près dans une unité dédiée à la prise en charge vasculaire. Une réduction de la quantité ou la non-utilisation d'agent lytique permet en théorie la réduction des complications hémorragiques et une consommation moindre de soins. En termes de sécurité, une réduction significative des saignements est constatée par Kronlage et al. (104) et Scherthaner et al. (106) pour les dispositifs Rotarex et Ekos. Les autres articles inclus dans l'étude ne relèvent pas de différence significative et de supériorité en faveur d'un type d'intervention. Cependant, bien que le risque hémorragique soit réduit, les patients présentent des complications d'un nouveau type. En effet la thrombectomie mécanique peut être responsable de la perforation de vaisseaux, d'hémolyse et/ou d'atteintes rénales.

Les recommandations de l'AHA (17) et de l'ESVS (36) sont en faveur de l'utilisation de la thrombectomie mécanique et par aspiration mais ne se prononce pas quant à l'intérêt de la thrombolyse assistée par ultrasons. La revue systématique incluse (98) est moins optimiste sur l'intérêt des dispositifs. Elle n'affirme pas d'avantage réel à leur utilisation avec pour cause l'absence de consensus et le manque de données cliniques.

La revue de littérature ne permet pas de conclure d'une manière certaine d'un avantage des dispositifs de thrombectomie percutanée face aux thérapies actuelles. Le niveau de preuve des études disponible représente une principale limite à l'interprétation. En effet, en raison du faible nombre d'études randomisées contrôlées ou prospective, les études rétrospectives ont été incluses dans la revue. Or, celle-ci présentent de nombreux biais de confusion et de notification. L'inclusion des patients dans l'un ou l'autre des groupes interventionnels des études résulte du choix du chirurgien selon le patient et des habitudes du praticien. Les interventions ont donc lieu sur un terrain pathologique favorable. L'absence de randomisation est responsable de groupes de patients hétérogènes, avec en général une utilisation de fibrinolyse *in situ* dans les cas les plus complexes en termes de stade de l'ischémie ou de localisation de l'occlusion.

Les dispositifs de thrombectomie percutanée peuvent être utilisés pour la prise en charge d'autres pathologies. Les systèmes Angiojet, Indigo et Ekos sont indiqués dans le traitement



des vaisseaux artériels et veineux périphériques et Aspirex, dispositif basé sur la même technologie que Rotarex, est destiné au traitement des veines. Au niveau veineux périphérique, ces technologies peuvent être utilisées pour traiter des patients atteints de thrombose veineuse profonde. Cependant, leur intérêt dans cette indication n'est pas encore démontré. En revanche, au niveau du système nerveux, les dispositifs de thrombectomie percutanée sont utilisés dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral. C'est notamment le cas du dispositif Penumbra dont dérive Indigo. Depuis l'année 2017, Penumbra est pris en charge par l'assurance maladie au titre V pour le traitement de patients en phase aigüe d'AVC.

A l'occasion de l'évaluation du dispositif Penumbra en comparaison au stent retriever, la CNEDiMTS (110) émet un avis favorable à la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique en phase aigüe dans un délai de 6h avec l'utilisation de la thromboaspiration en association avec la thrombolyse intraveineuse ou en technique de recours après l'échec d'un traitement par thrombolyse intraveineuse ou seul en cas de contre-indication à l'utilisation de la thrombolyse IV. L'avis prend en compte 12 études, dont 2 études contrôlées randomisées multicentriques utilisant Penumbra seul, 6 études prospectives et 4 études rétrospectives permettant de conclure sur un service attendu suffisant pour son intérêt thérapeutique et intérêt de santé publique compte tenu de la gravité des risques liés à l'AVC.

Les données disponibles supportant l'utilisation de la thromboaspiration continue pour la prise en charge de l'AVC sont bien supérieures en nombre et en qualité par rapport aux données relatives à l'utilisation de la thromboaspiration et autres thrombectomie percutanée dans la prise en charge de l'ischémie artérielle périphérique aigüe. Bien que les taux de mortalité des deux pathologies sont similaires (autour de 15%), les séquelles de l'AVC sont présentes chez 75% des patients (111). De plus, l'incidence de l'AVC est dix fois plus importante que l'incidence de ALI, avec 140 000 AVC par an, dont 80% ischémiques.

## **2.6. Conclusion**

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure d'un réel avantage des dispositifs de thrombectomie percutanée. Les dispositifs ne sont pas inférieurs à la fibrinolyse *in situ*, technique de référence, en termes d'efficacité et de sécurité. Les dispositifs complètent l'arsenal thérapeutique en proposant une alternative à la CDT qui présente certaines limites, dont une prise en charge lourde et des effets indésirables importants. Les recommandations actuelles semblent en faveur d'une utilisation modérée des dispositifs.

### **3. Évaluation de l'impact économique en France**

#### **3.1. Généralités**

Les groupes homogènes de malades (GHM) constituent un système de classifications médico-économique des hospitalisations MCO en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (112). A l'issue de l'hospitalisation d'un patient, les informations sur le patient sont recueillies et rassemblées dans le résumé de sortie standardisé (RSS). Un enregistrement uniforme des informations relatives à la prise en charge permet de coder chaque séjour hospitalier dans un GHM. Le GHM est un résumé du profil de consommation des ressources hospitalières pour une typologie de malades similaires en termes de caractéristiques de diagnostic, caractéristiques des actes, complications et comorbidités associées et mode de sortie du séjour.

Le groupe homogène de soins (GHS) est le pendant tarifaire du GHM. A chaque GHM correspond un GHS que les établissements de soins MCO sont en droit de facturer en remboursement des prestations hospitalières fournies lors du séjour du patient. Pour résumer, le GHM correspond aux dépenses de l'hôpital tandis que le GHS correspond aux dépenses de l'assurance maladie ou recettes perçues par l'hôpital.

Des nomenclatures sont utilisées pour le codage des informations médicales. Pour les diagnostics, on utilise la 10<sup>ième</sup> révision de la classification internationale des maladies (CIM-10) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la classification commune des actes médicaux (CCAM) de l'assurance maladie pour le codage des actes. (113)

La CCAM est constituée d'un ensemble de libellés décrivant les activités des professionnels de santé. L'objectif de cette classification est de permettre le recueil de la production des professionnels de santé. Un libellé CCAM est descriptif d'un acte et peut être complété par des gestes complémentaires ou des modificateurs. Ils sont repérés par un code alphanumérique, facilitant leur enregistrement, stockage, analyse, comparaison ou suivi.

##### **3.1.1. Montant des GHM**

Chaque année, l'Agence technique de l'information sur les coûts (ATIH) réalise l'étude nationale des coûts (ENC) auprès des établissements de santé publics et privés. Cette étude a pour objectifs le calcul des coûts de prise en charge de l'hospitalisation suite à un séjour MCO et la production d'un référentiel national de coût. Le référentiel 2019 est établi à partir des

données de l'année 2017 d'établissements volontaires et comptabilise un nombre de 3 085 423 séjours (114).

Le référentiel est présenté selon la classification des GHM sous la forme d'échelle de coûts. Le coût complet est présenté hors coût de structure et composé de 5 grands postes de dépenses (112):

- Charges directement affectables au séjour (CD) ;
- Dépenses des activités cliniques, surveillance continue (SC), soins intensifs (SI), de réanimation (REA) ;
- Dépenses de logistique et de gestion générale (LGG) ;
- Dépenses de logistique médicale (LM) ;
- Dépenses des plateaux médicotechniques (MT).

*Tableau 15 - Dépenses de GHM (112)*

Compte de dépenses	Dépenses incluses
Charges Directes	Charges affectables directement aux séjours et charges résiduelles, incluant : spécialités pharmaceutiques facturables en sus, spécialités pharmaceutiques non facturables en sus, produits sanguins labiles, dispositifs médicaux implantables facturables en sus et DMI non facturables en sus, autres consommables, médicaments sous ATU, sous-traitance, honoraires.
Dépenses des activités cliniques + SI + SC + REA	Dépenses de personnel médical, personnel soignant, personnel autre, entretien et maintenance et amortissement et location des biens à caractères médicaux affectés directement aux sections cliniques consommatrices, autres dépenses.
Dépenses de logistique et de gestion générale	Blanchisserie, restauration, accueil et gestion des malades, services administratifs, brancardage et transport des patients, systèmes d'information, entretien et maintenance des biens à caractère non médicaux, services hôteliers, transport motorisé des patients.
Dépenses de logistique médicale	Pharmacie, stérilisation, génie biomédical, hygiène hospitalière et vigilance, autres sections de logistique médicale.
Dépenses des plateaux médicotechniques	Pour chaque plateau médicotechnique : anesthésie, blocs opératoires, explorations fonctionnelles, imagerie interventionnelle, etc. Ce sont des dépenses de personnel médical, personnel soignant, personnel autre, entretien et maintenance et amortissement et location des biens à caractères médicaux qui sont affectés de manière directe aux sections consommatrices des plateaux médicotechniques, autres dépenses.

### 3.2. Objectif

Le but de cette analyse est d'évaluer l'impact économique de l'utilisation des dispositifs innovants de thrombectomie percutanée par rapport à la fibrinolyse *in situ*, en l'absence de prise en charge spécifique de type inscription sur la LPPR.

### 3.3. Matériel et Méthodes

#### 3.3.1. Sélection des codes CCAM

Les nouveaux dispositifs médicaux de thrombectomie percutanée sont destinés à traiter des patients atteints d'ischémie artérielle périphérique aiguë de score de Rutherford I à IIb. Ces techniques viennent se positionner en substitution ou en complément des techniques endovasculaires utilisées, notamment la fibrinolyse *in situ*, technique de référence.

Les dispositifs qui font l'objet de ce travail ne possèdent pas d'acte CCAM dédié. Ainsi, pour la suite de l'évaluation des coûts, nous utiliserons les codes CCAM de la fibrinolyse *in situ* comme référence, en supposant un codage similaire pour les différentes techniques.

Les codes CCAM pour les actes de fibrinolyse *in situ* ont été identifiés et récapitulés dans le tableau 16.

Tableau 16 - Codes CCAM pertinents (113)

Code CCAM	Intitulé CCAM
ECNF001	Fibrinolyse <i>in situ</i> suprasélective d'une artère ou d'un pontage artériel du membre supérieur, par voie artérielle transcutanée
ECNF002	Fibrinolyse <i>in situ</i> sélective ou hypersélective d'une artère ou d'un pontage artériel du membre supérieur, par voie artérielle transcutanée
EENF001	Fibrinolyse <i>in situ</i> suprasélective d'une artère ou d'un pontage artériel du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée
EENF002	Fibrinolyse <i>in situ</i> sélective ou hypersélective d'une artère ou d'un pontage artériel du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée

#### 3.3.2. Sélection des GHM

Le site [aideaucodage.fr](http://aideaucodage.fr) associe un code CCAM à une liste de 20 GHM associés selon les statistiques du PMSI (115).

Les GHM jugés pertinents et associés aux codes CCAM ECJF001, EEJF001, ECNF001, ECNF002, EENF001 et EENF002 sont :

- 05C111 – Autres interventions de chirurgie vasculaire, niveau 1
- 05C112 – Autres interventions de chirurgie vasculaire, niveau 2
- 05C113 – Autres interventions de chirurgie vasculaire, niveau 3
- 05C114 – Autres interventions de chirurgie vasculaire, niveau 4
- 05K251 – Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 1
- 05K252 – Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 2
- 05K253 – Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
- 05K254 – Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 4

Inversement, les codes CCAM associés aux 4 niveaux des racines de GHM 05C11 – Autres interventions de chirurgie vasculaire et 05K25 – Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire ont été rassemblés dans les tableaux 17 et 18 après suppression des doublons (115).

