



**A g e n c e N a t i o n a l e
d' A c c r é d i t a t i o n e t
d' É v a l u a t i o n e n S a n t é**

**LES DEFIBRILLATEURS
CARDIOVERTEURS
IMPLANTABLES VENTRICULAIRES :
ACTUALISATION**

JANVIER 2001

**Service évaluation des technologies
Service évaluation économique**

Dans la même collection :

Radiologie conventionnelle numérique et développement des réseaux d'image - Janvier 1997

La chirurgie ambulatoire - Mai 1997

Les défibrillateurs cardiaques implantables - Juillet 1997

Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate – Mai 1998

Évaluation clinique et économique de la chirurgie dans le traitement du syndrome des apnées obstructives du sommeil – Juin 1999

Évaluation clinique et économique des prothèses endoaortiques - Juin 1999

Évaluation clinique et économique du dépistage néonatal de la surdité permanente par les otoémissions acoustiques - Juin 1999

Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France – Juin 1999

Évaluation clinique des techniques de revascularisation transmyocardique par laser – Novembre 1999

Évaluation clinique et état du marché des appareils d'IRM à bas champ magnétique (< 0,5 tesla) – Novembre 1999

Évaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte – Février 2000

Évaluation clinique et économique de la radiochirurgie intracrânienne en conditions stéréotaxiques – Mai 2000

Prothèses discales et arthroèses dans la pathologie dégénérative du rachis lombaire – Mai 2000

Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES, il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site : <http://www.anaes.fr> ou <http://www.sante.fr>

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en décembre 2000. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 PARIS Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 2000 Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.S.B.N. :

Prix net : 100,00 F

15,25 €

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) est un établissement public administratif créé par le décret n° 97-311 du 7 avril 1997 dans le cadre de la réforme du système de soins français (ordonnances du 24 avril 1996). Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) et s'enrichit de nouvelles activités telle la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé ou l'évaluation d'actions de santé publique. Parmi les missions qui lui incombent, l'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.

Professeur Yves MATILLON
Directeur général

GROUPE DE TRAVAIL

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

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^{me} Nathalie Samson, ingénieur biomédical. L'analyse économique a été effectuée par M^{me} Fabienne Thorat-Janod en collaboration avec M^{me} Karine Perez-Niddam, économistes. Ce travail a été supervisé par le D^r Bertrand Xerri, responsable du service évaluation des technologies.

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.

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

SOMMAIRE

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	8
SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES	11
GLOSSAIRE.....	16
INTRODUCTION	17
ARGUMENTAIRE CLINIQUE.....	19
I. LES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES DE L'ARYTHMIE VENTRICULAIRE MALIGNE ET DE LA FIBRILLATION VENTRICULAIRE AUTRES QUE LE DCI.....	19
I.1. Méthodologie	19
I.2. Les traitements pharmacologiques	19
I.2.1. Les antiarythmiques.....	19
I.2.2. Autres traitements pharmacologiques.....	20
I.3. Le traitement ablatif des arythmies ventriculaires malignes	21
I.4. Discussion	21
II. DCI, ABORD TECHNIQUE.....	21
II.1. Bref historique	21
II.2. Le DCI aujourd'hui.....	22
II.3. Suivi du défibrillateur après implantation	23
II.4. Discussion	23
III. ÉVALUATION CLINIQUE DE L'EFFICACITÉ DES DÉFIBRILLATEURS CARDIOVERTEURS IMPLANTABLES	23
III.1. Introduction.....	23
III.2. Méthode d'évaluation clinique.....	24
III.3. Résultats	25
III.3.1. Études comparatives randomisées.....	25
III.4. Discussion	38
III.4.1. Limites méthodologiques à l'interprétation des résultats	38
III.4.2. Analyse des résultats	41
IV. ÉVALUATION DES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DES DÉFIBRILLATEURS CARDIOVERTEURS IMPLANTABLES	45

