

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024

N° 69

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Impact clinique d'une alerte de l'explantation d'un défibrillateur implantable suite à une
alerte de matériovigilance : étude de cohorte

Par

Laetitia Alric

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 OCTOBRE 2024

JURY

Président :

M. Hassan ALLOUCHI, Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, CHRU de Tours

Membres :

M. Vianney TULOUP, Pharmacien, Assistant Hospitalo-Universitaire, CHRU de Tours

Mme Audrey LEFRANÇOIS, Pharmacien, Praticien Hospitalier CHR d'Orléans

Mme Sonia MITRESKI, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours

M. Côme PASQUALIN, Maître de Conférence Universitaire, Faculté de Pharmacie de Tours

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

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.

Date : 14/10/2024

L'étudiant

AURIC Lætitia

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements

A mon président de jury, M. Hassan Allouchi, de m'avoir fait l'honneur de présider ma soutenance,

A Vianney, mon directeur de thèse, pour avoir accepté une énième thèse malgré ta charge de travail, et également d'être un pharmacien formidable et passionné,

A Audrey, pour m'avoir initié à la matériovigilance, domaine qui m'a immédiatement plu, et pour ta bienveillance,

A Sonia, que j'ai été ravie de retrouver à Clocheville, après t'avoir connue à l'UBCO,

A M.Pasqualin, d'avoir accepté au pied-levé de participer à mon jury,

A mon Papa, pour m'avoir envoyé quantité de tutoriels youtube sur l'utilisation de Rstudio,

A ma Maman, pour me fournir en romans policiers depuis ma naissance,

A mon frère Antoine, pour tes froncements de sourcils encourageants,

A ma sœur Gugu, pour tes analyses de caractère fine malgré le rôle de clown familial,

A mes grand-parents, même si plusieurs d'entre vous êtes partis trop tôt pour ce jour, vous m'avez éveillé à la science (merci Papy), l'art (merci Grand-Père), la cuisine (merci Yaya) et le style (merci Mimi),

A Nico B, grâce à qui l'exil loin de mon sud a fini par valoir le coup,

A Julia, mon petit soleil marseillais, on tient toujours à notre petit potager,

A Nico G, un de mes premiers amis de pharmacie, que j'ai hâte de retrouver malgré ton agenda de ministre,

A mes colocs, Elise (et tes sursauts hystériques) et Pauline (à ton sens de la mode et tes moves sur le dance-floor), à cause de qui je ne supporte plus de vivre seule,

A Jesse, marseillo-parisano-bordelais, compère de mes meilleurs tapages de pied,

A mes Centre Val-de-Loiriens (assimilés), Léa et ton rire communicatif (la meilleure part du BIC), Louise, Issam, Mathieu et Mathilde le duo maléfique (gloire au BIT), Tristan, Aymeric, Julie, AER, Lisa, Manon (la star), Elsa, Guillaume (frappucino) celles et ceux que j'ai déjà cité, et tous les autres,

A mon bureau au BIBIPHT, sur qui je peux compter pour vider les comptes, pardon organiser des évènements de qualité,

Table des matières

Liste des Abréviations.....	3
Liste des Figures	3
Liste des Tableaux.....	4
Liste des Annexes	4
Partie I : Introduction générale.....	5
Le Dispositif Médical.....	5
Définition du Dispositif Médical	5
Classification des Dispositifs Médicaux	5
Traçabilité des Dispositifs Médicaux	6
La Matérovigilance.....	8
Les Implants Cardiaques.....	10
Rappel sur la conduction électrique cardiaque.....	10
Les implants cardiaques	11
Le Pace-Maker	11
Le Défibrillateur Automatique Implantable (DAI)	12
La resynchronisation cardiaque(15,16)	13
Contexte de l’alerte de matériovigilance	13
Partie II : Article	15
Contexte	15
Matériel et méthode	15
Résultats	17
Comparaison des populations explantées et non explantées : paramètres généraux et FDRCV .	17
Comparaison des populations explantées et non explantées : évènements cardiovasculaires recensés.....	21
Comparaison dans la population explantée : évènements cardiovasculaires recensés avant et après la chirurgie d’explantation.....	23
Mortalité.....	25
Discussion.....	26
Bibliographie	28
Annexes.....	30
Annexe 1 : Description des variables	30
Annexe 2 : Script Rstudio	31
Annexe 3 : Logigramme CERFA	36

Liste des Abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ANOVA : ANalysis Of VAriance
APODEC : Association de PORteurs de Dispositifs Electriques Cardiaques
BAV : Bloc Auriculo Ventriculaire
CERFA : Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
DAI : Défibrillateur Automatique Implantable
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DM : Dispositif Médical
ECG : ElectroCardioGramme
IMC : Indice de Masse Corporelle
IUD : Identifiant Unique du Dispositif
FDRCV : Facteur de Risque Cardio Vasculaire
NYHA : New York Heart Association
PIP : Poly-Implant-Prothèses
PM : Pace Maker
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil
SNDS : Système National des Données de Santé

Liste des Figures

Figure 1: Classification des dispositifs médicaux selon la réglementation européenne issu du Guide de bonnes pratiques de traitement des dispositifs médicaux réutilisables de la SF2H, édition 2022..... 6
Figure 2 : Tableau d'aide au choix de la traçabilité, issu du guide Traçabilité des DM, Europharmat, octobre 2016 7
Figure 3: Défibrillateur implantable Assurity PM 2272, issu du catalogue ABBOTT 12
Figure 4: Représentation des paramètres généraux selon les groupes explantés / non explantés 18
Figure 5: histogramme du nombre de patients concernés par la variable "Réhospitalisation dans un service de cardiologie-rythmologie dans l'année suivant la primo-implantation" 22
Figure 6 : histogramme du nombre de patients concernés par la variable "Passage aux urgences dans l'année suivant la primo-implantation" 22

Figure 7 : histogramme du nombre de patients concernés par la variable "Infection post-opératoires dans l'année suivant la primo-implantation"	23
Figure 8 : histogramme du nombre de patients explantés concernés par la variable "Réhospitalisation dans un service de cardiologie-rythmologie "	24
Figure 9 : histogramme du nombre de patients explantés concernés par la variable "passage aux urgences"	25
Figure 10 : histogramme du nombre de patients explantés concernés par la variable "infection post-opératoire"	25

Liste des Tableaux

Tableau 1: Résultat du test paramétrique ANOVA pour $p > 0.05$ entre les populations explantées et non explantées sur les paramètres généraux	19
Tableau 2: Résultat du test paramétrique ANOVA pour $p > 0,05$ entre les populations explantées et non explantées sur les facteurs de risques cardiovasculaires, pour vérifier l'égalité des variances	19
Tableau 3 : Résultats du test paramétrique de Student pour $p > 0.05$ entre les populations explantées et non explantées sur les facteurs de risques cardiovasculaires	20
Tableau 4 : Tableau de contingence de la variable ré hospitalisation dans l'année suivant la primo implantation en fonction de l'explantation.....	21
Tableau 5 : Tableau de contingence de la variable passage aux urgences dans l'année suivant la primo implantation en fonction de l'explantation.....	21
Tableau 6 : Tableau de contingence de la variable infections post opératoires suivant la primo implantation en fonction de l'explantation	21
Tableau 7 : Résultats des tests paramétriques de Mc Nemar pour $p\text{-value} > 0,05$ sur les échantillons appariés population explantée avant et après l'explantation	24

Liste des Annexes

Annexe 1 : Description des variables
Annexe 2 : Script Rstudio
Annexe 3 : logigramme CERFA

Partie I : Introduction générale

Le Dispositif Médical

Définition du Dispositif Médical

Selon la définition du Code de la santé publique, article L5211-1, on entend par dispositif médical « 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 mentionnées ci-après 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 ».

Un DM peut avoir une fonction diagnostique, curative, préventive(1)... et posséder plusieurs caractéristiques : implantable (DM introduit dans une cavité naturelle ou chirurgicale, pour une durée supérieure à 28 jours), actif (s'il nécessite une source d'énergie pour fonctionner).

Classification des Dispositifs Médicaux

Le choix de la classe du DM s'effectue en fonction du risque associé à son utilisation, et est sous la responsabilité du fabricant. On retrouve dans la figure 1(2) la classification des dispositifs médicaux et les principaux dispositifs médicaux de chaque classe.. Plus la classe est élevée, plus il peut représenter un risque pour le patient (invasif, risque infectieux...).

Classe I : risque potentiel faible - DM non invasifs en contact avec une peau saine Exemples : fauteuil roulant, bande de contention, thermomètre, lunette, lit médical - DM invasifs utilisés ponctuellement (<60 min.) et réutilisables Exemples : pince, ciseaux, porte-lame de bistouri	Classe IIa : risque potentiel modéré - DM invasifs temporaires* et court terme - DM non invasifs destinés à conduire ou stocker du sang, fluides ou tissus - Prothèses dentaires permanentes Exemples : échographe, sonde d'intubation ou urinaire, set de perfusion, respirateur, agrafe cutanée, EFR
Classe IIb : risque potentiel élevé - DM invasifs chirurgicaux longs termes et implantables - DM actif destiné au contrôle ou monitoring de l'administration d'un liquide biologique ou potentiellement dangereux - DM de contraception ou protection des maladies sexuellement transmissibles Exemples : hémodialyseur, pompe à perfusion, pompe à insuline externe, endoprothèse œsophagienne, fil non résorbable	Classe III : risque potentiel critique - DM invasifs en contact avec le système nerveux central, système circulatoire ou cœur - DM fabriqués à partir de tissus d'origine animale ou humaine - DM associés à des médicaments Exemples : implant mammaire, stent coronaire actif, prothèse, stérilet, stimulateur cardiaque, chambre implantable

* Temporaire : normalement destiné à être utilisé en continu pendant une durée de moins de 60 minutes.

Figure 1: Classification des dispositifs médicaux selon la réglementation européenne issu du Guide de bonnes pratiques de traitement des dispositifs médicaux réutilisables de la SF2H, édition 2022

Traçabilité des Dispositifs Médicaux

De cette classification dépendra également le type de traçabilité à appliquer pour le DM.