*Tableau 17 - Codes CCAM associés au GHM 05C11 – Autres interventions de chirurgie vasculaire (115)*

Code CCAM	Intitulé CCAM
AJFA001	Sympathectomie lombale, par laparotomie
ECFA002	Thrombectomie d'une artère du membre supérieur, par abord direct
EECA005	Pontage d'une artère du pied, par abord direct
EEFA001	Thromboendartériectomie de l'artère fémorale et/ou de ses branches, par abord direct
EEFA002	Thrombectomie d'artère du membre inférieur, par abord poplité
EEFA003	Thromboendartériectomie de l'artère poplitée, par abord direct
EEFA004	Thrombectomie d'artère du membre inférieur, par abord inguinofémoral
EEGA001	Ablation d'une prothèse artérielle du membre inférieur sans revascularisation, par abord direct
EEGA002	Ablation d'une prothèse artérielle du membre inférieur avec revascularisation, par abord direct
EEKA001	Remplacement ou mise à plat d'une artère du membre inférieur, par abord direct
EMQH001	Scanographie des vaisseaux des membres inférieurs [Angioscanner des membres inférieurs]
ENFA001	Thrombectomie de pontage artériel d'un membre avec réfection d'anastomose sans prolongement du pontage, par abord direct
ENFA004	Thrombectomie de pontage artériel d'un membre avec réfection d'anastomose et prolongement du pontage, par abord direct
ENFA006	Thrombectomie de pontage artériel d'un membre sans réfection d'anastomose, par abord direct
EZQH004	Angiographie peropératoire
NZFA002	Amputation transtibiale
NZFA007	Amputation transfémorale
YYYY013	Supplément pour prélèvement peropératoire d'autogreffe veineuse saphène
YYYY300	Supplément pour imagerie pour acte de radiologie interventionnelle, réalisée au bloc opératoire

*Tableau 18 - Codes CCAM associés au GHM 05K25 – Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire (115)*

Code CCAM	Intitulé CCAM
DFAF004	Dilatation intraluminale de plusieurs branches de l'artère pulmonaire sans pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée
DHSF001	Oblitération partielle temporaire de la veine cave inférieure, par voie veineuse transcutanée
ECAF002	Dilatation intraluminale d'une artère du membre supérieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EDAF002	Dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EDAF007	Dilatation intraluminale sélective ou hypersélective de l'artère rénale sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EDQM001	Échographie-doppler des artères iliaques et des artères des membres inférieurs
EDSF005	Embolisation sélective ou hypersélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée
EEAF001	Dilatation intraluminale de plusieurs artères du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF003	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEAF005	Dilatation intraluminale d'une artère du membre inférieur avec dilatation intraluminale de l'artère iliaque commune et/ou de l'artère iliaque externe homolatérale sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEJF001	Thromboaspiration d'artère ou de pontage artériel du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée
<b>EENF002</b>	<b>Fibrinolyse in situ sélective ou hypersélective d'une artère ou d'un pontage artériel du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée</b>
EEPF002	Recanalisation d'une artère du membre inférieur sans pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
EEQH002	Artériographie sélective ou hypersélective du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée
EEQH005	Artériographie globale du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée
EEQH006	Artériographie unilatérale du membre inférieur, par injection intraartérielle fémorale transcutanée
EMQH001	Scanographie des vaisseaux des membres inférieurs [Angioscanner des membres inférieurs]
YYYY180	Imagerie pour acte de radiologie interventionnelle ou de cardiologie interventionnelle niveau 8, réalisée en salle d'imagerie
YYYY200	Imagerie pour acte de radiologie interventionnelle ou de cardiologie interventionnelle niveau 11, réalisée en salle d'imagerie
YYYY300	Supplément pour imagerie pour acte de radiologie interventionnelle, réalisée au bloc opératoire

### 3.3.3. Sélection des GHS

A chaque GHM correspond 1 GHS et chaque GHS est associé à un tarif en euros. Le tableau 19 montre les équivalences entre les GHM sélectionnés et les GHS correspondants.

*Tableau 19 - Tableau d'équivalence GHM et GHS (116)*

GHS	GHM	Libellé GHM
1466	05C111	Autres interventions de chirurgie vasculaire, niveau 1
1467	05C112	Autres interventions de chirurgie vasculaire, niveau 2
1468	05C113	Autres interventions de chirurgie vasculaire, niveau 3
1469	05C114	Autres interventions de chirurgie vasculaire, niveau 4
1844	05K251	Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 1
1845	05K252	Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 2
1846	05K253	Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
1847	05K254	Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 4

### 3.3.4. Méthodologie de traitement des données

La méthodologie d'analyse de l'impact économique a été inspirée de travaux publiés (117). D'une manière similaire, l'impact de l'utilisation des dispositifs innovants de thrombectomie percutanée est analysé en regard des dépenses actuelles en charge directe de la catégorie « autres consommables » :

- CD autres consommables de l'ENC en vigueur ;
- montant moyen du GHM associé au séjour ;
- tarif GHS associé ;
- dépenses engagées par l'établissement ;
- poids % de la CD autres consommables par rapport au GHM ;
- poids % de la CD autres consommables par rapport aux GHS ;
- surcoût estimé.



### 3.4. Résultats

#### 3.4.1. Analyse des coûts complets de GHM

Les coûts complets du GHM 2019 représentent les coûts engagés pour un groupe homogène de malade de l'échantillon ENC 2017 (114).

Les racines de GHM 05C11 – Autres interventions de chirurgie vasculaire et 05K25 – Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans présentent des profils de dépenses similaires tous niveaux confondus. En effet, les charges directes représentent le premier poste de dépense en avoisinant les 30% du coût du GHM. Elles sont suivies des dépenses cliniques, surveillance continue, soins intensifs et réanimation et des dépenses médicotechniques, respectivement de 29% et 23% pour la racine de GHM 05C11 et de 27% et 24% pour la racine de GHM 05K25. Ensembles, ces 3 postes de dépenses représentent 82% du montant du GHM pour les deux racines.

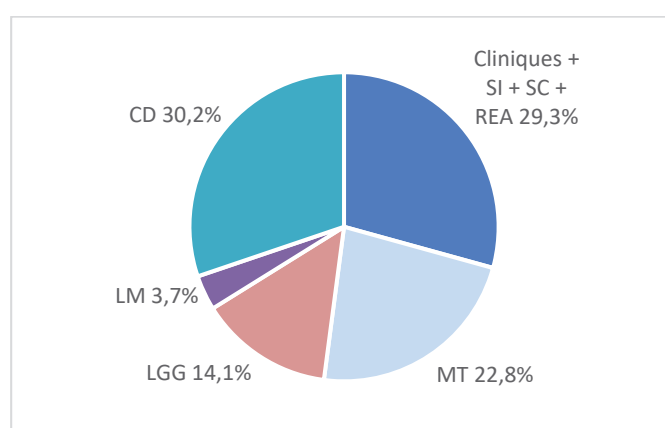


Figure 17 - Part des dépenses sur le coût complet pour la racine de GHM 05C11 – Autres interventions de chirurgie vasculaire, âge supérieur à 17 ans (114)

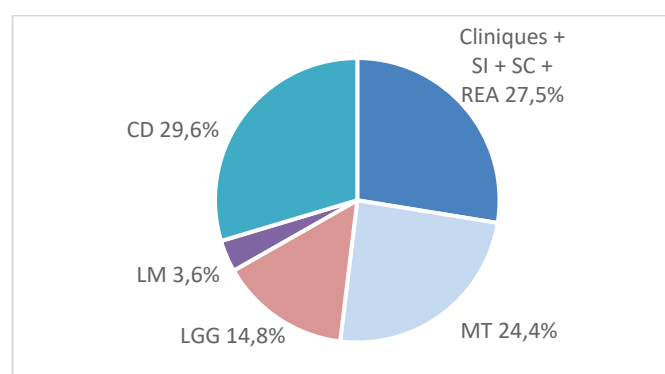


Figure 18 - Part des dépenses sur le coût complet pour la racine de GHM 05K25 – Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans (114)

Pour la racine 05C11, le montant GHM varie entre 6264€ pour le niveau 1 et 23520€ pour le niveau 4. Pour la racine 05K25, le montant GHM varie entre 3716€ au niveau 1 et 18788€ au niveau 4. Le montant GHM augmente avec le niveau de gravité des cas présentés, les patients inclus étant plus demandeurs en soins. En effet, on peut voir qu'avec l'escalade du niveau de gravité, le poste des dépenses cliniques, surveillance continue, soins intensifs et réanimation occupe une part plus importante du montant GHM. Dans la racine 05C11, ces dépenses occupent 21% du montant du GHM au niveau 1 et 40% du GHM au niveau 4. Dans la racine 05K25, elles passent de 17% au niveau 1 à 43% au niveau 4. (tableau 20)

Tableau 20 - Détails des postes de dépenses par GHM (114)

GHM V2019	Nb Séjours ENC 2017	Montant GHM	TOTAL Dépenses clinique + SI + SC + REA	% clinique + SI + SC + REA /GHM	TOTAL Dépenses MT	% MT/GH M	TOTAL Dépenses LGG	% LGG/GH M	TOTAL Dépenses LM	% LM/GH M	TOTAL CD y compris honoraires	% CD /GHM
05C111	524	6264	1330	21%	1734	28%	706	11%	266	4%	2227	36%
05C112	485	8584	2016	23%	2051	24%	1067	12%	320	4%	3129	36%
05C113	292	11120	3597	32%	2503	23%	1843	17%	412	4%	2765	25%
05C114	199	23520	9326	40%	4149	18%	3798	16%	706	3%	5540	24%
05K251	1377	3716	585	16%	1237	33%	325	9%	186	5%	1383	37%
05K252	371	6053	1526	25%	1438	24%	953	16%	193	3%	1945	32%
05K253	479	9008	3127	35%	1678	19%	1890	21%	247	3%	2066	23%
05K254	164	18788	8041	43%	2874	15%	3144	17%	458	2%	4272	23%

Tableau 21 - Charges directes par GHM (114,118)

GHM V2019	Montant GHM	CD Autres consommables	Poids CD AD/GHM	CD Spé Pharmaceutiques	Poids CD SP/GHM	TOTAL Dépenses CD	Poids CD total/GHM	Tarif GHS en €	Poids CD AC / GHS	Poids CD SP / GHS	Poids CD Total / GHS
05C111	6264	771	12%	108	2%	2227	36%	4570,09	17%	2%	49%
05C112	8584	965	11%	156	2%	3129	36%	6746,29	14%	2%	46%
05C113	11120	1126	10%	238	2%	2765	25%	9791,39	12%	2%	28%
05C114	23520	2055	9%	879	4%	5540	24%	17324,29	12%	5%	32%
05K251	3716	802	22%	77	2%	1383	37%	2520,12	32%	3%	55%
05K252	6053	1023	17%	199	3%	1945	32%	4693,86	22%	4%	41%
05K253	9008	1189	13%	321	4%	2066	23%	7834,75	15%	4%	26%
05K254	18788	1742	9%	1115	6%	4272	23%	11700,71	15%	10%	37%

### 3.4.2. Analyse des charges directes

Les charges directes des racines de GHM 05C11 et 05K25 sont importantes (114). Elles représentent respectivement 36 à 24% et 37 à 23% du montant GHM et 49 à 32% et 55 à 37% du GHS. Le poids de la charge directe évolue de manière inverse à l'évolution du niveau du GHM, avec une évolution des frais de charges directes plus faible que l'évolution des dépenses clinique, SC, SI et REA.

Dans les charges directes, le coût du cathéter utilisé dans la fibrinolyse *in situ* est intégré aux dépenses autres consommables. La part actuelle dans les montants GHM et GHS est faible (114,118). Pour la racine 05C11, le poids des autres consommables varie de 12 à 9% du GHM et 17 à 12% du GHS suivant le niveau. Pour la racine 05K25, le poids varie de 22 à 9% du GHM et 32% à 15% du GHS.

Aux Hospices civils de Lyon, le coût individuel d'un cathéter utilisé pour la fibrinolyse est de 13,50€ TTC. Ainsi, le dispositif médical ne représente qu'une faible partie de la charge directe autres consommables, qui comprend l'ensemble des charges en dispositifs médicaux, hors dispositifs médicaux implantables. Cette somme représente entre 0,06% et 1,7% de la CD autres consommables, suivant que le niveau du patient.

Pour les dispositifs innovants de thrombectomie percutanée, le prix pour une intervention est estimé entre 1800€ et 5000€ selon le dispositif (89,90,119,120). Ce prix tient compte des consommables vendus par les sociétés pour la réalisation d'une désocclusion et exclut le coût de la machine associée qui peut être vendue ou louée aux établissements de santé.

L'écart tarifaire entre la fibrinolyse *in situ* et les dispositifs à l'étude est grand, avec un coût de consommables 130 à 370 fois supérieur.

