



Agence **N**ationale
d'**A**ccréditation et
d'**É**valuation en **S**anté

**LES DEFIBRILLATEURS
CARDIOVERTEURS
IMPLANTABLES VENTRICULAIRES :
ACTUALISATION**

JANVIER 2001

**Service évaluation des technologies
Service évaluation économique**

L'AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE (ANAES)

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) est un établissement public administratif créé par l'ordonnance du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée et le décret n° 97-311 du 7 avril 1997. Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de l'ANDEM et s'enrichit de nouvelles activités telle la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé publics et privés français.

Administrée par le Conseil d'administration, l'ANAES est dirigée par le Professeur Yves Matillon. Le Conseil scientifique comprend deux sections : « évaluation » et « accréditation ». Les missions de l'ANAES sont d'établir l'état des connaissances à propos des stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques en médecine, et de contribuer à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins à l'hôpital et en médecine libérale.

A la demande officielle de différents partenaires (tutelles, institutions, associations professionnelles...) et à l'initiative de son Conseil scientifique, l'Agence poursuit la conduite d'études d'évaluation à partir de méthodes et principes explicites qu'elle a mis en place et qui s'appuient, entre autres, sur l'analyse rigoureuse de la littérature scientifique et sur l'avis des professionnels de santé. Ce travail doit permettre tant aux institutionnels qu'aux professionnels de santé de faire reposer leurs décisions sur les bases les plus objectives possible.

LES DEFIBRILLATEURS CARDIOVERTEURS IMPLANTABLES : ACTUALISATION

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation technologique et économique.

Professeur Yves MATILLON
Directeur général

Les conclusions ci-jointes sont issues d'un argumentaire publié par l'ANAES.

A la demande de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), l'ANAES a réalisé en 1997 une évaluation clinique et économique du défibrillateur cardiovertteur implantable (DCI) en comparaison aux alternatives thérapeutiques pharmacologiques dans le traitement des arythmies ventriculaires malignes.

En résumé, le précédent rapport ANAES avait conclu, sur la base des publications d'AVID en prévention secondaire et de MADIT en prévention primaire, que le DCI avait, par rapport aux stratégies pharmacologiques, un intérêt certain en prévention secondaire. En revanche, les données n'étaient pas suffisantes pour conclure à l'indication du DCI en prévention primaire. Dans les deux types d'indication, le précédent rapport précisait l'importance de définir plus avant les groupes de patients susceptibles de bénéficier au mieux de l'implantation d'un DCI.

L'ANAES a procédé à l'actualisation du rapport de 1997 du fait de la publication récente des résultats d'essais cliniques importants. Cette actualisation est fondée sur l'analyse de la littérature clinique et économique de langue française et anglaise depuis 1996, et a été soumise à un groupe d'experts.

Synthèse

Le taux d'incidence de la mort subite de l'adulte est de l'ordre de 0,1 % par an en France. Ces accidents représentent un problème majeur de Santé Publique car ils surviennent rarement dans un lieu où un traitement efficace peut être rapidement initié. De ce fait, moins de 5 % des patients présentant des symptômes de mort subite sont réanimés avec succès.

Sur le plan clinique et étiologique, les troubles du rythme sont responsables de la grande majorité des morts subites d'origine cardiaque, la fibrillation ventriculaire (FV) représentant l'anomalie rythmique principalement incriminée. La maladie coronarienne représente la principale cause de la FV, mais d'autres étiologies sont rencontrées, comme l'insuffisance cardiaque, les cardiomyopathies (dilatées ou hypertrophiques), la dysplasie arythmogène du ventricule droit, le syndrome de Brugada ou le syndrome du QT long.

Dans la prévention de la mort subite d'origine cardiaque, de nombreuses molécules antiarythmiques ont été testées, avec des résultats variés et le plus souvent modestes. A l'heure actuelle, l'association amiodarone-bêtabloquant représente le traitement pharmacologique de référence des patients présentant des arythmies ventriculaires malignes, bien que ce traitement ne soit pas validé par l'expérimentation clinique.

Dans ce contexte, le bénéfice du DCI nécessite d'être évalué en comparaison aux alternatives pharmacologiques, tant en prévention primaire que secondaire (c'est-à-dire respectivement avant/après l'arrêt cardiaque ou la survenue de l'arythmie ventriculaire maligne).

Le premier DCI a été implanté chez l'homme en 1980. Cette technologie s'est rapidement révélée efficace dans la réduction des FV ou des tachycardies ventriculaires (TV) malignes. Elle connaît une évolution rapide puisque la cinquième génération de DCI est actuellement utilisée.

L'efficacité du DCI a été évaluée à partir des grandes études comparatives contrôlées, dont les résultats finaux et les analyses *post-hoc* ont été publiés. La quasi-totalité des patients étudiés avaient des antécédents ischémiques ainsi qu'un trouble rythmique ventriculaire patent.

Le critère de jugement principal qui a été utilisé est la mortalité globale.