Une traçabilité complète implique d'associer à chaque dispositif médical sa dénomination, numéro de lot/série, son identifiant unique de dispositif (IUD), le nom de son fabricant/fournisseur. La date de délivrance est conservée, ainsi que le service destinataire. Lors de l'utilisation, on recueille l'identité du patient et le médecin utilisateur. Ces données seront conservées 10 ans, 40 en cas de DM comportant des substances dérivées du sang.

Une carte d'implant(3) doit également être remise au patient. Elle reprendra les informations principales citées plus haut.

Pour déterminer si un dispositif médical doit avoir une traçabilité, on peut suivre la Figure 2 issu du guide Traçabilité des DM(4).

Aide au choix des produits à tracer

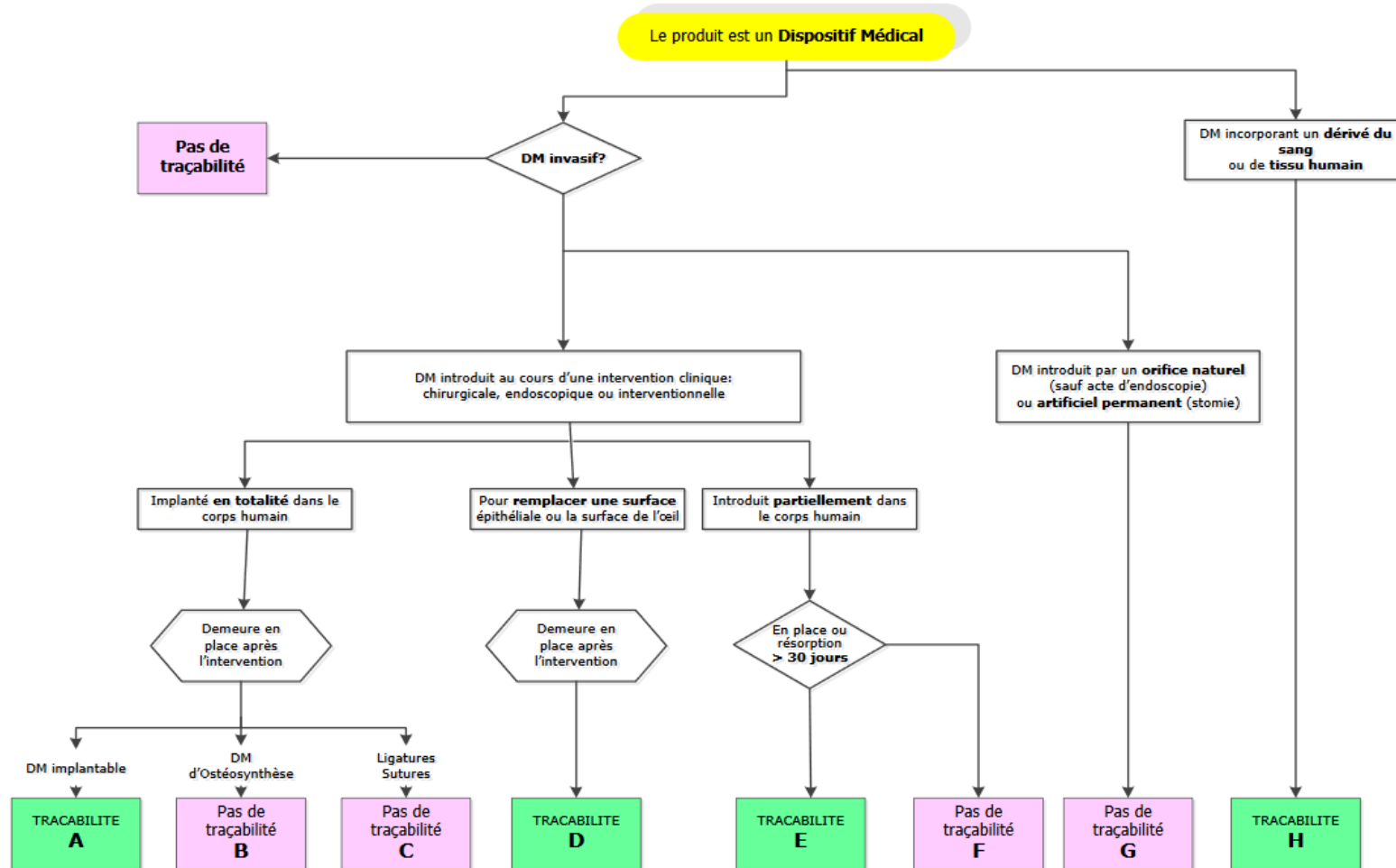


Figure 2 : Tableau d'aide au choix de la traçabilité, issu du guide Traçabilité des DM, Europharmat, octobre 2016

La Matérovigilance

La matériovigilance concerne la surveillance des dispositifs médicaux et de recenser les effets indésirables (5) après la mise sur le marché du dispositif médical. Elle est encadrée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

Elle peut s'effectuer de manière descendante (alerte réalisée par le fournisseur ou fabricant ou ANSM auprès des centres de santé) ou ascendante (établissements de santé auprès du fournisseur fabricant, voire de l'ANSM).

Lors d'incidents graves, il est obligatoire pour les professionnels de santé de déclarer les faits auprès de l'ANSM, via le formulaire CERFA (Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs) disponible sur le site de l'ANSM(6), ou le portail gouvernemental dédié au signalement (7). Afin de déterminer la gravité de l'incident, un logigramme existe sur le formulaire CERFA cité plus haut. Il est notable qu'un incident peu grave mais répété peut faire l'objet d'un signalement auprès de l'ANSM. En cas de non déclaration, le professionnel de santé en faute peut se voir infliger une amende de 1500 euros(8).

Pour un établissement de santé, il est obligatoire de nommer un correspondant local de matériovigilance(9), quel que soit sa profession au sein de celui-ci. Ce correspondant sera en charge d'analyser et de faire remonter ci-besoin les déclarations réalisées par les services de soins.

Pour la bonne réalisation de la déclaration de matériovigilance, le plus de détail possible sont à recueillir (nature de l'incident, dispositif médical concerné avec sa référence, numéro de lot/série, impact sur le patient, service de soins impliqué...) afin de déterminer précisément si l'incident découle d'un dysfonctionnement réel du DM, ou s'il est lié à mésusage (pouvant résulter d'un défaut de formation). Dans le contexte actuel de rupture de stock, ce cas peut être fréquent, puisqu'un service de soins peut se retrouver confronté du jour au lendemain à un DM auquel il n'est pas familier, ou qui fonctionne différemment de la référence habituelle.

Une fois la déclaration réalisée, le fournisseur peut commencer une enquête au sein de son processus de production, et engager des mesures correctives si l'incident est grave ou répété

(relevé par plusieurs établissements différents). L'établissement de santé peut également mettre des actions correctives adaptées (formation, retrait de la référence du livret...).

En cas de risque majeur pour la santé, ou d'incidents répétés, l'ANSM et/ou le fournisseur peut exiger un retrait de lot des dispositifs médicaux défectueux. Un retrait de lot sur un DM de classe I n'aura pas le même impact qu'un DM de classe III, surtout si celui-ci est déjà administré au patient. De même, un retrait de lot peut avoir diverses causes, qui n'auront pas nécessairement un impact clinique (par exemple, un défaut d'impression de l'étiquette avec inversion de la date de fabrication et de la date de péremption, pouvant amener à jeter prématurément un stock de dispositifs). Le degré d'urgence de ce retrait de lot sera également à temporer en cas de risque de rupture du stock de l'établissement de santé, avec des conséquences parfois délétères sur la prise en charge des patients.

Les Implants Cardiaques

Rappel sur la conduction électrique cardiaque

Le cœur est un muscle cardiaque qui se contracte sous impulsion électrique. C'est la conduction électrique qui permet d'assurer un rythme cardiaque régulier. Le signal naît dans le nœud sinusal au nœud auriculo-ventriculaire, et se traduit par la contraction des oreillettes, puis des ventricules lorsque le signal se propage dans le faisceau de His et le réseau de Purkinje. C'est cette contraction synchrone des oreillettes puis des ventricules qui permet d'assurer un rythme cardiaque régulier.

La circulation sanguine artérielle et veineuse est dépendante de ce rythme cardiaque, et tout dysfonctionnement peut se traduire pathologiquement.

Un rythme trop lent peut conduire à une bradycardie, souvent asymptomatique. Les raisons sont multiples (cause congénitale, tissu cicatriciel post infarctus du myocarde...)

Lorsque la conduction s'interrompt entre les oreillettes et les ventricules, on parle de bloc auriculo-ventriculaire (BAV)(10). Cette interruption peut être partielle ou totale. Il existe trois degrés de BAV, caractérisés par les ondes P et le complexe QRS.

Le BAV de 1^{er} degré présente une onde P (contraction des oreillettes) avec un intervalle anormalement allongé avant le complexe QRS (contraction des ventricules)

Le BAV de 2^{ème} degré présente une onde P normale parfois sans complexe QRS.

Le BAV de 3^{ème} degré présente une absence totale de relation entre les ondes P et les complexes QRS.

Ce BAV entraîne une bradyarythmie pouvant nécessiter l'implantation d'un stimulateur cardiaque, systématiquement à partir du 2^{ème} degré.

Ces différents troubles du rythme sont diagnostiqués notamment par electro-cardiogramme (ECG).

Les implants cardiaques

En plus des traitements médicamenteux pour les troubles du rythme cardiaque, certains patients peuvent bénéficier d'une aide interne, sous la forme d'un implant cardiaque. Il en existe plusieurs types (Stimulateurs/pace-maker, défibrillateur...) détaillé plus loin.

Ces implants cardiaques sont une aide électrique pour les cœurs défaillants, composé en général d'un boîtier contenant les circuits électroniques et la pile, ainsi que des sondes qui vont jusqu'aux cavités cardiaques par voie transveineuse. Ils sont implantés chirurgicalement sous anesthésie locale la plupart du temps.