DM	Laboratoire	Coût estimé des consommables pour 1 intervention
Angiojet	Boston Scientific	1800€
Rotarex	Straub Medical	2100€
EkoSonic	Boston Scientific	3000€
Indigo	Penumbra	2000€ - 5000€ (selon le type de cathéter)

Figure 19 - Tarifs estimés des dispositifs médicaux innovants pour une intervention (89,90,119,120)

Lors de la fibrinolyse *in situ*, on perfuse une certaine quantité d'agent lytique pour permettre la désocclusion des vaisseaux. Le coût des produits pharmaceutiques est enregistré dans les dépenses de charges directes spécialités pharmaceutiques. Ces dépenses sont faibles et représentent 2 à 6% du montant des GHM et 2 à 10% du montant des GHS.

Ces dépenses seraient amoindries par l'utilisation seule de la thrombectomie percutanée. En effet, la thrombectomie mécanique ne nécessite pas d'agent lytique. De plus, la thrombolyse assistée par ultrasons et la thrombectomie pharmacomécanique nécessitent des quantités réduites.

### 3.5. Discussion

Globalement, la charge directe de la thrombectomie percutanée est supérieure avec une forte augmentation des charges autres consommables avec le coût de cathéters, non compensée par la réduction des charges directes spécialités pharmaceutiques. Cependant, les coûts ne se limitent pas aux dépenses en charges directes. Les avantages théoriques des dispositifs et la pratique clinique suggèrent la réduction des autres postes de dépenses. En effet, les dispositifs de thrombectomie percutanée requièrent une utilisation d'agent lytique moindre ou nulle. Cette réduction est directement responsable de la baisse des charges directes pour le compte des spécialités pharmaceutiques et indirectement responsable de la baisse des dépenses cliniques, surveillance continue, de soins intensifs et de réanimation. En effet, la réduction d'agent lytique permet de réduire la survenue d'effets indésirables de type saignements majeurs qui nécessitent une surveillance poussée du patient.

De plus, les dispositifs à l'étude offrent également une durée d'intervention plus courte. Alors qu'un patient traité par CDT se voit infuser un agent lytique pendant 12 à 48h, le protocole de thrombectomie mécanique nécessite une dizaine de minutes pour la désocclusion et jusqu'à 8h pour Ekos. La réduction de la durée d'intervention permettrait une baisse des dépenses médicotéchniques.

Des études ont montré que la fibrinolyse *in situ* représente le mode de prise en charge le plus coûteux de l'ischémie artérielle périphérique aiguë. En 2016, Vaidya et al. (121) publient une étude coût-efficacité rétrospective comparant les alternatives de prise en charge de ALI. Les auteurs montrent que la CDT est le mode de prise en charge le plus coûteux, avec un coût moyen de \$30 675, suivi des techniques hybrides associant technique endovasculaire et chirurgie ouverte (\$21 278) puis des techniques endovasculaires (\$20 620). Enfin, la chirurgie ouverte est le mode d'intervention le moins coûteux avec un coût moyen de \$17 163. Il est intéressant

de relever la différence significative de coûts liés à la prise en charge en unité de soins intensifs, avec un montant près de 2 fois supérieur pour le groupe CDT en comparaison au groupe endovasculaire et hybride et 2,3 fois supérieur par rapport au groupe de chirurgie ouverte. De même, le coût de matériel des techniques endovasculaire est significativement supérieur au coût de matériel des autres groupes. En tenant compte de l'efficacité, les techniques endovasculaires présentent le meilleur ratio, avec un rapport coût-efficacité différentiel de \$4 609 par an. Ce groupe inclut des patients traités par artériectomie, angioplastie par ballonnet, thrombectomie par Angiojet, stent utilisés seuls ou en combinaison. L'étude est un reflet des coûts réels engendrés par les différentes modalités de prises en charge de l'ischémie artérielle périphérique aiguë. C'est une étude rétrospective avec des patients non randomisés pouvant entraîner des biais potentiels.

Le manque de données de littérature représente une limite de l'étude. Des études randomisées coût-efficacité supplémentaires sont nécessaires. De plus, les interventions de fibrinolyse *in situ* sont prises en charge par le système français à travers les GHM « Autres interventions de chirurgie vasculaire » et « Actes thérapeutiques sur les artères par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans ». Cependant, l'incidence de l'ischémie artérielle périphérique aiguë est faible. Ainsi, l'utilisation des GHM représente une limite de cette analyse. En effet, le montant GHM est calculé à partir des séjours d'un panel d'établissements. Sur près de 3,1 millions de séjours recensé dans l'échantillon ENC, 8 108 sont affectés aux racines de GHM 05C11 et 05K25. Or, avec une incidence de 15 cas pour 100 000 personnes, on peut estimer à 465 le nombre de patients présentant un ischémie artérielle périphérique aiguë. Parmi ces patients, certains nécessitent une amputation en première intention, réduisant le nombre de patients potentiellement traités par fibrinolyse *in situ* ou autre traitement endovasculaire. Ainsi, le montant des GHM n'est pas représentatif du montant des interventions de fibrinolyse *in situ*, les patients traités ne représentant qu'au plus 5% des séjours de l'échantillon. De plus, la démarche inverse, associant les GHM identifiés aux CCAM correspondants ainsi qu'un coût de cathéter de seulement 0,06% à 1,7% de la CD autre consommables nous permet de confirmer que la fibrinolyse *in situ* n'est que peu représentée dans la racine. Enfin, l'analyse de l'impact économique basée sur un codage par assimilation représente une limite supplémentaire de l'étude. Des études supplémentaires, notamment médico-économiques sont nécessaires pour pouvoir tirer des conclusions quand un impact réel ou non mais cette perspective permet une première approche de l'impact financier, l'une des limites à l'adoption des dispositifs innovants de thrombectomie percutanée.

### 3.6. Conclusion

Le coût des dispositifs médicaux de thrombectomie percutanée représente une limite majeure à leur utilisation en France en l'absence de financement spécifique par le biais de la LPPR (chapitre V). Cependant, bien que le coût initial du dispositif en charge directe autres consommables est plus important que le coût initial de la fibrinolyse *in situ*, l'utilisation des nouveaux dispositifs permettrait une réduction des autres postes de dépenses, et notamment les dépenses cliniques, surveillance continue, soins intensifs et réanimation et les dépenses liées aux plateaux medicotechniques. Avec cette étude, il n'est pas possible de déterminer de l'écart de coût entre un patient traité par fibrinolyse *in situ* et les nouveaux dispositifs de thrombectomie percutanée. Et cela d'autant plus que les coûts estimés à partir des GHM ne sont pas représentatifs des interventions de fibrinolyse *in situ*.

## **PARTIE 3. Le système de santé allemand**



## 1. Le système de santé allemand

Les dispositifs médicaux innovants de thrombectomie mécanique font partie de l'arsenal thérapeutique des chirurgiens vasculaires allemands pour le traitement de l'ischémie artérielle périphérique aiguë. Bien qu'étant notre voisin géographique, l'accès au marché des dispositifs médicaux est bien plus aisé en Allemagne, faisant du pays le leader européen du marché des dispositifs médicaux.

### 1.1. Généralités sur le système de santé allemand

Depuis 2009, l'assurance maladie est obligatoire pour tout citoyen et travailleur allemand. 2 formes d'assurance maladie existent : l'assurance maladie légale (*gesetzliche Krankenversicherung* (GVK)) et l'assurance maladie privée (*private Krankenversicherung* (PVK)).

Près de 90% de la population est affiliée à l'assurance maladie légale administrée par une centaine de caisses d'assurances publiques. Ces caisses sont en concurrence et les individus ont libre choix de leur assureur. Issue du système bismarckien, l'assurance maladie est financée par les cotisations de ses adhérents d'un montant proportionnel aux revenus des assurés et de leur employeur. (122)

10% de la population dont le revenu dépasse un certain seuil a fait le choix d'adhérer à l'assurance maladie auprès d'organismes privés. Le coût d'adhésion aux services privés est indépendant des revenus et basé sur un premium.

Selon le système fédéral de rapports sur la santé (*Gesundheitsberichterstattung* (GBE)), les dépenses de santé allemandes 2018 s'élèvent à 390 milliards d'euros soit 11,7% du PIB national. (123) Ces dépenses sont couvertes à 58,0% par les assureurs publics et à 8,6% par les assureurs privés. (122)

Le système de santé est régulé par le 5e livre du code social (SGB V) et distingue la prise en charge en ambulatoire de la prise en charge à l'hôpital par une organisation, une allocation de ressources et des modes de financements différents.

## 1.2. L'hôpital allemand

Le financement des établissements hospitaliers allemand est basé sur un principe de dualité où les infrastructures sont financées par le budget des *Länders* et les coûts opérationnels liés à la prise en charge des patients sont couverts par les caisses d'assurance maladie au cas par cas.

### 1.2.1. Le remboursement des soins

Le financement au cas par cas des patients est rendu possible par l'existence de *Diagnosis related groups* (DRG), similaires aux GHM français. Ainsi, chaque hospitalisation est reliée à un des 1300 DRG allemand, permettant la prise en charge de l'ensemble des soins, mais également des coûts de matériels, de ressources humaines et d'infrastructures.

La classification DRG est basée sur le diagnostic patient en suivant une version modifiée de la 10<sup>ième</sup> classification internationale des maladies (CIM-10), ainsi que les opérations et procédures, selon la classification OPS (*Operationen- und Prozedurenschlüssel*), une adaptation de la classification internationale des actes médicaux de l'OMS.

Les DRG sont revus annuellement et le montant pris en charge est calculé de manière empirique à partir de données financières collectées auprès de centaines d'établissements.

Les soins onéreux dont le coût dépasse le montant de base défini par le DRG peuvent être couverts par 2 services additionnels qui s'ajoutent au montant du remboursement initial :

- une aide supplémentaire peut être apportée sous forme de charge additionnelle pour des médicaments, dispositifs médicaux ou services complexes ou coûteux. Elle peut être générale, avec un montant fixe et applicable à tous les établissements allemands ou négociée au niveau local entre un hôpital et les caisses d'assurance maladie ;
- la procédure de Nouvelles méthodes d'examen et de traitement NUB (*Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden*) permet le financement des innovations et une intégration rapide au système DRG. La demande est réalisée de manière individuelle par un hôpital auprès de l'*Insitut für das Entgeltsystem in Krankenhau* (InEK). En cas d'accord de l'InEK, l'hôpital négocie le prix avec les organismes d'assurance maladie.

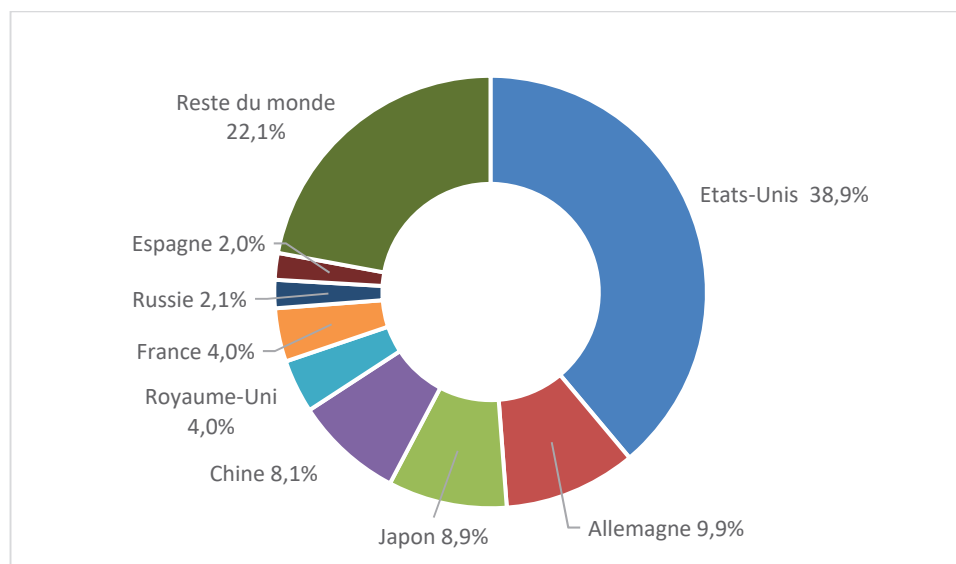
### 1.2.2. Les acteurs du remboursement

Tableau 22 - Les acteurs allemands du remboursement (124,125)

Acronyme	Désignation complète	Rôle
G-BA	Comité mixte fédéral ( <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> )	Organe de décision suprême du système de santé allemand. Elle émet des directives pour le catalogue des prestations des caisses d'assurance maladie légales et précise les prestations remboursées.
GKV-SV	Association nationale des fonds d'assurance légale ( <i>Gesetzliche Krankenversicherung Spitzenverband</i> )	Responsable de toutes les tâches non compétitives de l'assurance maladie et des soins de longue durée en Allemagne. Elle définit et organise l'ensemble des GVK, représente l'intérêt des assurés envers les prestataires de santé et organes politiques et est responsable des questions essentielles de financement et de la gestion des données.
InEK	Institut pour le système de rémunération des hôpitaux ( <i>Insitut für das Entgeltsystem in Krankenhäux</i> )	Société indépendante à but non lucratif responsable de la maintenance et de la création des DRG en termes de codage et base de remboursement. Il définit également l'approche de calcul des coûts et supervise la collecte des données des activités hospitalières.
IQWiG	Institut pour la qualité et l'efficacité des soins de santé ( <i>Insistute für QualitÄt und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )	Institut scientifique indépendant en charge de l'évaluation des technologies de santé. Il est l'équivalent de la HAS pour l'Allemagne. L'Institut émet des rapports scientifiques sur demande du G-BA principalement, du ministère de la santé ou de manière indépendante. Les rapports sont des recommandations destinées au G-BA et portant sur les bénéfices d'une technologie par rapport à des comparateurs. Les demandes d'évaluation de la G-BA font suite à la demande de sociétés de professionnels ou des organismes d'assurance maladie.