En termes d'efficacité clinique :

Pour les études de prévention secondaire (AVID, CIDS, CASH), les résultats entre les études sont cohérents, la mortalité globale à 2 ans varie peu pour le bras contrôle pharmacologique, de 20 à 25 %, contre 12 à 19 % pour le bras DCI, aboutissant à des réductions de risque de décès à 2 ans de 24 à 40 % en faveur du DCI.

Pour les patients traités pour prévention primaire d'un trouble du rythme ventriculaire (MADIT, MUSTT), un bénéfice a été démontré chez les patients en postinfarctus du myocarde, présentant une altération marquée de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), ainsi qu'une TV non soutenue déclenchable et non supprimable. Les résultats (mortalité globale à 2 ans respectivement de 30 % et de 10 % pour les bras contrôle et DCI) correspondent à des réductions de risque de décès de l'ordre de 50 % en faveur du bras DCI. En revanche, l'étude CABG-Patch, chez des patients ayant bénéficié d'une implantation à l'occasion du pontage coronarien, ne démontre pas ce bénéfice. A la différence des patients de MADIT et de MUSTT, les patients de CABG-Patch présentaient comme marqueur de risque électrique des potentiels ventriculaires tardifs positifs et non des troubles rythmiques ventriculaires patents.

En termes d'événements indésirables, cette actualisation s'est limitée aux données des études ayant utilisé les données relatives aux DCI de 3^e génération ou ultérieure et implantés par voie transveineuse (technique chirurgicale actuelle).

Depuis le rapport ANAES 1997, les taux de survenue d'événements indésirables ont globalement diminué. Cela est dû essentiellement à l'évolution du matériel utilisé et à la maîtrise des nouvelles techniques d'implantation. C'est notamment le cas de la mortalité périopératoire et des taux d'infection, qui ont été notablement réduits. En revanche, le nombre de chocs inappropriés (16 %) reste important, même s'il tend à diminuer avec la proportion croissante d'implantation de DCI double chambre. Un autre point faible du dispositif réside dans le manque de fiabilité et de solidité des sondes utilisées.

Des **Recommandations** sur les indications des DCI ont été récemment publiées par la Société Française de Cardiologie (SFC). Celles-ci présentent une assez grande concordance avec les recommandations internationales, tout en étant cependant plus strictes, les différents tableaux cliniques qui définissent les conditions d'implantation étant davantage spécifiés.

Par ailleurs, la SFC a actualisé en 1999 ses recommandations relatives aux caractéristiques des équipements et locaux nécessaires et à la formation du personnel à la pose et à la

surveillance des patients implantés. Elles définissent, dans un cadre précis, les compétences et les conditions d'exercice nécessaires aux centres de pose de DCI et aux centres formateurs.

Sur le plan de l'évaluation économique, le précédent rapport de l'ANAES donnait des conclusions correspondant aux résultats relativement homogènes de plusieurs études comparant une stratégie antiarythmique avec une stratégie DCI. Ainsi, malgré la supériorité du coût de la stratégie DCI par rapport à la stratégie antiarythmique, le ratio coût-efficacité du DCI était qualifié de favorable, ceci pour les patients ayant survécu à un arrêt cardiaque, et dans certaines études portant sur des patients à risque élevé d'arythmies ventriculaires malignes.

L'actualisation de la recherche documentaire a permis de repérer essentiellement des articles de synthèse, semblables dans leur analyse et leurs conclusions au premier rapport ANAES. En revanche, on constate l'absence quasi totale de publication de nouvelles évaluations économiques comparatives. Les seules études publiées concernent les conséquences en termes de coûts de l'évolution des dispositifs et des modes opératoires, avec une transposition difficile aux pratiques et au système de santé français.

Les deux études CIDS et AVID comportaient un volet économique qui dans les deux cas n'a été publié que sous la forme d'abstracts. Il est vrai que les résultats de ces deux études sont nettement moins favorables au DCI que ne l'étaient les études comparatives précédentes, remettant en cause au moins partiellement les conclusions du premier rapport ANAES. Il faut néanmoins considérer le fait que les ratios élevés obtenus peuvent s'expliquer par le caractère très hétérogène des populations éligibles dans les deux études.

Au total, s'il est difficile de conclure de façon tranchée sur le caractère coût-efficace du DCI par rapport aux antiarythmiques, l'ensemble de ces données incite, sur la base des études cliniques, à la nécessaire sélection des populations susceptibles d'être implantées.

Perspectives

L'évaluation du bénéfice thérapeutique du DCI peut être considérée sur trois plans :

- celui de la prévention primaire ou secondaire. Il n'y a actuellement plus de protocole de prévention secondaire en cours, la communauté scientifique ayant reconnu le bénéfice fort des DCI dans cette indication. Le problème se pose en revanche pour la prévention primaire, la question du seuil de risque à partir duquel l'implantation d'un DCI est indiqué restant à définir ;
- celui de la cardiopathie sous-jacente. Les études évaluées par cette actualisation ont porté sur des patients atteints de maladie coronaire, le plus souvent en postinfarctus. Cependant, d'autres cardiopathies sont arythmogènes et nécessiteraient une évaluation. Celle-ci est réalisée actuellement chez les patients insuffisants cardiaques et chez les patients présentant des cardiomyopathies non ischémiques ;
- celui des marqueurs de risque. La principale notion de risque clinique qui a été dégagée par les études est la présence d'une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) basse (en pratique $FEVG \leq 0.35$). Cependant, l'importance d'autres facteurs de risque clinique (âge, stade d'insuffisance cardiaque) ou électrique (alternance de l'onde T,

variabilité du rythme cardiaque, dispersion du QT) est en cours d'évaluation. Ces facteurs prennent toute leur importance dans la définition des patients susceptibles de bénéficier au mieux de l'implantation d'un DCI en prévention primaire.