IV.1. Introduction	45
IV.2. Méthode d'évaluation	46
IV.3. Résultats	47
IV.3.1. Mortalité péri-opératoire.....	47
IV.3.2. Fréquence des complications liées à l'acte médico-chirurgical.....	47
IV.3.3. Fréquence des complications liées au DCI.....	49
IV.4. Discussion	50
V. RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES DÉFIBRILLATEURS CARDIOVERTEURS IMPLANTABLES	50
V.1. Indications	50
V.1.1. Méthodologie	51
V.1.2. Recommandations concernant les indications du DCI.....	52
V.1.3. Discussion	55
V.2. Qualification des centres d'implantation de DCI	56
V.2.1. Méthodologie	56
V.2.2. Recommandations quant à l'implantation et à la surveillance des DCI.....	56
V.2.3. Discussion	56
ÉVALUATION ÉCONOMIQUE	58
VI. SYNTHÈSE DU PREMIER RAPPORT	58
VI.1. De nombreuses variables dans les stratégies évaluées	58
VI.2. La problématique du critère d'efficacité	59
VI.3. Résultats complémentaires	61
VI.3.1. Quelles populations implanter ?	61
VI.3.2. Les coûts d'hospitalisation	62
VII. APPORT DE LA LITTÉRATURE PUBLIÉE DEPUIS 1997	62
VII.1. Absence de publication comparative antiarythmique versus DCI depuis 1997	63
VII.2. Des études de coûts ciblées	64
VII.3. DCI et qualité de vie	67
VII.3.1. Méthodologie	67
VII.3.2. Résultats	68
VII.3.3. Discussion	68
VIII. SYNTHÈSE ET DISCUSSION	69
VIII.1. La réduction de la mortalité globale	69
VIII.2. DCI versus antiarythmique : une comparaison « dépassée » ?	70
ÉTAT DES LIEUX	71
I. STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE	71

II. ÉTAT DES LIEUX NATIONAL ET INTERNATIONAL.....	71
II.1. État des lieux en France.....	71
II.2. Comparaison internationale.....	71
ANNEXE 1. ÉTUDES COMPARATIVES RANDOMISÉES	73
ANNEXE 2. RECOMMANDATIONS ÉTRANGÈRES	81
ANNEXE 3. GRILLE DE SÉLECTION DES ARTICLES ÉCONOMIQUES	84
ANNEXE 4. GRILLE DE LECTURE DES ARTICLES ÉCONOMIQUES	85
ANNEXE 5. ÉTUDES ÉCONOMIQUES SÉLECTIONNÉES	88
RÉFÉRENCES	101

STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

La stratégie de recherche actualise celle du rapport de juillet 1997. Les bases MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, Cochrane Library et PASCAL ont été interrogées pour la période 1996-2000 et les recherches limitées aux publications françaises et anglaises.

EVALUATION CLINIQUE

La recherche documentaire a porté sur :

- ↳ Les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues de la littérature et méta-analyses

Les mots clés : *Defibrillator** ET *implant** OU *Defibrillators, implantable* OU *ICD* ont été associés à : *Practice guideline* OU *Guideline* OU *Health practice guideline* OU *Recommendation* (titre) OU *Consensus development conference* OU *Consensus conference* (titre) OU *Medical decision making* OU *Decision making* OU *Decision trees* OU *Review literature* OU *Meta-analysis*.

43 références ont été obtenues dans MEDLINE, 7 dans HealthSTAR, 62 dans EMBASE.

- ↳ Les études cliniques

Les mots clés initiaux ont été associés à : *Clinical trials* OU *Controlled clinical trials* OU *Randomized controlled trial** OU *Double-blind method* OU *Double blind procedure* OU *Random allocation* OU *Randomization* OU *Random** (titre) OU *Versus* (titre) OU *Controlled study* OU *Comparative study* OU *Comparison* OU *Clinical protocol* OU *Evaluation studies* OU *Program evaluation*.

237 références ont été obtenues dans MEDLINE, 2 dans HealthSTAR, 154 dans EMBASE.

- ↳ Les complications des défibrillateurs

Les mots clés initiaux ont été associés à : *Complications* OU *Mortality* OU *Adverse effect** OU *Poisoning* OU *Toxicity* OU *Equipment failure* OU *Postoperative complication** OU *Postoperative infection** OU *Infection** OU *Surgical wound infection* OU *Crinkling* (dans le titre) OU *Breakage* (dans le titre) OU *Defect* (dans le titre) OU *Fracture* (dans le titre) OU *Dislodgment* (dans le titre).