## 2. Les dispositifs médicaux

L'Allemagne est le 1<sup>er</sup> marché européen des dispositifs médicaux et 2<sup>ème</sup> marché mondial. En 2017, le volume de ventes est de 35,7 milliards d'euros, soit 9,9% du marché mondial. (122)



*Figure 20 - Répartition du volume de vente mondial des dispositifs médicaux par pays – données 2017 (122)*

L'accès au marché rapide des dispositifs médicaux est un atout clé du marché allemand. Celui-ci est rendu possible par des politiques favorables et un enclin des hôpitaux à l'innovation et aux technologies médicales.

### 2.1. L'accès au marché des dispositifs médicaux

A l'identique de la France, l'obtention du marquage CE est suffisant pour qu'un dispositif médical soit commercialisé. En revanche l'accès au remboursement est facilité en Allemagne où un dispositif peut accéder librement au remboursement sous des codes OPS, relatifs aux opérations et procédures, et DRG existants par l'application du principe de « l'autorisation sous réserve d'interdiction » (122). Ainsi, tout dispositif ne faisant pas objet d'un avis négatif de la part du G-BA peut être remboursé à hauteur du montant défini par le DRG.

Si le montant de remboursement est faible par rapport au coût du matériel, il est possible de solliciter une enveloppe budgétaire supplémentaire. Il existe pour cela 2 mécanismes distincts :

- demande de remboursement de charges additionnelles ;
- demande de création de nouveaux codes OPS et DRG.

### 2.1.1. Demande de remboursement de charges additionnelles

Un supplément au remboursement peut être demandé si la nouvelle procédure ne justifie pas la demande d'un nouveau DRG. Le supplément peut être négocié au niveau local entre un hôpital et les caisses d'assurance maladie ou être fixé au niveau national par l'InEK après une analyse rétrospective des données. La création d'un remboursement fixe additionnel est envisagée si le nombre de patients concerné est suffisant et les variations de coûts calculés ne sont pas trop importantes.

### 2.1.2. Demande de création de nouveaux codes OPS et DRG

La demande d'inscription d'une nouvelle procédure et nouveau code OPS peut être effectuée auprès de la DIMDI (*Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information*), l'Institut allemand de documentation et d'information médicale. Cette demande est faite conjointement avec une société médicale appuyant l'intérêt de la technologie. En cas d'accord de l'organisme, le nouveau code OPS mène à la création d'un nouveau DRG. Cependant, les DRG sont mis à jour annuellement et reposent sur l'analyse de données rétrospectives issues de certains établissements de santé. Il existe donc un délai de remboursement entre la demande de création de code OPS et la mise en place du remboursement effectif.

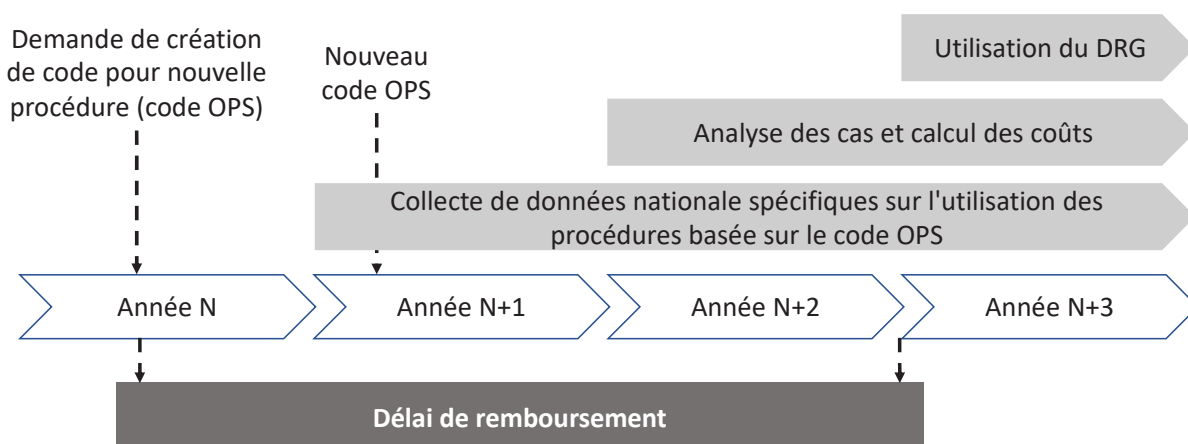


Figure 21 - Le délai de remboursement entre demande d'OPS et utilisation du DRG (126)

### 2.1.3. La procédure NUB

La procédure NUB, Nouvelles méthodes d'examens et de traitement est un processus accéléré pour la création d'un code DRG. Elle a été introduite en 2005 avec 2 objectifs principaux :

- réduire le délai de remboursement entre la demande de création d'un code OPS et l'application des DRG ;

- utiliser les données générées pour alimenter et accélérer l'inclusion de la technologie dans le système.

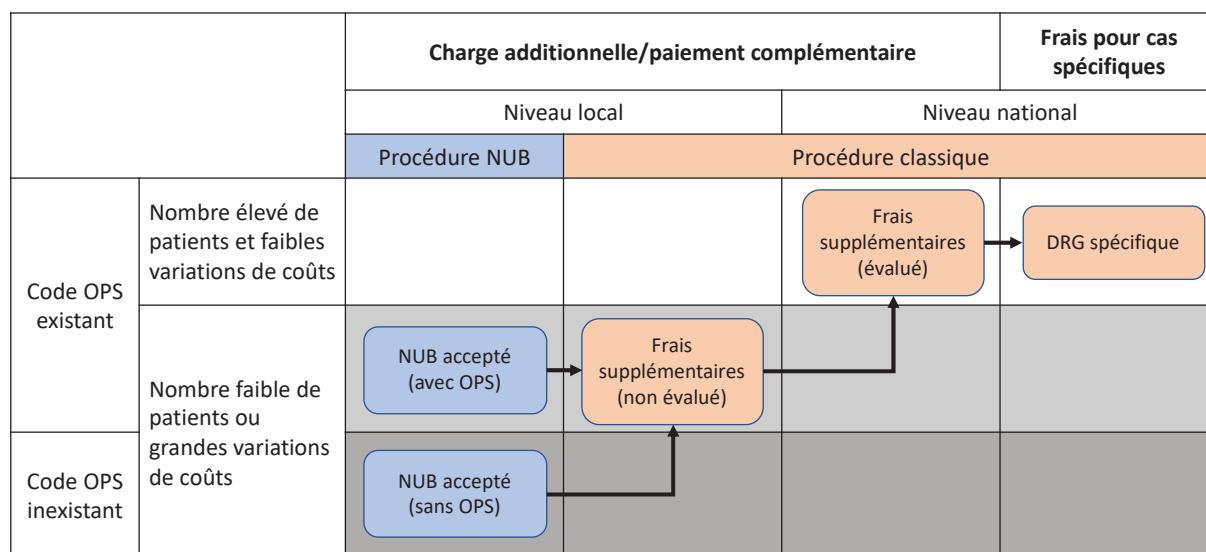


Figure 22 - La procédure NUB pour le remboursement de l'innovation (126)

Afin d'intégrer la procédure NUB pour un dispositif n'ayant pas de code OPS, les hôpitaux soumettent un dossier individuel à l'InEK contenant les informations suivantes :

- description de la nouvelle technologie, en précisant les caractéristiques qui la rendent bénéfique pour les patients ;
- description des patients traités par la nouvelle technologie ;
- les coûts supplémentaires de main-d'œuvre et de matériels associés ;
- la raison pour laquelle les coûts de la nouvelle technologie ne sont pas correctement couverts par le système DRG actuel.

En cas d'approbation, un dispositif peut rapidement accéder au marché avec des négociations locales entre l'établissement de santé et les caisses d'assurance maladie pour déterminer du montant de la prise en charge.

La décision étant valable 1 an, la demande de renouvellement doit être effectuée tous les ans, dans la limite de 3 renouvellements, le but final étant l'intégration du dispositif dans le système DRG s'il parvient à démontrer son utilité.

Cependant, les conditions d'accès à la procédure NUB sont difficiles et le taux de succès faible. Pour l'année 2020, l'InEK a approuvé 778 procédures sélectionnées parmi 60970 demandes. (127)

## 2.2. La place des dispositifs médicaux de thrombectomie percutanée

Les dispositifs médicaux de thrombectomie percutanée sont utilisés depuis près de 10 ans en Allemagne, c'est notamment le cas de Angiojet et EkoSonic. Selon une responsable commerciale de Boston Scientific Allemagne interrogée à l'occasion d'un entretien téléphonique, les dispositifs innovants de thrombectomie sont pris en charge par les DRG F59A et F59B lors d'un usage périphérique (89). Le code DRG F59 correspond aux interventions vasculaires modérément complexes. Il est complété d'une lettre faisant référence au niveau de complexité du patient : le PCCL pour *patient clinical complexity level*. Le PCCL est décliné en 4 niveaux de 0 à 4 suivant la complexité et les comorbidités du patient. Un PCCL de niveau 0 à 3 est associé au DRG F59B, de niveau modéré et le PCCL de niveau égal ou supérieur à 4 est associé au DRG F59A, de niveau plus grave (128).

Le DRG F59B est remboursé à hauteur de 6778€. Le remboursement est accordé lorsque le séjour du patient dépasse la borne basse de séjour, soit 2 jours. Au-delà, une remise est accordée par jour supplémentaire. Elle correspond au montant déduit du remboursement par jour supplémentaire d'hospitalisation. Par exemple, pour un patient séjournant 3 jours à l'hôpital avec un DRG F59B, le montant de remboursement est de 6778€ - 2211€, soit 4567€.

Le DRG F59A est remboursé à hauteur de 9924€. Les patients présentant des critères de gravité accrus, le montant de leur prise en charge est supérieur et la durée d'hospitalisation minimale est de 6 jours. En-dessous de 6 jours, les établissements ne perçoivent pas de remboursement pour la prise en charge du patient. Au-delà de 6 jours, 1163€ sont déduits du remboursement par journée d'hospitalisation supplémentaire.

Tableau 23 - Montant de remboursement des DRG F59A et F59B (128)

DRG	PCCL	Borne basse du séjour (en jours)	Remise par jour	Remboursement
F59B	0-3	2	2211€	6778€
F59A	≥ 4	6	1163€	9924€

Afin d'accéder au remboursement, les établissements codent les actes réalisés. L'usage des dispositifs de thrombectomie peut être codé par une association des OPS présentés dans le tableau 24. A titre d'exemple, l'utilisation de Angiojet au niveau périphérique peut être codée par une combinaison des codes 8-836.8\* + 8-83b.4 sans thrombolyse sélective ou 8-836.8\* +

8-83b.4 + 8-836.7\*, avec thrombolyse sélective. Le montant du remboursement est indifférent des codes OPS. Il est fonction du DRG.