Le nombre de chambre est un indicateur du nombre de cavités cardiaques que l'implant peut stimuler (monochambre pour le ventricule gauche, double chambre si s'y ajoute le ventricule droit, et triple chambre en cas de stimulation de l'oreillette droite).

On estime la durée de vie d'un implant cardiaque à 10 ans en moyenne(11).

Plus un implant cardiaque est explanté chirurgicalement à distance de son implantation, plus l'adhérence rend celle-ci compliquée et augmente le risque associé (infectieux...). Cette procédure peut se faire pour remplacer un boîtier en fin de vie, ou en cas de dysfonctionnement.

De par leur nature implantable, à proximité ou en contact avec le système cardiovasculaire, les implants cardiaques sont des dispositifs de classe III, à risque potentiel critique (cf la figure 1 : classification des défibrillateurs implantables selon la réglementation européenne).

Selon le logigramme (Figure 2) issu du Guide Traçabilité des DM (4), ces implants cardiaques doivent avoir une traçabilité complète.

Le Pace-Maker

Le pace-maker ou stimulateur cardiaque, est composé d'une pile et d'un boîtier électronique, implanté sous la peau. S'y ajoute les électrodes, implantées au niveau de la cavité cardiaque ciblée. Il est indiqué en cas de bradycardie, afin de stimuler un cœur battant trop lentement.

Le Défibrillateur Automatique Implantable (DAI)

D'après les chiffres de la Société Française de cardiologie, 15 000 DAI ont été implantés en 2019(12). Le DAI est composé d'un boîtier contenant la pile, le condensateur et le circuit électronique, qui sera glissé sous la peau ou le muscle en pectoral gauche. Les sondes seront en contact avec le muscle cardiaque.

Le DAI analyse en continu le rythme cardiaque, et en cas d'anomalie critique, est capable d'envoyer un signal approprié pouvant aller jusqu'à 500 volts. Il est indiqué pour les patients à haut risque cardiaque, pouvant aller jusqu'à la mort subite en cas de troubles ventriculaires.



Figure 3: Défibrillateur implantable Assurity PM 2272, issu du catalogue ABBOTT

Le DAI Assurity PM 2272 dit « Saint-Jude » (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) est un d éfibrillateur implantable double chambre, distribué en France par ABBOTT(13). Par rapport à un stimulateur cardiaque anti bradycardique, il possède également une fonction d'analyse du rythme cardiaque, afin de prévenir et traiter les arythmies malignes(14). Il permet également la mise en place d'une télésurveillance par MERLIN.NET. Celle-ci permet une surveillance médicale à distance et un ajustement des paramètres du défibrillateur selon les données enregistrées par le médecin en charge du télé-suivi.

Il est indiqué pour les BAV de 2 et 3^{ème} degré.

La resynchronisation cardiaque(15,16)

Dans le cas de pathologies cardiaque où la synchronisation entre les cavités cardiaques est perdue, l'utilisation de stimulateurs cardiaques (pace-maker ou défibrillateur selon la pathologie) permet de la restaurer. Pour cela, 3 électrodes sont introduites (oreillette droite et les deux ventricules, dans le sinus coronaire) en plus du boîtier de stimulation (introduit en sous pectoral gauche). Cette thérapie traite notamment les insuffisances cardiaques de classe NYHA (New York Heart Association) II, III ou IV(17).

Contexte de l'alerte de matériovigilance

En juillet 2022, une alerte de matériovigilance émanant du laboratoire ABBOTT rend compte d'une usure prématurée des batteries d'un sous-ensemble de défibrillateur implantable Assurity et Endurity des références suivantes : PM2152, PM2162, PM2172, PM2272 (455 dispositifs), à la suite d'un problème de conception. Cette défaillance entraîne des dysfonctionnements au niveau du générateur d'impulsion et réduit la durée de vie de la batterie, garantie habituellement à 8 ans(18), à moins de 2 selon les cas. Le problème identifié est un défaut de soudure du boîtier, rendant celui-ci perméable à l'humidité. L'un des principaux modèles concernés est le PM 2272 Assurity.

L'alerte a été lancée sur le site de l'ANSM(19) et auprès des prestataires de santé ayant utilisé ces produits par le fournisseur. Une page dédiée sur le site web Abbott(20), permettait à tout professionnel de santé de s'assurer que le défibrillateur était concerné ou non.

L'alerte faisait suite à plusieurs plaintes remontant directement de professionnels de santé, qui constataient lors d'examen de routine que l'espérance de vie estimée du défibrillateur implantable de leur patient était réduite par rapport à leur date d'implantation. Le CHRU (Centre Hospitalier Régional Universitaire) de Tours n'a pas déclaré d'incident avant l'alerte du fournisseur, aucun DM n'ayant à ce moment-là présenté de dysfonctionnement. Chaque défibrillateur explanté a cependant fait l'objet d'une matériovigilance par la suite.

Au CHRU de Tours, la PUI (Pharmacie à Usage Intérieur) assure cette traçabilité, au moyen de deux logiciels, Cardioreport®, rempli par les chirurgiens lors de l'implantation du dispositif, et Pharma®, lors de la réception et demande de renouvellement de stock. Il a donc été relativement aisé de retrouver l'identité de chaque patient concerné par l'alerte et d'entrer sur la page dédiée du site web Abbott chaque numéro de série, afin de cibler les patients que les cardiologues devaient rappeler en consultation.

Ils ont ainsi pu évaluer pour chaque patient la marche à suivre : une explantation pour les patients dépendants de la stimulation cardiaque à plus de 50%, avec implantation d'un nouveau DAI, ou une simple surveillance par télétransmission pour les autres.

Les recommandations du fournisseur étaient d'explanter chirurgicalement les patients à haut risque de blessure en cas de dysfonctionnement et/ou ceux ayant présenté un signal d'indicateur de performance électronique. Tous les patients devaient bénéficier d'une télésurveillance.

Partie II : Article

Contexte

Les défibrillateurs sont des dispositifs implantables actifs capables de traiter des pathologies du rythme ventriculaires par des chocs électriques, permettant la reprise d'un rythme sinusal. En France, 14 000 DAI sont implantés chaque année et on estime qu'en 2020, 80 000 personnes vivaient avec un DAI selon l'APODEC(21).

L'alerte ANSM et du laboratoire Abbott de juillet 2022 portant avis de matériovigilance et indiquant le retrait de lot de certains pacemakers est une première en France, notamment du fait d'un nombre important d'explantations à prévoir. Une baisse majeure de l'espérance de vie de certains lots de pacemakers implantés a été remarquée, une rupture de l'étanchéité des boîtiers étant mise en cause.

Là où l'évaluation directe de la morbi-mortalité d'une molécule ou d'un DM/DMI à retirer du marché est aisée, il est en revanche plus complexe, et moins rapporté dans la littérature, d'évaluer l'impact du retrait du matériel ou de la molécule.

Nous avons choisi de nous intéresser à l'impact de la chirurgie d'explantation des DAI défectueux sur les patients concernés, en termes d'évènements cardiovasculaires de tout type, de ré hospitalisation dans un service de cardiologie – rythmologie et la présence ou non d'infections de site opératoire. Cette cohorte nous permet d'évaluer l'impact secondaire d'un retrait de lot sur les patients concernés, et non seulement l'impact primaire qui était ici une réduction de la durée de vie du dispositif implantable.

Matériel et méthode

Tous les patients ayant reçu un dispositif implantable de la marque ont été inclus dans notre étude. La liste de patients concernés par le retrait de lot a été extraite via les données de traçabilité du logiciel Pharma®, pour toutes les références citées. Chaque numéro de série a été entré sur le site web ABBOTT Cardiovascular(20) afin d'écarter les défibrillateurs cardiaques

conformes. L'analyse statistique a été réalisée sur la part de patients concernés par le retrait de lot.

Les données suivantes ont été récoltées rétrospectivement (entre septembre 2023 et septembre 2024): paramètres généraux (Indice de Masse Corporelle (IMC), âge à l'implantation, âge au moment de l'alerte, Débit de Filtration Glomérulaire (DFG)), facteurs de risques cardiovasculaires (FDRCV), recensés par les chirurgiens cardiaques lors de la primo implantation du PM 2272 (âge, sexe masculin, Hypertension Artérielle (HTA), sédentarité, hérédité, diabète, SAOS, alcoolisme, tabac sevré ou non, dyslipidémie, surpoids, obésité). Ont été également recueillies les données de suivi sur la morbi-mortalité: fréquence de réhospitalisations en service de cardiologie, ou pour une raison cardiaque (hors hospitalisation pour explantation post matériovigilance), passage aux urgences, infections post opératoires post primo implantation. La cause de décès, s'il a eu lieu, a également été relevée.

La population de patients explantés a été comparée à la population de patients non explantés présentant le même dispositif implantable mais ne nécessitant pas un changement de boîtier, en cohérence avec la recommandation de l'ANSM.

Le recueil des données patients a été effectué sur le logiciel de dossier patient informatisé Cerner Millennium®. Les données ont été compilées sur une base Excel de la suite Microsoft Office. L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel Rstudio(22).

Afin de comparer les populations explantées et non explantées sur leurs paramètres généraux, nous avons réalisé un test paramétrique de Student (1 variable quantitative), avec l'hypothèse que si la p-value était supérieure à 0,05, les populations ne présentaient pas de différence. Les conditions nécessaires pour réaliser ce test ont été vérifiées au préalable (effectifs >30, et variances égales par le test paramétrique ANOVA). Dans le cas où les conditions n'étaient pas remplies, nous avons réalisé un test de Student pour variances inégales.

La même démarche a été appliquée aux facteurs de risques cardiovasculaires.

Afin de déterminer si l'explantation était corrélée significativement aux complications cliniques post primo-implantation dans l'année, nous avons réalisé un test paramétrique du χ^2 pour les variables d'intérêt retrouvées. Un test exact de Fischer a été réalisé pour les variables d'intérêt, qui ne remplissaient pas les conditions initiales du test du χ^2 (à savoir, effectifs attendus >5), conditions vérifiées par la constitution de tableaux de contingence.