242 références ont été obtenues dans MEDLINE, 4 dans HealthSTAR, 23 dans EMBASE.

↳ Mortalité et survie dans les tachyarythmies ventriculaires traitées

Les mots clés : *Tachycardia, ventricular* OU *Heart ventricle tachycardia* OU (Tachycardia et ventric*) dans le titre
ont été associés à : *Drug therapy* OU *Therapy* OU *Surgery* OU *Antiarrhythmia agents* OU *Antiarrhythmic agent*
et à : *Survival* OU *Mortality*

162 références ont été obtenues dans MEDLINE, 114 dans EMBASE.

↳ Epidémiologie de la mort subite en France et réanimation

Les mots clés : *Death, sudden, cardiac* OU *Sudden death*
ont été associés à : *Epidemiology* OU *Etiology* OU *Resuscitation* et à *France*

15 références ont été obtenues dans MEDLINE, 3 dans HealthSTAR, 4 dans EMBASE, 21 dans PASCAL.

↳ Littérature française

La base PASCAL a été interrogée avec les mots clés : *defibrillat* implant**.

41 références ont été obtenues.

EVALUATION ECONOMIQUE

La recherche documentaire a porté sur :

↳ Les études économiques

Les mots clés : *Defibrillator** ET *implant** OU *Defibrillators, implantable* OU *ICD* ont été associés à : *Cost allocation* OU *Cost-benefit analysis* OU *Cost control* OU *Cost of illness* OU *Cost saving** OU *Costs and cost-analysis* OU *Cost* OU *Cost benefit analysis* OU *Cost effectiveness analysis* OU *Economic value of life* OU *Health care cost** OU *Health economic** OU *Economic aspect* OU *Hospital cost** OU *Hospital charge** OU *Economics, hospital* OU *Financial management, hospital* OU *Hospital billing* OU *Hospital finance* OU *Hospital running cost** OU *Pharmacoeconomics* OU *Economic** (dans le titre) OU *Cost**(dans le titre).

85 références ont été obtenues dans MEDLINE, 7 dans HealthSTAR, 43 dans EMBASE.

↳ Les données économiques et études de marché

Les banques de données économiques suivantes ont été interrogées : *Pharmaceutical & Healthcare Industry News Database, Biobusiness, Business & Industry, Espicom Pharmaceutical & Medical News, Espicom Business Intelligence Country Healthcare, Prompt, PharmaBiomed Business Journals, BCC Market Research, Frost & Sullivan Market Engineering Reports, Frost & Sullivan Market Research, Investext.*

121 références ont été obtenues, dont 2 études de marché.

↳ Les aspects organisationnels

Les mots clés : *Defibrillator** ET *implant** OU *Defibrillators, implantable* OU *ICD*

ont été associés à : *Cardiac care facilities* OU *Cardiology service, hospital* OU *Hospital units* OU *Hospital administration* OU *Hospital organization* OU *Hospital management* OU *Hospital equipment* OU *Professional competence* OU *Clinical competence* OU *Education, professional* OU *Medical education* OU *Surgical training* OU *Health manpower* OU *Medical staff, hospital* OU *Personnel, hospital* OU *Surgical training* OU *Organization* OU *Management.*

11 références ont été obtenues dans MEDLINE, 7 dans HealthSTAR, 4 dans EMBASE.

↳ La qualité de vie

Les mots clés : *Defibrillator** ET *implant** OU *Defibrillators, implantable* OU *ICD*
ont été associés à : *Quality of life* OU *Quality-adjusted life years.*

36 références ont été obtenues dans MEDLINE, 22 dans EMBASE.

SYNTHESE ET PERSPECTIVES

L'intérêt que suscite le défibrillateur cardiovertre implantable (DCI) est lié au besoin de prévention de la mort subite, qui touche en France environ 50 000 personnes par an. En effet, la majorité des morts subites cardiaques sont d'origine rythmique, provenant le plus souvent d'arythmies ventriculaires malignes.

Initialement, le défibrillateur permettait, en cas d'arythmies ventriculaires malignes, de délivrer un choc de défibrillation *in situ*. Depuis les premiers modèles implantés chez l'homme dans les années 80, les DCI ont constamment évolué, en intégrant les améliorations techniques des stimulateurs cardiaques, permettant de confirmer et d'élargir leurs indications potentielles. L'amélioration concomitante des techniques de pose (implantation sous-cutanée du boîtier en position pectorale et sondes endocardiques) a contribué à accroître le confort du patient.