*Tableau 24 - OPS liés aux dispositifs de thrombectomie percutanée (128)*

OPS	Intitulé
8-836.7*	Thrombolyse sélective
8-836.8*	Thrombectomie
8-836.p	Thrombectomie rotationnelle
8-83b.4	Utilisation d'un système de thrombectomie hydrodynamique
8-83b.j	Utilisation d'un système de thrombolyse assistée par ultrasons



## **PARTIE 4. Discussion générale**

L'ischémie artérielle périphérique aiguë est une urgence thérapeutique pouvant engager le diagnostic vital du patient. La prise en charge interventionnelle des patients peut faire intervenir des techniques chirurgicales ouvertes, des techniques endovasculaires ou des techniques hybrides selon le profil pathologique. Les améliorations techniques et de l'offre de soin ont permis une meilleure prise en charge des patients. Cependant, le taux de mortalité et le taux d'amputation restent élevés, respectivement de 15% et estimé entre 10 et 30% (4,5). Ainsi, l'ischémie artérielle périphérique aiguë est lourde pour les patients, nécessitant de nouvelles approches de prise en charge.

Les dispositifs innovants de thrombectomie percutanée font intervenir des techniques mécaniques incluant la thrombectomie par rotation, par aspiration continue, rhéolytique ou pharmacomécanique et la thrombolyse assistée par ultrasons. Ces dispositifs proposent une alternative de prise en charge à la fibrinolyse *in situ*, technique endovasculaire de référence pour les patients ne présentant pas de déficit sensitivomoteur. Les dispositifs à l'étude sont destinés à être utilisés seuls ou en association avec d'autres techniques pour la désocclusion des vaisseaux.

Les données cliniques sont encourageantes, bien que de faible niveau de preuve. La majorité des études incluses suggèrent la non-infériorité des dispositifs par rapport à la CDT et voire même la supériorité en termes d'efficacité et/ou de sécurité. Les résultats positifs viennent en support aux avantages revendiqués : réduction de la durée d'intervention, réduction de la quantité d'agent lytique, réduction des effets indésirables à type hémorragiques. De plus, des techniques similaires sont utilisées dans d'autres pathologies comme la désocclusion dans les vaisseaux veineux dans la thrombose veineuse profonde et la désocclusion des vaisseaux nerveux dans l'AVC. Depuis 2017, la thrombectomie par aspiration continue est utilisée dans le traitement de l'AVC en France et remboursée sous le titre V de l'assurance maladie. L'utilisation d'une telle technologie à l'étage neuro-vasculaire mène à s'interroger sur son efficacité et sa sécurité dans une application périphérique.

Cependant, au vu des publications disponibles, les avantages, l'efficacité et la sécurité du dispositif ne peuvent pas être affirmés de manière certaine, privant les dispositifs de l'accès au remboursement en France. Pour être inscrit à la LPPR, un fabricant doit soumettre un dossier à la CNEDiMTS qui évalue les bénéfices cliniques de la technologie. La Commission émet des appréciations sur le service attendu et sur l'amélioration du service attendu et permet aux

dispositifs innovants et apportant une véritable plus-value à l'arsenal thérapeutique d'accéder au remboursement. Les évaluations se basent sur les données cliniques disponibles. Or, dans le cas des dispositifs médicaux à l'étude dans ce travail, ces données cliniques sont manquantes. En effet, en raison du faible nombre d'études de haut niveau de preuve, nous avons été contraints d'intégrer à ce travail de revue rapide de littérature des études rétrospectives de faible niveau de preuve. Des études supplémentaires sont nécessaires pour prouver de l'intérêt clinique des dispositifs, en particulier des études contrôlées randomisées. De plus, ces essais doivent démontrer l'innocuité de ces dispositifs, susceptibles d'engendrer perforation des vaisseaux et complications rénales.

Un dispositif médical peut accéder au marché à travers le financement par les GHS en obtenant l'approbation du COMEDIMS d'un établissement. Dans cette configuration, le coût des dispositifs représente un frein supplémentaire à leur adoption. En effet, le coût moyen d'un dispositif médical de thrombectomie percutanée varie de 1800€ à 5000€ par intervention selon le modèle (89,90,119,120). En comparaison, le coût d'un cathéter de fibrinolyse est d'une dizaine d'euros seulement. Ainsi, le prix à l'achat est bien plus important. Bien que la thrombectomie percutanée offre en théorie des avantages cliniques, le manque de données de niveau de preuve élevé fait défaut à l'adoption des technologies. Des études coût-efficacité sont nécessaire pour déterminer d'un impact économique des dispositifs à l'étude par rapport à la fibrinolyse *in situ*.

Les études contrôlées randomisées sont considérées comme le gold-standard pour l'évaluation des effets d'une thérapie, leur méthodologie permettant de limiter les biais potentiels. Cependant, ces études sont onéreuses et complexes à mettre en place. L'incidence de ALI est faible et estimée à 15 cas pour 100 000 personnes. Rapporté à la population française, le nombre de patients peut être approximé à 10 000 cas par an, avec une fraction seulement de ces patients éligibles à un traitement de désocclusion endovasculaire. De plus, bien que peu utilisés en France, l'utilisation des dispositifs de thrombectomie percutanée est courante chez notre voisin allemand. En Allemagne comme en France, seul le marquage CE est demandé pour la commercialisation. Cependant, alors que le remboursement décidé par les autorités de santé est nécessaire en France pour l'accès au marché, en Allemagne, un dispositif peut être utilisé à l'hôpital sous le principe de « l'autorisation sous réserve d'interdiction ». Au contraire, la France est partisane du principe de précaution. Ainsi, alors que la réalisation d'études supplémentaires est nécessaire pour le remboursement et l'accès au marché français, elle n'est

pas requise pour l'accès au marché allemand qui est, rappelons-le, le premier marché européen et second marché mondial. Du point de vue des laboratoires, le marché français de la thrombectomie percutanée semble peu porteur au vu du faible nombre de patients et des investissements financiers conséquents qu'impliquent des études de bonne qualité. Cependant, bien que peu probable, l'acceptation des dispositifs de thrombectomie percutanée dans la prise en charge des patients peut être facilitée par une mobilisation de la communauté scientifique, la validation des techniques par les sociétés savantes ou l'appui de leur place dans le système français par l'exploitation des données de vie réelles. Les recommandations de l'ESVS de 2019 vont dans ce sens en supportant l'utilisation de la thrombectomie mécanique et par aspiration.

Enfin, bien que les dispositifs de thrombectomie percutanée semblent être une alternative avantageuse pour la prise en charge des patients, tant d'un point de vue clinique, avec réduction des effets indésirables de saignements et diminution du temps d'hospitalisation en unité de soins intensifs, que d'un point de vue technique, avec la réduction du temps d'intervention. La faible qualité des études disponibles ne permet pas de justifier d'une utilisation des dispositifs, bien que ceux-ci sont largement utilisés en Allemagne. L'étude des dispositifs de thrombectomie percutanée met en évidence une inégalité de prise en charge des patients atteints d'ischémie artérielle périphérique aiguë entre la France et l'Allemagne par le biais d'une difficulté d'accès aux technologies sur le territoire français.

Selon le Snitem (129), le marché des dispositifs médicaux français s'élève à 30,2 milliards d'euros, avec une croissance annuelle de 3,7%. L'export joue un rôle important dans la croissance du marché, avec des entreprises qui se tournent vers l'industrialisation pour pallier les difficultés rencontrées sur le marché national. En effet, le chiffre d'affaire à l'export s'élève à 9 Mds €, avec une croissance annuelle de 10%. Parmi les enjeux majeurs du développement du marché France, on retrouve : la pression réglementaire, le financement et la difficulté d'accès au marché.

Déjà, la nouvelle réglementation représente de nouveaux défis pour les laboratoires. Les nouvelles obligations pour l'obtention du marquage CE impliquent une complication du processus, avec le rallongement des délais d'obtention et des exigences renforcées en matière de sécurité et de performance au moyen de preuves cliniques.

De plus, le financement des entreprises est marqué par un manque en post-amorçage, c'est-à-dire après le lancement. Ce constat est partagé par plus de 53% des sociétés interrogées par le Snitem et impacte directement la compétitivité des entreprises. Bien que l'industrie des

dispositifs médicaux tendent à se rapprocher de celle des médicaments avec notamment une augmentation des besoins en capitaux et des exigences réglementaires accrues, le paysage industriel est bien différent et loin du monopole des « Big Pharma ». Le marché des dispositifs médicaux français est hautement fragmenté et dynamique. Le Snitem recense 1502 entreprises, dont 93% sont des petites et moyennes entreprises (PME) en 2019. Par rapport à l'année 2017, ce sont 133 entreprises qui ont quitté le marché à la suite de fusions d'entreprises ou rachats, repositionnements ou cessions d'activités, 47 entreprises ayant investi dans le secteur et 154 entreprises nouvellement constituées.

Enfin, l'accès au marché est un défi majeur pour les industriels, avec 41% des entreprises qui ont renoncé à la mise sur le marché d'un DM sur le marché Français (129). Déjà, concernant le forfait innovation, bien qu'enrichi et précisé par le décret et l'instruction de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) en 2015, celui-ci reste largement méconnu et peu utilisé par les industriels. En effet, moins de 50% des entreprises en ont connaissance, 33% des entreprises ont envisagé y candidater et seulement 11% l'ont expérimenté. Depuis sa mise en place, le forfait innovation n'a bénéficié qu'à 12 dispositifs médicaux, soulignant la complexité du dispositif (64). En comparaison, l'InEK a approuvé 778 procédures en 2020 sur le territoire allemand (127). De plus, l'inscription sur la LPPR relève d'un parcours long et complexe pour les industriels. 37% d'entre eux estiment l'accès au remboursement trop long et/ou compliqué, avec des prix trop faibles dans 54% des cas. France Biotech estime le délai d'accès au marché des DM variant de 4 à 5 ans en France, contre 6 mois en Allemagne et aux États-Unis (130). Or, les dispositifs médicaux sont marqués par un cycle de vie court en lien avec leur modèle d'innovation technologique graduel. Les DM évoluent en moyenne tous les 2 à 4 ans.

Ainsi, un patient traité en France n'a pas les mêmes chances qu'un patient traité en Allemagne, ne bénéficiant pas des dernières évolutions de dispositifs, voire d'innovations, de part un délai d'accès au marché et une complexité du processus entraînant le désintéressement de certains industriels. Et pourtant, à l'instar de notre voisin germanique, un accès facilité au marché n'est pas synonyme de mésusage.

La mise en place d'un nouveau système d'accès au marché est nécessaire pour les dispositifs médicaux. Celui-ci doit être compatible avec les exigences réglementaires grandissantes. Des outils ont été mis en place par le gouvernement et visant à encourager les innovations, comme la simplification du forfait innovation (64) avec des modalités de dépôt digitalisées et des procédures simplifiées, la mise en place de l'article 51 (63) et de l'accès précoce (131).

L'article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) de 2018 (63) permet aux acteurs de santé, et notamment les professionnels et établissements de santé, de proposer des

expérimentations pouvant être financées en suivant les règles de tarification de droit commun de manière dérogatoire. Ces expérimentations, autorisées pendant 5 ans maximum, sont de 2 grands types et concernent : les organisations innovantes et la pertinence de la prise en charge des produits de santé.

L'accès précoce est une mesure du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) de 2018 (131). Elle est l'équivalent de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour un dispositif médical. Le dispositif est réservé aux dispositifs médicaux innovants indiqués dans une maladie pour laquelle il n'existe pas d'alternative de prise en charge, et pour lesquels l'efficacité et la sécurité sont établies. Le ministre est chargé de l'inscription du dispositif et la fixation du tarif de remboursement temporaire. Cependant, un an après sa mise en place, ce système reste peu attractif pour les industriels puisque aucune demande de prise en charge précoce n'avait été déposé à fin septembre 2020 à la HAS.