Nous avons réalisé un test de Mc Nemar (adapté à la comparaison de variables quantitatives issues de séries appariées : la population explantée avant et après la chirurgie d'explantation), pour lequel les conditions étaient remplies (paires discordantes >10), avec l'hypothèse nulle, pour $p\text{-value} > 0.05$, que les complications cliniques entre les deux séries ne présentaient pas de différence significative.

Résultats

Description générale

Entre août 2018 et juillet 2022, 209 patients au CHRU de Tours ont été implantés d'un défibrillateur implantable Assurity PM2272. Seuls 77 d'entre eux, soit 37%, étaient concernés par le retrait de lot. Le ratio H/F était de 1,75. Le poids moyen était de 76,7 kg ($\pm 15,3$ kg). L'IMC moyenne était de 27,8 ($\pm 5,38$). Le nombre moyen de facteurs de risques cardio-vasculaires était de 4,3 ($\pm 1,59$).

Sur ces 77 patients, 33 ont bénéficié d'une explantation, soit 42,1% de la population étudiée. Tous les patients avaient été implantés avec un Assurity PM 2272, d'un numéro de série unique, entre janvier 2020 et mai 2022.

Le temps moyen de prise en charge opératoire entre l'alerte et la chirurgie de primo-explantation (PE) était de 4,32 mois ($\pm 9,46$ mois). Le temps moyen d'implantation du DAI défectueux était de 19,3 mois ($\pm 1,78$ mois). L'âge moyen lors de l'explantation était de 81,3 ans.

75,8% des patients explantés avaient bénéficié d'une consultation de contrôle à 6 mois de la chirurgie d'explantation, au CHRU de Tours. Une consultation à 1 an était programmée, mais pouvait avoir lieu dans un autre centre hospitalier. C'était le cas pour 12% des patients.

Comparaison des populations explantées et non explantées : paramètres généraux et FDRCV

Nous avons représenté les paramètres généraux (variables quantitatives continues) sous la forme de boîtes à moustache (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) pour avoir une première estimation visuelle de l'influence du facteur chirurgie d'explantation.

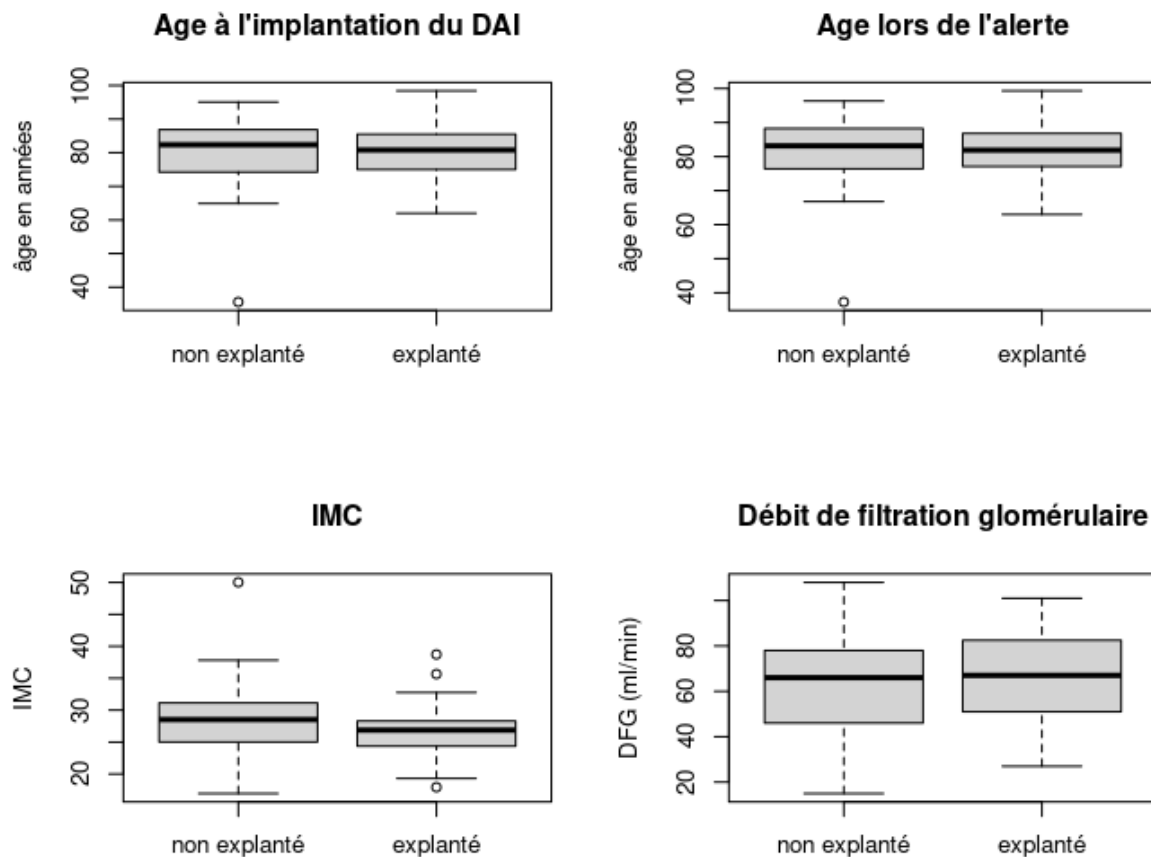


Figure 4: Représentation des paramètres généraux selon les groupes explantés / non explantés

Graphiquement, les deux populations sont similaires.

Nous avons réalisé un test paramétrique ANOVA pour $p > 0,05$ où l'hypothèse nulle est la suivante : pas de différence significative entre les variances des populations sur les paramètres d'âge (au moment de l'alerte, de l'implantation), de l'IMC et du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG). Les résultats sont indiqués dans le tableau 1.

	Population non explantée		Population explantée		
Paramètres généraux	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	p-value
Age alerte (ans)	80,9	10.5	81.2	8.24	0.875
Age implantation (ans)	79.8	8.37	81.2	8.24	0.786
IMC	28.4	6.14	27.2	4.24	0.357
DFG (ml/min)	61.6	23.3	65.9	19.9	0.405

Tableau 1: Résultat du test paramétrique ANOVA pour $p > 0.05$ entre les populations explantées et non explantées sur les paramètres généraux

Au risque de 5% les deux populations ne présentent pas de différence dans leurs paramètres généraux.

Les Facteurs de Risques Cardio-Vasculaires (FDRCV) ont été recensés lors de l'évaluation clinique des patients pendant leur hospitalisation liée à la primo-implantation du défibrillateur Assurity. Ces FDRCV étaient les suivants : l'âge supérieur à 75 ans, le sexe masculin, si le sujet est en surpoids (IMC compris entre 25 et 30) ou obèse (IMC supérieur ou égal à 30). Sont également retrouvés les facteurs liés au mode de vie (alcoolisme, sédentarité, tabagisme sevré ou non), et aux pathologies ayant un impact cardio-vasculaire (diabète, Hypertension Artérielle (HTA), Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil (SAOS), diabète de type 1 ou 2). La présence d'un événement cardiovasculaire précoce dans l'entourage proche (23) est également relevé. Nous avons vérifié l'égalité des variances de ces variables qualitatives, condition pour laquelle nous pourrions réaliser un test de Student. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

	Population non explantée		Population explantée		
FDRCV	Fréquence	Ecart-type	Fréquence	Ecart-type	p-value
Age > 75 ans	0,773	0,424	0,879	0,331	0,238
Sexe masculin	0,659	0,479	0,606	0,496	0,637
Diabète	0,364	0,487	0,182	0,392	0,0825
HTA	0,75	0,438	0,758	0,435	0,94
Surpoids	0,405	0,497	0,455	0,506	0,67
Obésité	0,455	0,506	0,242	0,435	0,473
Dyslipidémie	0,523	0,505	0,485	0,505	0,746
SAOS	0,0455	0,211	0	0	0,22
Hérédité	0,0455	0,211	0,212	0,415	0,0242
Sédentarité	0,0909	0,291	0,0909	0,292	1
Alcool	0,0682	0,255	0,0303	0,174	0,465
Tabagisme	0,432	0,501	0,303	0,467	0,254

Tableau 2: Résultat du test paramétrique ANOVA pour $p > 0,05$ entre les populations explantées et non explantées sur les facteurs de risques cardiovasculaires, pour vérifier l'égalité des variances

Au risque 5% les variances des FDRCV sont égales entre les populations, à l'exception du facteur hérédité, pour lequel nous avons réalisé un test de Student pour variances inégales au lieu d'un test de Student simple. Ces deux tests sont réalisés pour une $p\text{-value} > 0,05$, pour laquelle l'hypothèse nulle vérifie une absence de différence entre les populations. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

	Population non explantée		Population explantée		
FDRCV	Fréquence	Ecart-type	Fréquence	Ecart-type	p-value
Age > 75 ans	0,773	0,424	0,879	0,331	0,2219
Sexe masculin	0,659	0,479	0,606	0,496	0,6393
Diabète	0,364	0,487	0,182	0,392	0,07348
HTA	0,75	0,438	0,758	0,435	0,9401
Surpoids	0,405	0,497	0,455	0,506	0,6711
Obésité	0,455	0,506	0,242	0,435	0,4681
Dyslipidémie	0,523	0,505	0,485	0,505	0,7464
SAOS	0,0455	0,211	0	0	0,1597
Hérédité	0,0455	0,211	0,212	0,415	0,04042
Sédentarité	0,0909	0,291	0,0909	0,292	1
Alcool	0,0682	0,255	0,0303	0,174	0,4415
Tabagisme	0,432	0,501	0,303	0,467	0,2495

Tableau 3 : Résultats du test paramétrique de Student pour $p > 0,05$ entre les populations explantées et non explantées sur les facteurs de risques cardiovasculaires

Seul le FDRCV « hérédité » présente une différence significative entre les populations, au risque 5%. S'agissant d'une variable sur 12, nous ne l'avons pas pris en compte, cette différence pouvant s'expliquer par un défaut de relevé lors de l'anamnèse, une méconnaissance de l'histoire familiale de la part du patient, ou d'une erreur de saisie lors de la collecte de données.