Afin de réaliser ces évaluations dans des conditions optimales, il serait souhaitable que les études actuelles privilégient l'association amiodarone-bêtabloquant comme traitement de comparaison des DCI.

L'implantation d'un DCI entraîne parfois des retentissements importants sur la **qualité de vie** des patients, qui mériterait d'être correctement évaluée.

Chez les patients porteurs d'un DCI, l'intérêt d'associer un traitement antiarythmique de classe III est en cours d'évaluation. Cette association devrait apporter au patient un gain supplémentaire en termes d'amélioration de son pronostic vital et de sa qualité de vie. Cependant, cette association pouvant présenter des interactions indésirables, elle nécessite une évaluation rigoureuse. En l'absence de résultats d'étude, ce choix repose actuellement sur l'expérience du rythmologue.

Au delà de l'efficacité clinique constatée à travers la littérature, les DCI constituent un enjeu essentiel dans la connaissance physiopathologique des arythmies ventriculaires grâce à leur capacité de stocker l'information lors de la survenue de l'arythmie.

Il serait souhaitable que les groupes de patients ne pouvant être évalués selon une méthodologie de bonne qualité soient suivis dans un registre national. C'est le cas des patients atteints de FV idiopathique, de cardiomyopathie hypertrophique, de dysplasie arythmogène du ventricule droit, du syndrome de Brugada et du syndrome du QT long résistant aux antiarythmiques. Pour ces patients, la méthode du consensus professionnel semble la plus appropriée pour définir les indications de pose d'un DCI.

Sur le plan économique, il est bien sûr souhaitable que les études actuelles et à venir évoquées pour la validation des indications cliniques associent un volet économique. Il s'agira d'éviter des évaluations de populations trop hétérogènes ne permettant pas de distinguer des groupes pour lesquels le DCI est coût-efficace.

Au total

Cette revue de littérature permet de conclure qu'en termes de survie globale, dans le cadre des indications évaluées en prévention primaire ou secondaire, le DCI est le plus souvent supérieur, et dans tous les cas jamais inférieur, aux stratégies pharmacologiques.

Dans le cadre de la prévention primaire, la recherche de marqueurs de risque clinique (à l'instar du dysfonctionnement ventriculaire) et électriques pertinents reste à définir.

Les indications et modalités d'implantation du DCI sont à présent validées sur le plan international et en France (Recommandations publiées par la Société Française de Cardiologie). Il existe cependant un décalage entre ces modalités d'implantations bien définies et l'absence actuelle de dispositions quant à la tarification et au remboursement des DCI. Cela peut expliquer en partie le faible taux d'implantations réalisées jusqu'à présent en France.

Le rapport complet
(ISBN : Prix net : F)

est disponible à l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service Communication et Diffusion
159, rue Nationale
75640 Paris Cedex 13
<http://www.anaes.fr>

Adresser votre demande écrite accompagnée du règlement par chèque à l'ordre de « l'agent comptable de l'ANAES ».

L'ANAES ASSUME LES POSITIONS ET LES RECOMMANDATIONS EXPRIMEES DANS CE DOCUMENT, QUI N'ENGAGENT, A TITRE INDIVIDUEL, AUCUN DES EXPERTS CONSULTES.

L'analyse de la littérature clinique et sa rédaction ont été réalisées par le D^r Stéphane Beuzon. La partie technique a été réalisée par M^{lle} Nathalie Samson, ingénieur biomédical. L'analyse économique a été effectuée par M^{me} Fabienne Thoral-Janod et M^{me} Karine Perez-Niddam, économistes. Ce travail a été supervisé par le D^r Bertrand Xerri, responsable du service évaluation technologique.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Christine Devaud, avec l'aide de M^{me} Nathalie Haslin.

Le secrétariat a été assuré par M^{lle} Laurence Touati.

LE GROUPE DE TRAVAIL COMPRENAIT LES EXPERTS SUIVANTS :

P^r Etienne ALIOT, cardiologue, NANCY ;
P^r Jacques CLEMENTY, cardiologue, PESSAC ;
P^r Salem KACET, cardiologue, LILLE ;
P^r Antoine LEENHARDT, cardiologue, PARIS ;
P^r Samuel LEVY, cardiologue, MARSEILLE ;
D^r PISAPIA, cardiologue, MARSEILLE ;
P^r TOUBOUL, cardiologue, LYON.

Nous tenons à remercier les membres du Conseil scientifique de l'ANAES, qui ont bien voulu relire et critiquer ce document.