## **CONCLUSIONS**

THESE SOUTENUE PAR : Mme Jodie Lo

Les dispositifs médicaux innovants de thrombectomie mécanique percutanée semblent être une bonne alternative pour le traitement de l'ischémie artérielle périphérique aiguë. Ils permettent un traitement plus rapide du membre avec une durée d'intervention réduite et une diminution de la quantité d'agent thrombolytique utilisée par rapport aux procédures conventionnelles, ce qui leur confère un avantage théorique de diminuer les effets indésirables de type hémorragique ainsi que la durée d'hospitalisation en particulier en unité de soins intensifs. Cependant, notre revue de la littérature a souligné que ces avantages et plus généralement la non-infériorité ou supériorité de ces dispositifs, par rapport aux techniques conventionnelles, en termes d'efficacité et de sécurité ne sont pas formellement démontrés, faute d'études en qualité et en quantité suffisantes. Pour autant, l'utilisation des dispositifs est appuyée par les sociétés savantes qui recommandent l'utilisation des techniques mécaniques et par aspiration continue comme traitement adjuvant. De plus, la pratique clinique est en faveur de ces dispositifs qui sont utilisés dans d'autres pays comme l'Allemagne ou les États-Unis.

D'un point de vue économique, notre travail a mis en évidence que le coût de ces nouvelles techniques est bien supérieur au coût de techniques actuelles comme par exemple les cathéters de fibrinolyse *in situ*. Cependant, lors d'une intervention par fibrinolyse, le coût du cathéter ne représente qu'une faible part du montant final de prise en charge. Les dépenses des activités cliniques, surveillance continue, soins intensifs et réanimation et les dépenses des plateaux medicotechniques sont importantes. Une réduction de ces dépenses peut être attendue à l'utilisation des dispositifs de thrombectomie mécanique percutanée. Cependant, des études médico-économiques sont souhaitées pour déterminer de l'intérêt de ces dispositifs.

Pour conclure, il semble peu probable que ces dispositifs parviennent à un remboursement sur le territoire français. Malgré des dispositions réglementaires communes dans les états membres de l'Union européenne, ce travail a mis en lumière les inégalités entre les territoires au niveau européen sur le sujet de l'accès au marché des dispositifs médicaux. Des disparités de prise en charge existent, avec un accès facilité et accéléré aux technologies et par extension aux innovations pour les patients allemands par rapport aux patients français.

De plus, les difficultés d'accès au marché et à l'innovation posent un problème de compétitivité aux entreprises françaises. Les projets tels que l'article 51 et l'accès précoce au marché représentent des avancées pour l'innovation française. Cependant des réformes supplémentaires sont nécessaires pour pallier les difficultés rencontrées.

Le nouveau règlement Européen des dispositifs médicaux applicable au 26 mai 2021, qui exige des pré-requis bien plus élevés en terme d'évaluation clinique pour les dispositifs médicaux, devrait à terme permettre d'augmenter le niveau de preuve des dispositifs médicaux au stade de leur marquage CE, ce qui pourrait avoir un effet positif en terme d'accélération à l'accès au remboursement sur les territoires nationaux.

**Le Président de la thèse,**

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 26/11/2020

Nom : Pr Xavier Armoiry (PU-PH)

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



**Professeure C. VINCIGUERRA**



## BIBLIOGRAPHIE

1. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE.
2. Knowles M, Timaran CH. Epidemiology of Acute Critical Limb Ischemia. In: Dieter RS, Dieter J Raymond A, Nanjundappa A, éditeurs. *Critical Limb Ischemia: Acute and Chronic*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1-7.
3. Wong VW, Major MR, Higgins JP. Nonoperative Management of Acute Upper Limb Ischemia. *Hand N Y N*. 2016;11(2):131-43.
4. Aune S, Trippstad A. Operative mortality and long-term survival of patients operated on for acute lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998;15(2):143-6.
5. Rajan DK, Patel NH, Valji K, Cardella JF, Brown DB, Brountzos EN, et al. Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Management of Acute Limb Ischemia. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(7):S208-18.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45(1):S5-67.
7. Rutherford RB. Clinical Staging of Acute Limb Ischemia as the Basis for Choice of Revascularization Method: When and How to Intervene. *Semin Vasc Surg*. 2009;22(1):5-9.
8. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg*. 2002;10(6):620-30.
9. Duval S, Keo HH, Oldenburg NC, Baumgartner I, Jaff MR, Peacock JM, et al. The impact of prolonged lower limb ischemia on amputation, mortality, and functional status: the FRIENDS registry. *Am Heart J*. 2014;168(4):577-87.
10. Emmerich J, Stansal A. Ischémie aiguë d'un membre : orientation diagnostique, prise en charge thérapeutique. In: *Encyclo Méd Chir, AKOS [Article 2-0545] [Internet]*. Elsevier Masson; 2013 [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.univ-lyon1.fr/en/article/788883>
11. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. sept 1997;26(3):517-38.
12. Callum K, Bradbury A. Acute limb ischaemia. *BMJ*. 2000;320(7237):764-7.
13. Fukuda I, Chiyoya M, Taniguchi S, Fukuda W. Acute limb ischemia: contemporary approach. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63(10):540-8.
14. Panetta T, Thompson JE, Talkington CM, Garrett WV, Smith BL. Arterial Embolectomy: A 34-Year Experience with 400 Cases. *Surg Clin North Am*. 1986;66(2):339-53.

15. Dale WA. Differential management of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg.* 1984;1(2):269-78.
16. O'Connell JB, Quiñones-Baldrich WJ. Proper Evaluation and Management of Acute Embolic versus Thrombotic Limb Ischemia. *Semin Vasc Surg.* 2009;22(1):10-6.
17. Gerhard-Herman MD, Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):71-126.
18. Gupta R, Hennebry TA. Percutaneous isolated pharmaco-mechanical thrombolysis-thrombectomy system for the management of acute arterial limb ischemia: 30-day results from a single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(4):636-43.
19. Henke PK. Contemporary Management of Acute Limb Ischemia: Factors Associated with Amputation and In-Hospital Mortality. *Semin Vasc Surg.* 2009;22(1):34-40.
20. Eliason JL, Wakefield TW. Metabolic consequences of acute limb ischemia and their clinical implications. *Semin Vasc Surg.* 2009;22(1):29-33.
21. Valle JA, Waldo SW. Current Endovascular Management of Acute Limb Ischemia. *Interv Cardiol Clin.* 2017;6(2):189-96.
22. Fogarty TJ, Cranley JJ, Krause RJ, Strasser ES, Hafner CD. A method for extraction of arterial emboli and thrombi. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;116:241-4.
23. Plecha FR, Pories WJ. Intraoperative Angiography in the Immediate Assessment of Arterial Reconstruction. *Arch Surg.* 1972;105(6):902-7.
24. Reed AB, Aziz F. Peripheral Arterial Thrombosis/Emboli. In: Gahtan V, Costanza MJ, éditeurs. *Essentials of Vascular Surgery for the General Surgeon* [Internet]. New York, NY: Springer; 2015 [cité 24 juill 2020]. p. 47-54. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1326-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1326-8_3)
25. Fogarty T. Historical Reflections on the Management of Acute Limb Ischemia. *Semin Vasc Surg.* 2009;22(1):3-4.
26. Kempe K, Starr B, Stafford JM, Islam A, Mooney A, Lagergren E, et al. Results of surgical management of acute thromboembolic lower extremity ischemia. *J Vasc Surg.* 2014;60(3):702-7.
27. Leg bypass surgery repair artery in leg preparing [Internet]. [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.uhn.ca/PatientsFamilies/Health\\_Information/Health\\_Topics/Documents/Leg\\_Bypass\\_Surgery\\_Repair\\_Artery\\_in\\_Leg\\_Preparing.pdf](https://www.uhn.ca/PatientsFamilies/Health_Information/Health_Topics/Documents/Leg_Bypass_Surgery_Repair_Artery_in_Leg_Preparing.pdf)
28. Baril DT, Patel VI, Judelson DR, Goodney PP, McPhee JT, Hevelone ND, et al. Outcomes of lower extremity bypass performed for acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2013;58(4):949-56.
29. Robertson I, Kessel DO, Berridge DC. Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD001099.

30. M. Perrin. Traitement opératoire de thromboses veineuses aiguës ilio-fémorale commune [Internet]. 2013 [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: [https://congres.eska.fr/pdf/PERRIN%20\(F\)%202013%20TT%20O%20TH%20V%20A%20I%20F%20C.pdf](https://congres.eska.fr/pdf/PERRIN%20(F)%202013%20TT%20O%20TH%20V%20A%20I%20F%20C.pdf)
31. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MV, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg.* 1994;19(6):1021-30.
32. Weaver FA, Comerota AJ, Youngblood M, Froehlich J, Hosking JD, Papanicolaou G. Surgical revascularization versus thrombolysis for nonembolic lower extremity native artery occlusions: results of a prospective randomized trial. The STILE Investigators. *Surgery versus Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity. J Vasc Surg.* oct 1996;24(4):513-21; discussion 521-523.
33. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med.* 16 avr 1998;338(16):1105-11.
34. Earnshaw JJ, Whitman B, Foy C. National Audit of Thrombolysis for Acute Leg Ischemia (NATALI): clinical factors associated with early outcome. *J Vasc Surg.* 2004;39(5):1018-25.
35. Comerota AJ, Weaver FA, Hosking JD, Froehlich J, Folander H, Sussman B, et al. Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *Am J Surg.* 1996;172(2):105-12.
36. Björck M, Beiles B, Menyhei G, Thomson I, Wigger P, Venermo M, et al. Editor's choice: Contemporary treatment of popliteal artery aneurysm in eight countries: A report from the vascunet collaboration of registries. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(2):164-71.
37. Korn P, Khilnani NM, Fellers JC, Lee TY, Winchester PA, Bush HL, et al. Thrombolysis for native arterial occlusions of the lower extremities: Clinical outcome and cost. *J Vasc Surg.* 2001;33(6):1148-57.
38. Ebben HP, Jongkind V, Wisselink W, Hoksbergen AWJ, Yeung KK. Catheter Directed Thrombolysis Protocols for Peripheral Arterial Occlusions: a Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(5):667-75.
39. Henry M, Amor M, Henry I, Tricoche O, Allaoui M. The Hydrolyser thrombectomy catheter: a single-center experience. *J Endovasc Surg Off J Int Soc Endovasc Surg.* 1998;5(1):24-31.
40. Beyssen B, Emmerich J, Sapoval M, Raynaud A, Gaux J-C. La thromboaspiration dans l'ischémie aiguë des membres inférieurs. *Sang Thromb Vaiss.* 1996;8(9):557-66.
41. Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux.

42. Commission Européenne. Communiqué de presse - La Commission reporte l'application du règlement relatif aux dispositifs médicaux afin de donner la priorité à la lutte contre le coronavirus [Internet]. 2020 [cité 3 août 2020]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip\\_20\\_589](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_20_589)
43. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Nouveaux règlements européens pour les dispositifs médicaux [Internet]. 2020 [cité 12 août 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Nouveaux-reglements-europeens-pour-les-dispositifs-medicaux/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Nouveaux-reglements-europeens-pour-les-dispositifs-medicaux/(offset)/1)
44. EUROPA - European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir\\_id=34](https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=34)
45. EUROPA - European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir\\_id=13](https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=13)
46. Code de la santé publique - Article R665-6 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006801589&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20030301>
47. Haute autorité de santé. Implant endovasculaire dit « stent », aortique, rénal, iliaque ou fémoral [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-07/rapport\\_devaluation\\_implant\\_endovasculaire\\_dit\\_stent\\_aortique\\_renal\\_iliaque\\_ou\\_femoral.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-07/rapport_devaluation_implant_endovasculaire_dit_stent_aortique_renal_iliaque_ou_femoral.pdf)
48. Haute autorité de santé. Implants de pontage [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/rapport\\_ep\\_implants\\_de\\_pontage\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/rapport_ep_implants_de_pontage_vd.pdf)
49. Haute autorité de santé. Parcours du dispositif médical en France [Internet]. 2017 p. 45. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide\\_pratique\\_dm.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf)
50. Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004.
51. Code de la santé publique - Article R6111-10 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006916516&dateTexte=&categorieLien=cid>
52. Ministère des Solidarités et de la Santé. Liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation prévue à l'article L. 165-11 du code de la sécurité sociale [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/liste-intra-ghs>
53. JORF n°0280 du 3 décembre 2013 page 19629, texte n° 13. Arrêté du 28 novembre 2013 fixant au titre de l'année 2013 les catégories homogènes de produits de santé mentionnées aux articles L. 165-11 et R. 165-49 du code de la sécurité sociale [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2013/11/28/AFSS1329306A/jo>