La faible taille de la cohorte étant elle aussi un facteur de risque de biais pouvant expliquer cette différence significative. Ce facteur héréditaire étant cliniquement corrélé à un risque majoré (par rapport à la population générale) de développer une cardiopathie, il n'est cependant pas étonnant de retrouver une surexpression de cette variable dans la sous-population la plus à risque de notre cohorte, qui serait la plus à risque d'évènement cardiovasculaire en cas de dysfonctionnement du pacemaker.

Comparaison des populations explantées et non explantées : évènements cardiovasculaires recensés

Les données de morbi-mortalité ont été analysées à l'aide d'un test du χ^2 . L'ensemble des évènements recensés (hospitalisations dans l'année, passage aux urgences dans l'année et infections de site opératoire) ne divergent pas selon la nécessité d'une chirurgie d'explantation.

Afin de réaliser ce test du χ^2 , nous avons vérifié les conditions pour lesquelles nous pouvons l'utiliser. Pour cela nous avons établi les tableaux de contingence pour chaque évènement (tableaux 4, 5 et 6), avec calcul des effectifs théoriques. Chaque effectif théorique doit être égal ou supérieur à 5.

	Non réhospitalisé		Réhospitalisé		Total
	Effectif réel	Théorique	Effectif réel	Théorique	
Non explanté	31	30,28	1	13,71	44
Explanté	22	22,71	11	10,28	33
Total	53		33		77

Tableau 4 : Tableau de contingence de la variable ré hospitalisation dans l'année suivant la primo implantation en fonction de l'explantation

	Pas de passage		Passage aux urgences		Total
	Effectif réel	Théorique	Effectif réel	Théorique	
Non explanté	39	36,57	5	7,42	44
Explanté	25	27,42	8	5,57	33
Total	64		33		77

Tableau 5 : Tableau de contingence de la variable passage aux urgences dans l'année suivant la primo implantation en fonction de l'explantation

	Pas d'infection		Infection		Total
	Effectif réel	Théorique	Effectif réel	Théorique	
Non explanté	44	43,42	0	0,57	44
Explanté	32	32,57	1	0,43	33
Total	76		1		77

Tableau 6 : Tableau de contingence de la variable infections post opératoires suivant la primo implantation en fonction de l'explantation

Les conditions n'étaient pas remplies pour la variable infection post opératoire, nous avons donc appliqué un test non paramétrique exact de Fisher.

Nous avons également représenté graphiquement la part de complications cliniques dans chaque population (Figure 5 ; 6 et 7)

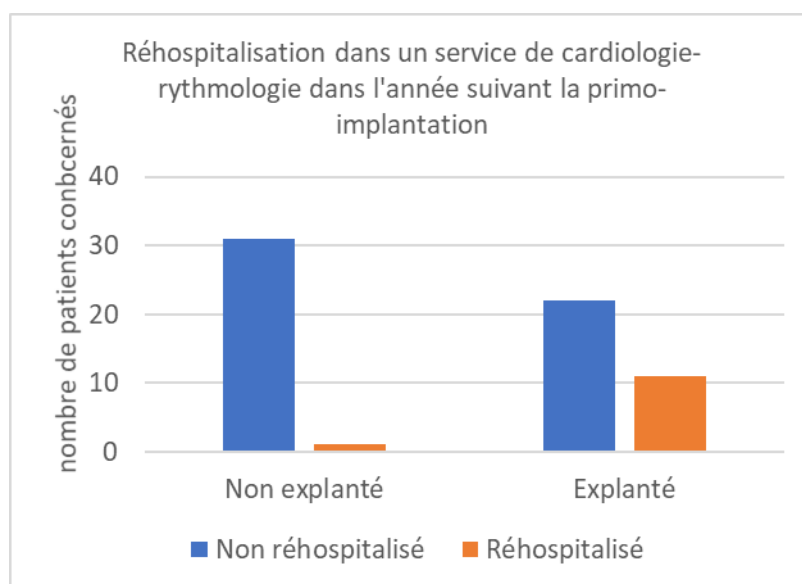


Figure 5: histogramme du nombre de patients concernés par la variable "Réhospitalisation dans un service de cardiologie-rythmologie dans l'année suivant la primo-implantation"

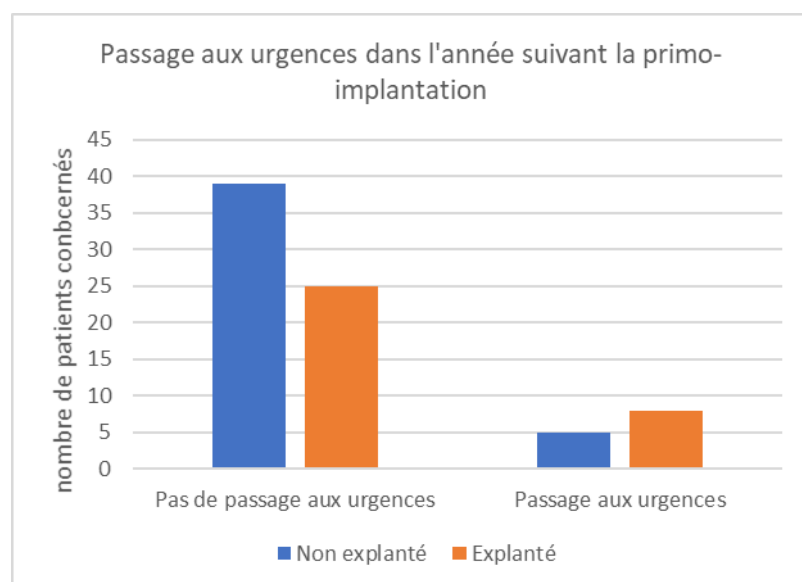


Figure 6 : histogramme du nombre de patients concernés par la variable "Passage aux urgences dans l'année suivant la primo-implantation"

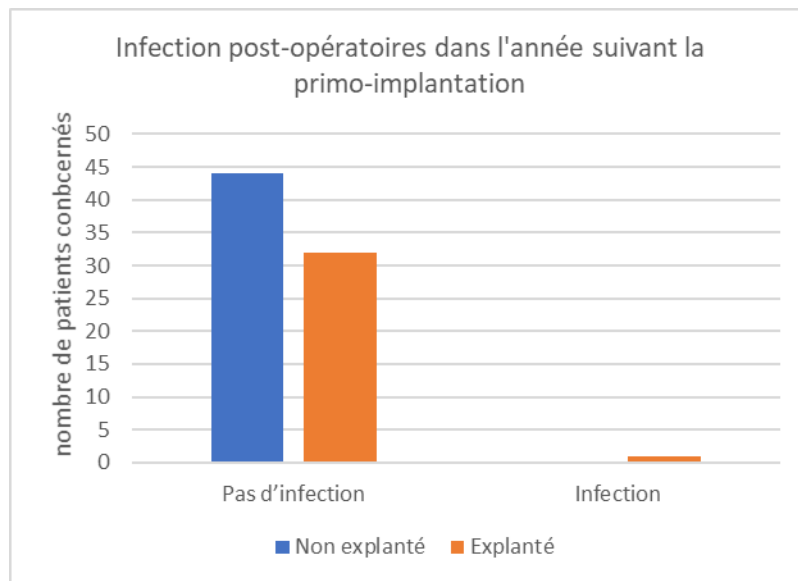


Figure 7 : histogramme du nombre de patients concernés par la variable "Infection post-opératoires dans l'année suivant la primo-implantation"

Les résultats sont les suivants : pour les variables explantation et ré hospitalisation suite à la primo-implantation, le test paramétriques du χ^2 retrouve une p-value=0,41 ; pour les variables explantation et passage aux urgences suite à la primo implantation, le test paramétriques du χ^2 retrouve une p-value=0,2112. Enfin, pour les variables explantation et infections post-opératoires suite à la primo implantation, le test non paramétrique exact de Fisher retrouve une p-value=0,4267.

Nous avons donc pu conclure au risque 5% que les variables n'étaient pas corrélées significativement. Les patients pour lesquels une explantation chirurgicale a été décidée ne présentaient pas plus d'évènements cliniques cardiovasculaires remarquables que les autres.

Comparaison dans la population explantée : évènements cardiovasculaires recensés avant et après la chirurgie d'explantation

Afin de déterminer si la chirurgie d'explantation a eu un impact clinique, on compare maintenant la population ayant uniquement bénéficié de l'explantation, et on confronte les données de morbi-mortalité avant et après celle-ci. S'agissant de données appariées qualitatives binaires, on applique un test de Mc Nemar et non pas un test du χ^2 .

Nous avons choisi une $p\text{-value} > 0,05$ pour vérifier l'hypothèse nulle qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux échantillons. Nous avons reporté les résultats pour chaque variable (ré hospitalisation dans l'année, passage aux urgences dans l'année, infections post opératoires) dans le tableau 7.

Variables	p-value
Ré hospitalisation dans l'année	0,03251
Passage aux urgences dans l'année	1
Infections post-opératoires	0,2482

Tableau 7 : Résultats des tests paramétriques de Mc Nemar pour $p\text{-value} > 0,05$ sur les échantillons appariés population explantée avant et après l'explantation

La fréquence de ré hospitalisation dans l'année entre les échantillons appariés est significativement différente. La fréquence de ré hospitalisation est plus grande (33%) avant la chirurgie d'explantation qu'après celle-ci (9%).

Pour les autres variables, les échantillons appariés ne présentent pas de différence significative au risque 5%. Nous avons pu en conclure qu'il n'y a pas eu plus d'infections post-opératoires et de passage aux urgences dans l'année causés par la chirurgie d'explantation.