54. JORF n°0131 du 30 mai 2020, texte n° 21. Arrêté du 28 mai 2020 modifiant l'arrêté du 26 novembre 2019 fixant au titre de l'année 2019 les catégories homogènes de produits de santé mentionnées aux articles L. 165-11 et R. 165-49 du code de la sécurité sociale [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041936916&categorieLien=id>
55. Code de la sécurité sociale - Article L165-1 [Internet]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006740893&dateTexte=&categorieLien=cid>
56. Haute autorité de santé. Avis de la CNEDiMTS 24 janvier 2017 [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5189\\_STELLAREX\\_24\\_janvier\\_2017\\_5189\\_occultations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5189_STELLAREX_24_janvier_2017_5189_occultations.pdf)
57. Code de la sécurité sociale - Article R165-3 [Internet]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000031605160&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20151214>
58. Haute autorité de santé. Procédure générale d'évaluation des actes professionnels - Guide méthodologique [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has\\_methode\\_generale\\_actes\\_08\\_03\\_2018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_methode_generale_actes_08_03_2018.pdf)
59. Haute autorité de santé. Demandes d'évaluation d'actes des professionnels de santé déposées sur la plateforme eDEActe [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/demandes\\_2018\\_retenues\\_et\\_non\\_retenues.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/demandes_2018_retenues_et_non_retenues.pdf)
60. Snitem. 2ème journée start-up innovantes du dispositif médical 31 mars 2016 [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.snitem.fr/sites/default/files/ckeditor/2eme\\_journee\\_start-up\\_innovantes\\_du\\_dm\\_-\\_snitem\\_-\\_31\\_mars\\_2016.pdf](https://www.snitem.fr/sites/default/files/ckeditor/2eme_journee_start-up_innovantes_du_dm_-_snitem_-_31_mars_2016.pdf)
61. Code de la sécurité sociale - Article L165-1-1 [Internet]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000029962628&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20141225>
62. Code de la sécurité sociale - Article R165-63 [Internet]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000030253337&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20150219>
63. Décret n°2018-125 du 21 février 2018 relatif au cadre d'expérimentations pour l'innovation dans le système de santé prévu à l'article L. 162-31-1 du code de la sécurité sociale.
64. Haute autorité de santé. Forfait innovation [Internet]. 2020 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2035788/fr/forfait-innovation](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2035788/fr/forfait-innovation)
65. Code de la sécurité sociale - Article R165-2 [Internet]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006747702&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20050101>
66. Haute autorité de santé. Principes d'évaluation de la CNEDiMTS relatifs aux dispositifs médicaux à usage individuel en vue de leur accès au remboursement [Internet]. [cité 30 juill



- 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/principes\\_devaluation\\_de\\_la\\_cnedimts-v4-161117.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/principes_devaluation_de_la_cnedimts-v4-161117.pdf)
67. Code de la sécurité sociale - Article R165-11 [Internet]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000034630339&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20170508>
68. Haute autorité de santé. Rapport d'activité 2019 de la CNEDiMTS [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport\\_dactivite\\_2019\\_de\\_la\\_cnedimts.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_dactivite_2019_de_la_cnedimts.pdf)
69. Chaikof EL, Cambria RP. Atlas of Vascular Surgery and Endovascular Therapy E-Book: Anatomy and Technique. Elsevier Health Sciences; 2014. 859 p.
70. Boston Scientific. AngioJet catheter reference guide [Internet]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/pi/portfolio-group/Thrombectomy/AngioJet/Resources/AngioJet%20Reference%20Guide%20\(PI-282523-AC\).pdf](https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/pi/portfolio-group/Thrombectomy/AngioJet/Resources/AngioJet%20Reference%20Guide%20(PI-282523-AC).pdf)
71. Bayer Healthcare. AngioJet catheter reference guide [Internet]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/pi/portfolio-group/Catheter%20Thrombectomy/AngioJet/Resources/AngioJet\\_Catheter\\_Ref\\_Guide\\_US.pdf](https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/pi/portfolio-group/Catheter%20Thrombectomy/AngioJet/Resources/AngioJet_Catheter_Ref_Guide_US.pdf)
72. Boston Scientific. Système Angiojet - Dossier de référencement hospitalier (Hors ligne). 2016.
73. Base Euro-Pharmat. Ensemble de thrombectomie AngioJet™ Solent™ Omni & Proxi [Internet]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: [https://base.euro-pharmat.com/pub\\_dm/fiche-dispositif-medical.aspx?id=14762](https://base.euro-pharmat.com/pub_dm/fiche-dispositif-medical.aspx?id=14762)
74. Boston Scientific. Angiojet Ultra 5000A console [Internet]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://base.euro-pharmat.com/PDF/1000015599-42485-2.pdf>
75. DAIC. Boston Scientific to Acquire Interventional Division Of Bayer AG [Internet]. 2014 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.dicardiology.com/article/boston-scientific-acquire-interventional-division-bayer-ag>
76. Boston Scientific. AngioJet™ Thrombectomy Systems Safety Information [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/thrombectomy-systems/angiojet-thrombectomy-system/angiojet-systems-safety-information.html>
77. Boston Scientific. AngioJet™ Peripheral Thrombectomy System - Arterial [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/thrombectomy-systems/angiojet-thrombectomy-system/Arterial.html>
78. Penumbra Inc. Ischémie des membres inférieurs et sa prise en charge par thromboaspiration mécanique. 2020 juin 10; Webinar.
79. Penumbra Inc. Indigo System [Internet]. Penumbra Inc. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.penumbrainc.com/nl/peripheral-device/indigo-system/>

80. Penumbra Inc. Fiches techniques des dispositifs médicaux du système Indigo (hors ligne). 2019.
81. Straub Medical. IFU Rotarex®S (hors ligne). 2016.
82. Straub Medical. Straub Endovascular System & Straub Endovascular Tools [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.straubmedical.com/userdata/Produkte/bro-en-komplett.pdf>
83. Becton, Dickinson and Company. BD completes acquisition of Straub Medical [Internet]. 2020 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://investors.bd.com/news-releases/news-release-details/bd-completes-acquisition-straub-medical>
84. Boston Scientific. EkoSonic™ Endovascular System - Ultrasonic Technology [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.bostonscientific.eu/en-EU/products/thrombectomy-systems/ekosonic-endovascular-system/ultrasonic-technology.html>
85. Fierce Biotech. Acquisition of EKOS [Internet]. FierceBiotech. 2013 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/acquisition-of-ekos>
86. Boston Scientific. Boston Scientific closes acquisition of BTG plc. [Internet]. Boston Scientific. 2019 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://news.bostonscientific.com/2019-08-19-Boston-Scientific-Closes-Acquisition-of-BTG-plc>
87. Boston Scientific. EkoSonic™ Endovascular System Brief Summary [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.bostonscientific.eu/en-EU/products/thrombectomy-systems/ekosonic-endovascular-system/ekosonic-endovascular-system-brief-summary.html>
88. Boston Scientific. EkoSonic™ Endovascular System [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.bostonscientific.com/en-EU/products/thrombectomy-systems/ekosonic-endovascular-system.html>
89. Boston Scientific. Entretien avec une responsable commerciale de Boston Scientific Allemagne le 3 juillet 2020.
90. Boston Scientific. Entretien avec le spécialiste clinique Angiojet et EkoS pour la France le 11 juin 2020.
91. Lind B, Morcos O, Ferral H, Chen A, Aquisto T, Lee S, et al. Endovascular Strategies in the Management of Acute Limb Ischemia. *Vasc Spec Int.* mars 2019;35(1):4-9.
92. Tsertsvadze A, Chen Y-F, Moher D, Sutcliffe P, McCarthy N. How to conduct systematic reviews more expeditiously? *Syst Rev.* 2015;4(1):160.
93. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med.* 2009;6(7):e1000097.
94. NHLBI, NIH. Study Quality Assessment Tools [Internet]. [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>

95. Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
96. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
97. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003;73(9):712-6.
98. Veenstra EB, van der Laan MJ, Zeebregts CJ, de Heide E-J, Kater M, Bokkers RPH. A systematic review and meta-analysis of endovascular and surgical revascularization techniques in acute limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2020;71(2):654-668.e3.
99. Byrne RM, Taha AG, Avgerinos E, Marone LK, Makaroun MS, Chaer RA. Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2014;59(4):988-95.
100. Gandhi SS, Ewing JA, Cooper E, Chaves JM, Gray BH. Comparison of Low-Dose Catheter-Directed Thrombolysis with and without Pharmacomechanical Thrombectomy for Acute Lower Extremity Ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2018;46:178-86.
101. Leung DA, Blitz LR, Nelson T, Amin A, Soukas PA, Nanjundappa A, et al. Rheolytic Pharmacomechanical Thrombectomy for the Management of Acute Limb Ischemia: Results From the PEARL Registry. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2015;22(4):546-57.
102. de Athayde Soares R, Matiello MF, Brochado Neto FC, Pereira de Carvalho BV, Sacilotto R. Analysis of the Safety and Efficacy of the Endovascular Treatment for Acute Limb Ischemia with Percutaneous Pharmacomechanical Thrombectomy Compared with Catheter-Directed Thrombolysis. *Ann Vasc Surg*. 2020;66:470-8.
103. Muli Jogi RK, Damodharan K, leong HL, Tan ACS, Chandramohan S, Venkatanarasimha NKK, et al. Catheter-directed thrombolysis versus percutaneous mechanical thrombectomy in the management of acute limb ischemia: a single center review. *CVIR Endovasc*. 2018;1(1):35.
104. Kronlage M, Printz I, Vogel B, Blessing E, Mueller OJ, Katus HA, et al. A comparative study on endovascular treatment of (sub)acute critical limb ischemia: mechanical thrombectomy vs thrombolysis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1233-41.
105. Kwok CHR, Fleming S, Chan KKC, Tibballs J, Samuelson S, Ferguson J, et al. Aspiration Thrombectomy versus Conventional Catheter-Directed Thrombolysis as First-Line Treatment for Noniatrogenic Acute Lower Limb Ischemia. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(5):607-13.
106. Schernthaner MB, Samuels S, Biegler P, Benenati JF, Uthoff H. Ultrasound-accelerated versus standard catheter-directed thrombolysis in 102 patients with acute and subacute limb ischemia. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(8):1149-56.
107. Schrijver AM, Reijnen MMPJ, Van Oostayen JA, Nolthenius RPT, Van der Valk PHM, Hoksbergen AWJ, et al. Dutch randomized trial comparing standard catheter-directed thrombolysis versus Ultrasound-accelerated Thrombolysis for thromboembolic infrainguinal disease (DUET): Design and rationale. *Trials*. 2011;12.



108. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Gonçalves FB, Cochennec F, Debus ES, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(2):173-218.
109. Araujo ST, Moreno DH, Cacione DG. Percutaneous thrombectomy for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(11).
110. Haute autorité de santé. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé Avis 02 mai 2017 [Internet]. [cité 26 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5235\\_PENUMBRA%20SYSTEM%205235\\_V2\\_occultations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5235_PENUMBRA%20SYSTEM%205235_V2_occultations.pdf)
111. Haute autorité de santé. Indicateurs pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins - Qualité de la prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral (AVC) [Internet]. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/avc\\_fiche\\_descriptive.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/avc_fiche_descriptive.pdf)
112. Ministère des Solidarités de la Santé. Manuel des groupes homogènes de malades Version 2020 de la classification [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2708/volume\\_1.pdf](https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2708/volume_1.pdf)
113. Ministère des Solidarités et de la Santé. Classification commune des actes médicaux descriptive à l'usage PMSI [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2019/sts\\_20190008\\_0001\\_p000.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2019/sts_20190008_0001_p000.pdf)
114. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Référentiel des coûts données 2017 classification v2019 [Internet]. 2019 [cité 4 août 2020]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/applications/enc-mco>
115. aideaucodage.fr. Aide au codage [Internet]. 2020 [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.aideaucodage.fr/ccam>
116. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Tarifs MCO et HAD. [Internet]. 2020 [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/tarifs-mco-et-had>
117. Sainfort A. Implants biologiques de renfort pariétal : aspects techniques, cliniques et impact économique dans deux centres hospitalo-universitaires [Thèse d'exercice]. Lyon, France : Université Claude Bernard; 2016.
118. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. GHS arrêté tarifaire 2020 [Internet]. 2020 [cité 4 août 2020]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/tarifs-mco-et-had>
119. Rotarex. Entretien avec le responsable des ventes France de Straub Medical le 22 mai 2020.
120. Penumbra Inc. Catalogue prix France (Hors ligne). 2019.
121. Vaidya V, Gangan N, Comerota A, Lurie F. Cost-Effectiveness Analysis of Initial Treatment Strategies for Nonembolic Acute Limb Ischemia Using Real-World Data. *Ann Vasc Surg.* 2017;39:276-83.
122. Assessment in medicine. Reimbursement of medical devices in Germany [Internet]. [cité

28 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.aim-germany.com/sites/aim-germany.com/myzms/content/e207/citemtext/AiM\\_Reimbursement\\_of\\_Medical\\_Devices\\_in\\_Germany\\_2020\\_21\\_eng.pdf](https://www.aim-germany.com/sites/aim-germany.com/myzms/content/e207/citemtext/AiM_Reimbursement_of_Medical_Devices_in_Germany_2020_21_eng.pdf)

123. gbe-bund.de. Health expenditures in Germany as share of GDP and in millions of euro [Internet]. 2020 [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=27285560&nummer=522&p\\_sprache=E&p\\_indsp=-&p\\_aid=73661981](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=27285560&nummer=522&p_sprache=E&p_indsp=-&p_aid=73661981)

124. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Health Technology Assessment: A Perspective from Germany. Value Health. 2009;12:S20-7.

125. Regulatory affairs professionals society. Germany Reimbursement Profile [Internet]. 2017 [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.raps.org/regulatory-focus<sup>TM</sup>/news-articles/2017/10/germany-reimbursement-profile>

126. Henschke C, Bäuml M, Weid S, Busse R. The German NUB Regulation – A Gateway for Introducing Innovative Medical Devices into the German Inpatient Reimbursement System? [Internet]. 2004. Disponible sur: [https://www.mig.tu-berlin.de/fileadmin/a38331600/2009.lectures/Innsbruck\\_2009.06.22.ch\\_EHMA.pdf](https://www.mig.tu-berlin.de/fileadmin/a38331600/2009.lectures/Innsbruck_2009.06.22.ch_EHMA.pdf)

127. g-drg.de. Liste des informations [Internet]. 2020 [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.g-drg.de/G-DRG-System\\_2020/Neue\\_Untersuchungs-\\_und\\_Behandlungsmethoden\\_NUB/Aufstellung\\_der\\_Informationen\\_nach\\_6\\_Abs.\\_2\\_KHEntgG\\_fuer\\_2020](https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2020/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntgG_fuer_2020)

128. Boston Scientific. DRG 2020 - Thrombektomie (Hors ligne). 2020.

129. Snitem. Panorama et analyse qualitative de la filière industrielle des dispositifs médicaux en France 2019 [Internet]. 2020 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0006105424e05e637bda8>

130. France Biotech. Les patients en France auront demain un meilleur accès à l'innovation médicale [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: [http://www.france-biotech.fr/wp-content/uploads/2020/01/France\\_Biotech\\_CP\\_PLFSS\\_final\\_06012020.pdf](http://www.france-biotech.fr/wp-content/uploads/2020/01/France_Biotech_CP_PLFSS_final_06012020.pdf)

131. JORF n°0241 du 16 octobre 2019, texte n° 10. Arrêté du 11 octobre 2019 pris pour l'application du décret n°2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000039223488&categorieLien=id>

132. Olinic D-M, Stanek A, Tataru D-A, Homorodean C, Olinic M. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. J Clin Med. 2019;8(8):1215.

# ANNEXES

## *Annexe 1 - Contre-indications à la fibrinolyse in situ (132)*

<b>Contre-indications absolues</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hémorragie interne active ;</li> <li>- hémorragie intracrânienne récente ;</li> <li>- présence du syndrome de loge ;</li> <li>- ischémie grave nécessitant une intervention chirurgicale immédiate ;</li> <li>- pour la streptokinase : administration préalable de la streptokinase.</li> </ul>
<b>Contre-indications relatives</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hypertension artérielle (HTA) sévère non contrôlée (pression systolique &gt; 180 mmHg, pression diastolique &gt; 110 mmHg) ;</li> <li>- perforation d'un vaisseau non compressible ;</li> <li>- tumeur intracrânienne ;</li> <li>- accident vasculaire cérébral ischémique &lt; 2 mois ;</li> <li>- neurochirurgie ou traumatisme crânien au cours des 3 derniers mois ;</li> <li>- hémorragie gastro-intestinale &lt; 10 jours ;</li> <li>- insuffisance hépatique, notamment en cas de coagulopathie ;</li> <li>- grossesse ou post-partum ;</li> <li>- endocardite bactérienne ;</li> <li>- antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité grave aux produits de contraste.</li> </ul>

## *Annexe 2 - Equation de recherche*

L'équation de recherche utilisée pour la revue de littérature est la suivante :

((("Evaluation study"[Publication type] OR "Clinical Study"[Publication type] OR "Treatment Outcome"[Mesh]) AND "Ischemia "[Mesh] AND "Acute Disease"[Mesh] AND ("Arterial Occlusive Diseases"[Mesh] OR "Peripheral Vascular Diseases"[Mesh] OR "Embolism and Thrombosis"[Mesh]) AND ("Limb Salvage"[Mesh] OR "Extremities"[Mesh]) AND ("Endovascular Procedures"[Mesh] OR "Thrombectomy"[Mesh] OR "Embolectomy"[Mesh])) OR ((("acute limb ischemia" OR "acute lower limb ischemia" OR ((("acute" OR "urgent" OR "emergency" OR "life-threatening") AND ("ischemia" OR "occlusive" OR occlusion\* OR "thrombosis" OR "embolism" OR "malperfusion") AND ("artery" OR "arterial" OR "arteries") AND (limb\* OR extremit\*))) AND ("revascularisation" OR "revascularization" OR "thrombectomy" OR "debulking") AND (pharmacomechanic\* OR "percutaneous" OR "mechanical thrombolysis" OR mechanic\* OR "rotative" OR rotation\* OR fragmentati\* OR "aspiration" OR "rheolytic" OR "hydrodynamic" OR "ultrasound-accelerated" OR "ultrasound-enhanced") AND (efficacy OR effectiveness OR safety)))

*Annexe 3 - Scores GRADE et MINOR attribués pour intégration ou exclusion à la revue de littérature*

Étude	Score	Intégration
Byrne et al., 2014	MINOR 12	Oui
Chait et al., 2019	MINOR 10	Non
De Athayde Soares et al., 2020	MINOR 13	Oui
Gandhi et al., 2018	MINOR 12	Oui
Kronlage et al., 2017	MINOR 11	Oui
Kwok et al., 2018	MINOR 15	Oui
Leung et al., 2015	MINOR 17	Oui
Muli Jogi et al., 2018	MINOR 13	Oui
Scherthaner et al., 2014	MINOR 15	Oui
Schrijver et al., 2015	GRADE 4	Oui

*Annexe 4 - Analyse de la qualité selon la grille du NIH (94)*

Critères de jugement du NIH :

1. Was the study described as randomized, a randomized clinical trial, or an RCT?
2. Was the method of randomization adequate ?
3. Was the treatment allocation concealed?
4. Were study participants and providers blinded to treatment group assignment?
5. Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' group assignments?
6. Were the groups similar at baseline on important characteristics that could affect outcomes (e.g., demographics, risk factors, co-morbid conditions)?
7. Was the overall drop-out rate from the study at endpoint 20% or lower of the number allocated to treatment?
8. Was the differential drop-out rate (between treatment groups) at endpoint 15 percentage points or lower?
9. Was there high adherence to the intervention protocols for each treatment group?
10. Were other interventions avoided or similar in the groups (e.g., similar background treatments)?
11. Were outcomes assessed using valid and reliable measures, implemented consistently across all study participants?
12. Did the authors report that the sample size was sufficiently large to be able to detect a difference in the main outcome between groups with at least 80% power?
13. Were outcomes reported or subgroups analyzed prespecified (i.e., identified before analyses were conducted)?

14. Were all randomized participants analyzed in the group to which they were originally assigned, i.e., did they use an intention-to-treat analysis?

Critère n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Byrne 2014	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	NR	NR	NA	NA	ID	Non	Non	Non
De Athayde Soares 2020	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	NA	NA	ID	Non	Non	Non
Gandhi 2018	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	NA	NA	NA	NA	ID	Non	Non	Non
Kronlage 2017	Non	Non	Non	Non	Non	Non	NR	NR	NA	NA	Non	Non	Non	Non
Kwok 2018	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	NA	NA	ID	Non	Non	Non
Leung 2015	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	NR	NR	NA	NA	Oui	Non	Oui	Oui
Muli Jogi 2018	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	NA	NA	ID	Non	Non	Non
Schernthaner 2014	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	NA	NA	ID	Non	Non	Non
Schrijver 2015	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	NA	NA	Oui	Oui	Oui	Oui

ID : Indéterminable

NA : Non applicable

NR : Non reporté

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**LO Jodie**

**Les dispositifs médicaux innovants dans le traitement de l'ischémie artérielle périphérique aiguë : aspects cliniques et économiques**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2020 133p.

**RESUME**

Le domaine de la santé est caractérisé par une innovation constante dans un but d'amélioration des soins pour une meilleure prise en charge des patients. Les dispositifs médicaux suivent un modèle d'innovation graduel et sont particulièrement enclins à ces avancées technologiques pour répondre à des besoins grandissants d'une population croissante et vieillissante. Cependant, le contexte réglementaire des dispositifs médicaux se durcit en Europe avec le règlement 2017/745 qui régit l'ensemble du cycle de vie des dispositifs, avec notamment un renforcement des pratiques de marquage pour la mise sur le marché et l'évaluation ou la réévaluation des données cliniques de certains dispositifs médicaux. En parallèle, l'innovation va de pair avec une inflation des prix. En revanche, relevant d'un système de financement solidaire, les gouvernements exercent une pression sur les dépenses de santé. En France, le contrôle des coûts de santé se traduit par des modalités d'accès au marché difficile. Ce travail met en lumière les difficultés d'accès au marché et les limites du système de soins français au travers de l'exemple des dispositifs innovants de thrombectomie mécanique percutanée utilisés dans le traitement de l'ischémie artérielle périphérique aiguë.

Les dispositifs médicaux innovants de thrombectomie mécanique percutanée semblent présenter plusieurs avantages par rapport aux techniques actuelles utilisées en France, et notamment la fibrinolyse *in situ*, incluant la désocclusion rapide des membres, la réduction de la durée d'intervention et d'hospitalisation en unité de soins intensifs et une diminution de la quantité d'agent lytique utilisée et des effets indésirables associés. Cependant, les avantages des dispositifs et la non-infériorité ou supériorité en termes d'efficacité et de sécurité ne sont pas avérés. Des données de la littérature insuffisantes et un coût élevé des dispositifs constituent des freins à l'adoption des dispositifs et leur prise en charge dans le système français. En revanche, l'utilisation des dispositifs est appuyée par les sociétés savantes qui recommandent l'utilisation des techniques comme traitement adjuvant. D'un point de vue économique, bien que la charge directe soit impactée à la hausse par les nouveaux dispositifs, ils sont également associés à une réduction d'autres postes de dépenses i.e. activités cliniques, surveillance continue, etc. De plus, la pratique clinique est en faveur de ces dispositifs qui sont utilisés dans d'autres pays comme l'Allemagne ou les États-Unis. Une comparaison au système de santé allemand montre que malgré des dispositions réglementaires communes dans les états membres de l'Union européenne, des inégalités existent entre les territoires sur le sujet de l'accès au marché des dispositifs médicaux. Des disparités de prise en charge existent, avec un accès facilité et accéléré aux technologies et par extension aux innovations pour les patients allemands par rapport aux patients français.

**MOTS CLES**

Accès au marché, dispositifs médicaux, thrombectomie mécanique percutanée

**JURY**

M. ARMOIRY Xavier - Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Président du Jury  
Mme de LEOTOING Lucie - Docteur en Pharmacie  
M. LERMUSIAUX Patrick - Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

**DATE DE SOUTENANCE**

Jeudi 4 février 2021

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

2 rue Pache – 75011 Paris