Nous avons également représenté graphiquement les variables avant (à partir de la primo-implantation) et après la chirurgie d'explantation (Figures 8 ; 9 et 10)

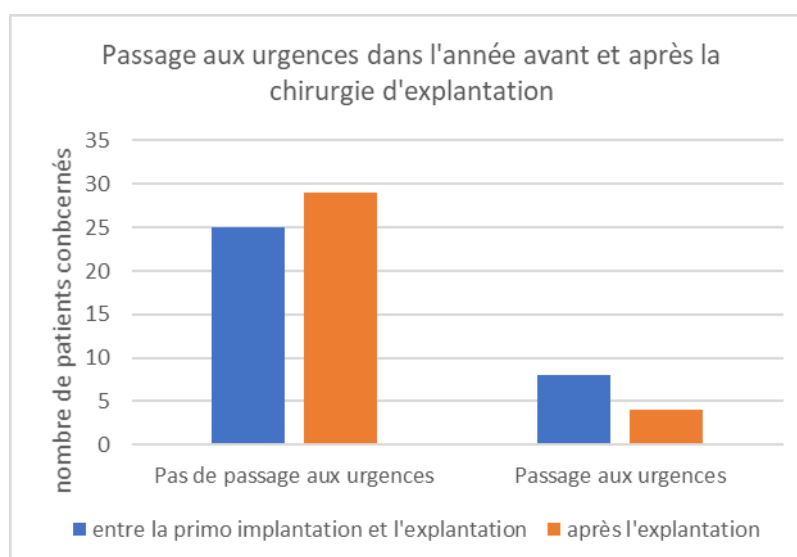


Figure 8 : histogramme du nombre de patients explantés concernés par la variable "Réhospitalisation dans un service de cardiologie-rythmologie "

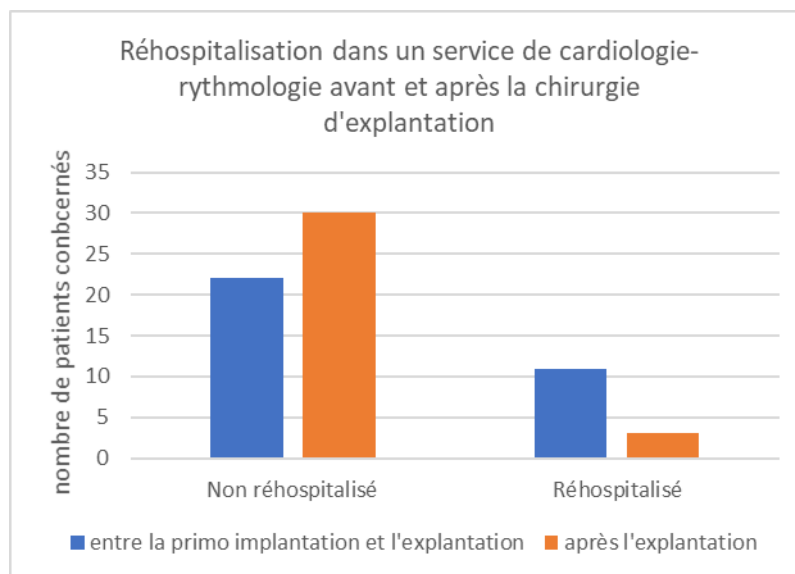


Figure 9 : histogramme du nombre de patients explantés concernés par la variable "passage aux urgences"

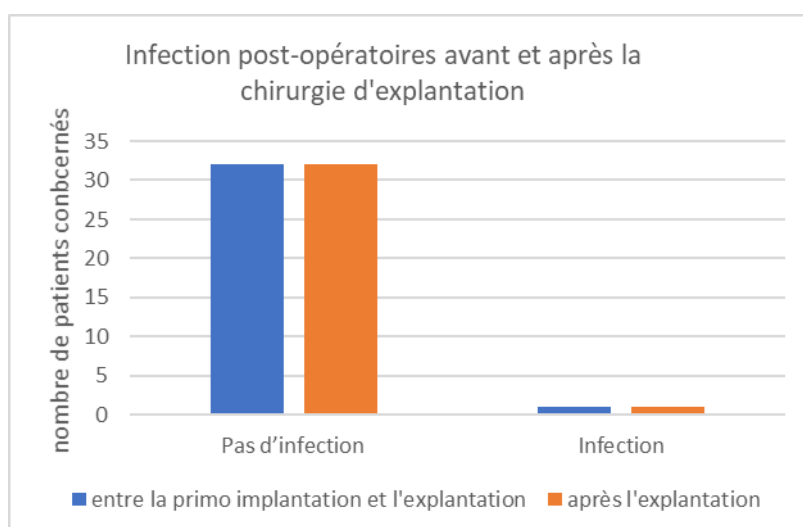


Figure 10 : histogramme du nombre de patients explantés concernés par la variable "infection post-opératoire"

La chirurgie d'explantation n'a pas provoqué plus d'évènements cardio-vasculaires néfastes.

Mortalité

Parmi les patients n'ayant pas subi de chirurgie d'explantation, on recense 11 décès, dont 2 pour une raison cardiaque. Les autres causes restent inconnues du CHRU.

3 patients ayant subi une chirurgie d'explantation sont décédés, pour des raisons non connues.

En tout 14 patients sur 77 (18 % de la population) sont décédés.

La durée de vie moyenne, pour les patients explantés décédés était de 85,7 ans ($\pm 3,5$ ans) contre 80,6 ans (± 9 ans) pour les patients non explantés décédés.

2 ans après l'alerte de matériovigilance, 81,8% de la population concernée par le rappel de lot est en vie, avec un âge moyen de 83.4 ans (± 9.8 ans)

Discussion

Nous avons discuté dans ce travail de l'impact direct de la chirurgie d'explantation du pacemaker. Les deux sous-populations étaient similaires et donc comparables, sans variation de comorbidités. La chirurgie de réimplantation d'un nouveau pacemaker n'a pas entraîné une hausse de la morbi-mortalité associée au soin. Nous avons retrouvé une proportion similaire de passage aux urgences et un nombre d'infections post-opératoire non statistiquement différent entre les 2 cohortes.

Seules les ré hospitalisations durant l'année sont retrouvées comme étant plus présentes dans le groupe « chirurgie ». Le travail suivant sera d'analyser les différentes occurrences de ces nouvelles hospitalisations en cardiologie et de travailler avec les cardiologues pour déterminer l'imputabilité ou non de ces hospitalisations à la chirurgie.

Notre étude contient cependant plusieurs limites. Certains patients étant suivis sur des centres extérieurs, nous n'avons pu récupérer l'intégralité des compte-rendu de consultation et/ ou d'hospitalisation. Une certaine proportion de la iatrogénie liée à l'explantation est peut-être sous-estimée. De plus, la cohorte reste cependant de taille modeste (moins de 100 patients), il serait intéressant de confronter ces données avec d'autres centres hospitaliers, et de proposer une étude au niveau national couplée à la base PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) du SNDS (Système National des Données de Santé) pour caractériser l'impact global de ce retrait de lot particulier.

Nous nous sommes intéressés à la liste la plus fréquemment retrouvée de facteurs de risques associés à une décompensation en cardiologie. Nous pourrions également agrandir les critères

de comparaison des populations : nT-proBNP, (biomarqueur de l'insuffisance cardiaque), niveau d'insuffisance cardiaque NYHA, Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG)... qui n'étaient pas renseignés de manière exhaustive pour chaque patient et ne permettaient pas de les intégrer dans notre analyse statistique.

Cette étude rétrospective a permis de montrer la sécurité et l'absence de morbi-mortalité majeure associée au retrait de lot du Pacemaker Assurity. Bien qu'impliquant une procédure assez lourde (explantation chirurgicale, suivi d'une réimplantation, sur des patients fragiles), le CHRU de Tours a su prendre en charge de façon satisfaisante les patients concernés par l'alerte de matériovigilance. Nous appuyons la réalisation d'études de cohortes, tant rétrospectives que prospectives, au niveau local mais aussi national pour l'étude de l'impact du retrait de lot. La quantification de la mortalité liée à des effets indésirables reliés à un médicament ou à un dispositif médical est assurée par les centres de pharmacovigilance et matériovigilance en lien avec l'ANSM, qui ont démontré leur efficacité dans différentes affaires telles que celles du benfluorex ou des prothèses PIP (Poly-Implant-Prothèses). L'impact du changement de traitement ou de dispositif médical est lui bien moins documenté et nécessite pourtant une attention particulière dans les populations rejointes particulières, comme les sujets âgés ou porteurs de nombreuses comorbidités.

Au-delà de ce travail, nous ne pouvons qu'appuyer l'importance d'une traçabilité à tout moment des produits de santé, particulièrement des dispositifs médicaux implantables. La réactivité des centres hospitaliers planteurs et le suivi des patients dépend de cette traçabilité, souvent reléguée à l'état de « corvée administrative » mais qui devient facteur primordial dans le cadre d'un retrait de lot d'une criticité particulièrement élevée.

Bibliographie

1. Article R5211-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006916188
2. SF2H. Guide de bonnes pratiques de traitement des dispositifs médicaux réutilisables [Internet]. 2022 [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: https://www.sf2h.net/k-stock/data/uploads/2022/11/Guide_DM_22_SF2H.pdf
3. 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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. OJ L avr 5, 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>
4. EUROPHARMAT. Guide Traçabilité des DM [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.euro-pharmat.com/guides/155-guide-sur-la-tracabilite-des-dispositifs-medicaux>
5. Article R5212-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006916264
6. ANSM [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Dispositifs médicaux - Signalement de vigilance. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/dispositifs-medicaux-signalement-de-vigilance>
7. Portail de signalement des événements sanitaires indésirables [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
8. Article R5461-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028542314
9. Article R5212-12 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039659181
10. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Bloc auriculoventriculaire - Troubles cardiovasculaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/arythmies-cardiaques-specifiques/bloc-auriculoventriculaire>
11. Pacemaker | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/pacemaker>
12. Troubles du rythme [Internet]. FFC. [cité 23 sept 2024]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/publications/troubles-du-rythme/>
13. Abbott en France | Santé et recherche mondiale [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.fr.abbott/homepage.html>
14. Carroz P, Graf D, Fromer M. Défibrillateur automatique implantable (DAI) : principes de base et indications cliniques actuelles. Rev Med Suisse. 29 mai 2013;388(21):1154-9.

15. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Thérapie de resynchronisation cardiaque - Troubles cardiovasculaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/revue-generale-des-troubles-du-rythme-et-de-la-conduction/therapie-de-resynchronisation-cardiaque>
16. Resynchronisation cardiaque | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 26 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/resynchronisation-cardiaque>
17. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Table:Classification de l'insuffisance cardiaque de la New York Heart Association (NYHA). Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/classification-de-linsuffisance-cardiaque-de-la-new-york-heart-association-nyha>
18. us-crm-assurity-dual-chamber-catalog(1).pdf.
19. ANSM [Internet]. [cité 20 août 2024]. Information de sécurité - Sous-ensemble de stimulateurs cardiaq. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/sous-ensemble-de-stimulateurs-cardiaques-implantables-assurity-pm2272-et-endurity-pm2152-pm2162-pm2172-abbott-1>
20. Recherche de Dispositif - Stimulateurs Cardiaques | Abbott [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://www.cardiovascular.abbott/fr/fr/hcp-resources/product-advisories/laser-adhesion-safety-lookup.html>
21. AssoConnect [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Qu'est-ce que l'APODEC ? | APODEC. Disponible sur: <https://www.apodec.fr/page/2754668-qu-est-ce-que-l-apodec>
22. Posit [Internet]. Posit. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.posit.co/>
23. Chapitre 2 - Item 222 : Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention | Société Française de Cardiologie [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.sfcardio.fr/page/chapitre-2-item-222-facteurs-de-risque-cardiovasculaire-et-prevention>

Annexes

Annexe 1 : Description des variables

<u>Paramètres généraux</u>	
Age primo implantation	Quantitative Continue
Age alerte	Quantitative Continue
IMC	Quantitative Continue
DFG	Quantitative Continue
Explantation	Qualitative Binaire
<u>FDRCV</u>	
Age>75 ans	Qualitative Binaire
Sexe masculin	Qualitative Binaire
Diabète	Qualitative Binaire
HTA	Qualitative Binaire
Surpoids	Qualitative Binaire
Obésité	Qualitative Binaire
Dyslipidémie	Qualitative Binaire
SAOS	Qualitative Binaire
Hérédité	Qualitative Binaire
Sédentarité	Qualitative Binaire
Alcool	Qualitative Binaire
Tabagisme	Qualitative Binaire
<u>Paramètres propres à Population explantée</u>	
Age explantation	Quantitative Continue
Temps de prise en charge post alerte	Quantitative Continue
Temps d'implantation	Quantitative Continue
<u>Complications cliniques dans l'année suivant la primo-implantation :</u>	
Ré hospitalisation	Qualitative Binaire
Passage aux urgences	Qualitative Binaire
Infection post-opératoire	Qualitative Binaire
Décès imputable à une cause cardiaque (pas de délai)	Qualitative Binaire
<u>Complications cliniques dans l'année suivant la chirurgie d'explantation :</u>	
Ré hospitalisation	Qualitative Binaire
Passage aux urgences	Qualitative Binaire
Infection post-opératoire	Qualitative Binaire

Annexe 2 : Script Rstudio

```
library(readr)
datadmi <- read_csv("Bureau/these/datadmi.csv",
  col_types = cols(date_naissance = col_date(format = "%d/%m/%Y"),
    explantation = col_logical(),
    date_implantation = col_date(format = "%d/%m/%Y"),
    date_explantation = col_date(format = "%d/%m/%Y"),
    sexe_m = col_logical(), diabete = col_logical(),
    hta = col_logical(), age = col_logical(),
    dyslipidemie = col_logical(), surpoids = col_logical(),
    obesite = col_logical(), saos = col_logical(),
    heredite = col_logical(), sedentarite = col_logical(),
    oh = col_logical(), tabac = col_logical(),
    rehospitalisation_pm_m12 = col_logical(),
    passage_urgence_pm = col_logical(),
    infection_pm = col_logical(),
    rehospitalisation_m12 = col_logical(),
    passage_urgence = col_logical(),
    deces = col_logical(),
    date_deces = col_date(format = "%d/%m/%Y")),
  locale = locale(decimal_mark = ","),
  trim_ws = TRUE)
library(tidyverse)
datadmi$indication <- factor(datadmi$indication)
datadmi$service <- factor(datadmi$service)
datadmi$service_pm <- factor(datadmi$service_pm)
pop_expl <- filter(datadmi, explantation == 1)
pop_nn_expl <- filter(datadmi, explantation == 0)

#paramètres pop explantées
pop_expl %>%
  summarise(mean(age_explantation),
    sd(age_implantation),
    mean(tps_implantation),
    sd(tps_implantation),
    mean(delai_pec_palerte, na.rm = TRUE),
    sd(delai_pec_palerte, na.rm = TRUE))

#paramètres population moyenne et ecart type
datadmi %>%
  summarise(mean(age_implantation),
    sd(age_implantation),
    mean(age_alerte),
    sd(age_alerte),
    mean(IMC, na.rm = TRUE),
```

```

sd(IMC, na.rm = TRUE))
datadmi %>%
  summarise(mean(`Poids (kg)`, na.rm = TRUE),
            sd(`Poids (kg)`, na.rm = TRUE),
            mean(IMC, na.rm = TRUE),
            sd(IMC, na.rm = TRUE),
            mean(nb_fdrvc),
            sd(nb_fdrvc))
table(datadmi$sexe_m)

datadmi %>%
  group_by(explantation) %>%
  summarise(mean(age_implantation),
            sd(age_implantation),
            mean(age_alerte),
            sd(age_alerte),
            mean(IMC, na.rm = TRUE),
            sd(IMC, na.rm = TRUE))

datadmi %>%
  group_by(explantation) %>%
  summarise(mean(dfq_pm, na.rm = TRUE),
            sd(dfq_pm, na.rm = TRUE))

par(mfrow=c(2,2))
##Représentation graphique des paramètres généraux
#nommer les axes
boxplot(datadmi$age_implantation~datadmi$expplantation,
        names = c("non explanté", "explanté"),
        main = "Age à l'implantation du DAI",
        ylab = "âge en années",
        xlab = "")
boxplot(datadmi$age_alerte~datadmi$expplantation,
        names = c("non explanté", "explanté"),
        main = "Age lors de l'alerte",
        ylab = "âge en années",
        xlab = "")
boxplot(datadmi$IMC~datadmi$expplantation,
        names = c("non explanté", "explanté"),
        main = "IMC",
        ylab = "IMC",
        xlab = "")
boxplot(datadmi$dfq_pm~datadmi$expplantation,
        names = c("non explanté", "explanté"),
        main = "Débit de filtration glomérulaire",
        ylab = "DFG (ml/min)",
        xlab = "")

```

```
#vérification des conditions d'utilisation ANOVA
# égalité des variances des paramètres généraux
var.test(pop_expl$age_implantation, pop_nn_expl$age_implantation)
var.test(pop_expl$age_alerte, pop_nn_expl$age_alerte)
var.test(pop_expl$IMC, pop_nn_expl$IMC)
var.test(pop_expl$dfg_pm, pop_nn_expl$dfg_pm)
```

```
#comparaison des paramètres généraux PE vs PNE
summary(aov(datadmi$age_implantation~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$age_alerte~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$IMC~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$dfg_pm~datadmi$explantation))
```

```
#description des facteurs de risques cardiovasculaires
```

```
datadmi %>%
  group_by(explantation) %>%
  summarise(mean(age),
            sd(age),
            mean(sexe_m),
            sd(sexe_m),
            mean(hta),
            sd(hta),
            mean(diabete),
            sd(diabete),
            mean(dyslipidemie),
            sd(dyslipidemie))
```

```
#description des populations
```

```
datadmi %>%
  group_by(explantation) %>%
  summarise(mean(surpoids, na.rm=TRUE),
            sd(surpoids, na.rm=TRUE),
            mean(obesite, na.rm=TRUE),
            sd(obesite, na.rm=TRUE))
```

```
datadmi %>%
  group_by(explantation) %>%
  summarise(mean(saos),
            sd(saos),
            mean(oh),
            sd(oh),
            mean(tabac),
            sd(tabac),
            mean(sedentarite),
```

```

sd(sedentarite),
mean(heredite),
sd(heredite))

#vérification conditions ANOVA
var.test(pop_expl$sexe_m, pop_nn_expl$sexe_m)
var.test(pop_expl$age, pop_nn_expl$age)
var.test(pop_expl$diabete, pop_nn_expl$diabete)
var.test(pop_expl$hta, pop_nn_expl$hta)
var.test(pop_expl$surpoids, pop_nn_expl$surpoids)
var.test(pop_expl$obesite, pop_nn_expl$obesite)
var.test(pop_expl$dyslipidemie, pop_nn_expl$dyslipidemie)
var.test(pop_expl$saos, pop_nn_expl$saos)
var.test(pop_expl$heredite, pop_nn_expl$heredite)
var.test(pop_expl$sedentarite, pop_nn_expl$sedentarite)
var.test(pop_expl$oh, pop_nn_expl$oh)
var.test(pop_expl$tabac, pop_nn_expl$tabac)

#utiliser wilcoxon pour saos, heredite, oh

#ANOVA FDRCV
summary(aov(datadmi$age~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$sexe_m~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$diabete~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$hta~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$surpoids~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$obesite~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$dyslipidemie~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$saos~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$heredite~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$sedentarite~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$oh~datadmi$explantation))
summary(aov(datadmi$tabac~datadmi$explantation))

#tsudent
t.test(datadmi$age~datadmi$explantation)
t.test(datadmi$sexe_m~datadmi$explantation)
t.test(datadmi$diabete~datadmi$explantation)
t.test(datadmi$hta~datadmi$explantation)
t.test(datadmi$surpoids~datadmi$explantation)
t.test(datadmi$obesite~datadmi$explantation)
t.test(datadmi$dyslipidemie~datadmi$explantation)
t.test(datadmi$saos~datadmi$explantation)
t.test(datadmi$heredite~datadmi$explantation, var.equal = FALSE)
t.test(datadmi$sedentarite~datadmi$explantation)
t.test(datadmi$oh~datadmi$explantation)
t.test(datadmi$tabac~datadmi$explantation)

```

```

#chi 2 pour PE vs PNE rehospitalisation
table(datadmi$explantation,datadmi$rehospitalisation_pm_m12)
chisq.test(datadmi$explantation,datadmi$rehospitalisation_pm_m12)

table(datadmi$explantation,datadmi$passage_urgence_pm)
chisq.test(datadmi$explantation,datadmi$passage_urgence_pm)

#appliquer test non paramétrique
table(datadmi$explantation,datadmi$infection_pm)
fisher.test(datadmi$explantation,datadmi$infection_pm)

#comparaison pop explantée pre et post explant var quali series appariées
mcnemar.test(pop_expl$rehospitalisation_m12, pop_expl$rehospitalisation_pm_m12, correct
= FALSE)
mcnemar.test(pop_expl$infection_pm, pop_expl$infection, correct = FALSE)
mcnemar.test(pop_expl$passage_urgence_pm, pop_expl$passage_urgence, correct = FALSE)
table(pop_expl$rehospitalisation_pm_m12)
table(pop_expl$rehospitalisation_m12)

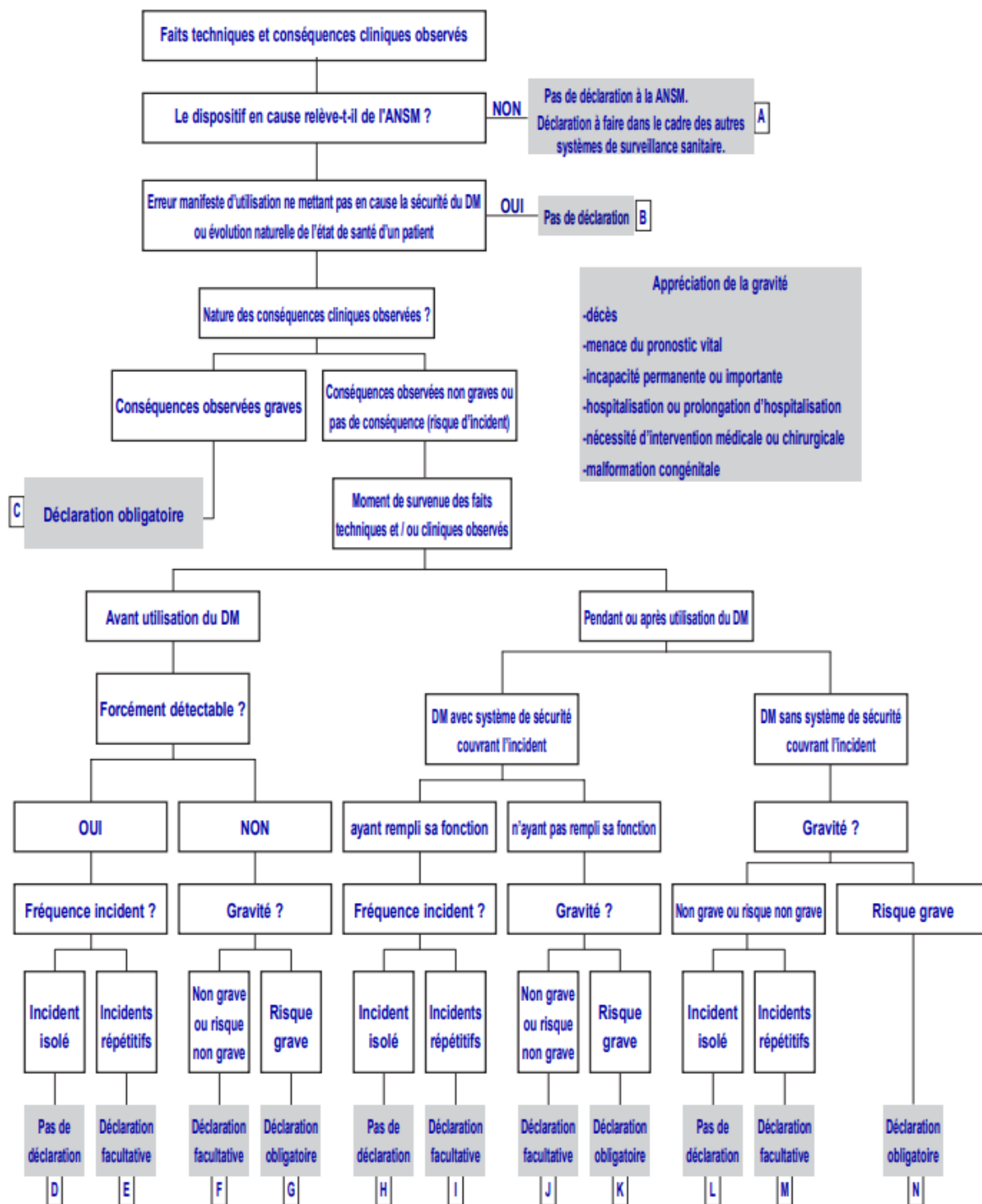
#description de la mortalité
table(pop_expl$deces)
table(pop_nn_expl$deces)
table(datadmi$deces)
mean(pop_expl$age_deces, na.rm = TRUE)
sd(pop_expl$age_deces, na.rm = TRUE)
mean(pop_nn_expl$age_deces, na.rm = TRUE)
sd(pop_nn_expl$age_deces, na.rm = TRUE)
mean(datadmi$age_deces, na.rm = TRUE)
sd(datadmi$age_deces, na.rm = TRUE)

boxplot(datadmi$age_deces~datadmi$explantation,
        names = c("non explanté","explanté"),
        main = "Age au moment du décès",
        ylab = "âge en années",
        xlab = "")

```

Annexe 3 : Logigramme CERFA

Aide au signalement des incidents



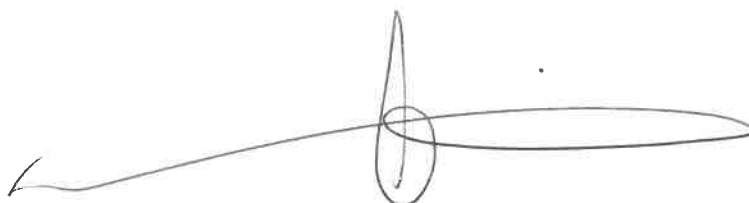
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Alric Laetitia

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 22114665

N° Thèse : 69

Nom et Prénom : ALRIC Laetitia

Sujet : Impact clinique d'une alerte de l'explantation d'un défibrillateur implantable
suite à une alerte de matériovigilance : étude de cohorte

Tours, le : *24 Mars 2025*

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

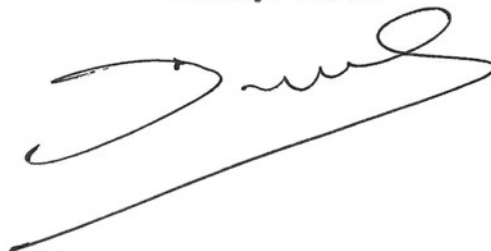
TULOUS Viaucy



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant ALRIC Laetitia

N° 69

TITRE DE LA THÈSE

Impact clinique de l'explantation d'un défibrillateur implantable suite à une alerte de matériovigilance : étude de cohorte

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Suite à une alerte de matériovigilance ANSM et du fournisseur ABBOTT France, un sous-ensemble de défibrillateur implantable actif a été visé par un retrait de lot. Un nombre important de patients étaient concernés sur le territoire français, entraînant pour certains un besoin d'explanter le matériel, ce dernier entraînant une baisse de l'espérance de vie. Nous avons choisi d'étudier l'impact de la chirurgie d'explantation, en termes d'évènements cardiovasculaires de tout type, de ré hospitalisation dans un service de cardiologie-rythmologie et d'infections post-opératoires, afin d'évaluer l'impact clinique de ce type de retrait de matériel.

Tous les patients concernés du CHRU de Tours ont été inclus dans l'étude. Les données de traçabilité ont été extraites du Dossier Patient Informatisé Cerner Millennium®. L'analyse statistique a été réalisée avec les logiciels Excel® et Rstudio®. Nous avons comparé les populations concernées par le rappel de lot, qui avaient ou non subi une chirurgie d'explantation, sur les paramètres généraux et les données de morbi-mortalité liées à la primo-implantation. Nous avons ensuite comparé, parmi la population explantée, ces mêmes données avant et après la chirurgie explantatoire.

Parmi les 209 patients avec un défibrillateur implantable, 37% étaient concernés par le rappel de lot. Aucune différence significative n'est ressortie entre les populations non explantées et explantées. Il y avait une différence significative entre la fréquence de ré hospitalisation avant et après la chirurgie explantatoire, mais pas de différence sur les autres données de morbi-mortalité dans la population de patients explantés. 3 patients sont décédés parmi la population de patients explantés (causes inconnues) contre 10 parmi la population non explantée, dont 1 pour une raison cardiaque.

La chirurgie d'explantation nécessaire à la résolution du retrait de lot n'a pas entraîné de surplus de morbi-mortalité parmi cette catégorie de patient pourtant fragiles et à risque de complications. Nous alertons cependant sur l'importance d'évaluer l'impact postérieur du retrait de lot d'un médicament ou d'un dispositif médical tout autant que celui engendré avant le retrait.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Matériovigilance, dispositif médical, cardiologie

JURY

PRÉSIDENT : **M. Hassan ALLOUCHI**, Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, CHRU de Tours

MEMBRES :

M. Vianney TULOUP, Pharmacien, Assistant Hospitalo-Universitaire, CHRU de Tours

Mme Audrey LEFRANÇOIS, Pharmacien, Praticien Hospitalier CHR d'Orléans

Mme Sonia MITRESKI, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours

M. Côme PASQUALIN, Maître de Conférence Universitaire, Faculté de Pharmacie de Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 14 octobre 2024, Faculté de Pharmacie de Tours