L'ANAES a décidé de procéder à l'actualisation du rapport initial de 1997, du fait de la parution récente des résultats de nombreuses études qui étaient alors en cours.

Dans le cadre de l'évaluation présente, qui porte sur les études comparatives randomisées réalisées entre la fin des années 80 et la fin des années 90, il faut souligner sur le plan méthodologique deux limites particulières à l'interprétation des résultats. Sur cette période de 10 ans, on notera d'une part l'évolution du matériel et de la technique de pose (citée plus haut), d'autre part l'absence d'une référence pharmacologique univoque.

En effet, l'amiodarone et les bêtabloquants représentent le traitement pharmacologique actuel de référence (bien que non validé) des patients présentant des tachyarythmies ventriculaires. Cependant, certaines des études évaluées dans ce document ont utilisé en proportion variable des antiarythmiques de classe I, qui ne sont actuellement plus utilisés car considérés comme potentiellement délétères dans les arythmies ventriculaires malignes. De fait, ils se sont rapidement révélés inférieurs au DCI dans ces indications. Par ailleurs, le traitement par bêtabloquant n'a été optimisé dans aucune étude.

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 le plus pertinent et qui a été le plus largement utilisé dans la littérature pour évaluer la place du DCI dans l'arsenal thérapeutique des arythmies ventriculaires est la mortalité globale. Ainsi, ce document privilégie l'analyse du bénéfice des DCI en termes de mortalité, laissant à l'arrière-plan des considérations pratiques importantes qu'il faut souligner, tant pour le clinicien que pour le patient, telle la fonction antitachycardique qui permet de réduire de façon indolore des tachycardies ventriculaires stables potentiellement malignes, le plus souvent avant même le début des symptômes, évitant ainsi des consultations et des hospitalisations et contribuant à améliorer la qualité de vie de ces patients.

Les études comparatives randomisées peuvent être classées selon qu'il s'agit d'indication en prévention secondaire (patients ayant présenté un arrêt cardiaque ou un événement arythmique ventriculaire grave) ou primaire (patients à haut risque d'arrêt cardiaque ou d'événement arythmique ventriculaire grave).

En résumé, le précédent rapport ANAES avait conclu, sur la base des publications des études AVID et MADIT, que le DCI avait par comparaison aux stratégies pharmacologiques un intérêt certain en prévention secondaire. En revanche, la qualité des données n'était pas suffisante pour valider des indications du DCI en prévention primaire. Dans les deux types d'indication, les résultats des études en cours étaient attendus afin de définir plus avant les groupes de patients susceptibles de bénéficier au mieux de l'implantation d'un DCI.

Dans le cadre de cette actualisation (qui comprend, outre les analyses complémentaires d'AVID et de MADIT, les résultats de CIDS, CASH, MUSTT et CABG-Patch), on retrouve en termes d'efficacité clinique :

Pour les études de prévention secondaire (AVID, CIDS, CASH), les critères d'inclusion étaient proches : patients réanimés d'un arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire (FV) ou épisodes de TV mettant en jeu le pronostic vital. Dans ce groupe, les résultats entre les études sont cohérents, la mortalité globale à 24 mois varie peu pour le bras contrôle pharmacologique, de 20 à 25 %, contre 12 à 19 % pour le bras DCI, aboutissant à des réductions relatives des risques de décès à 2 ans de 24 à 40 % en faveur du bras 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, avec une altération marquée de la FEVG, présentant une TV non soutenue déclenchable et non suppressible, avec des résultats convergents en termes de mortalité globale (à 24 mois, respectivement de 30 % et de 10 % pour les bras contrôle et DCI), aboutissant à des réductions relatives des risques de décès de l'ordre de 50 % en faveur du bras DCI. Dans l'étude CABG-Patch, ce bénéfice n'a pas été démontré chez les patients ayant bénéficié d'une implantation à l'occasion du pontage coronarien. A la différence de MADIT et de MUSTT, les patients de l'étude CABG-Patch ne présentaient pas de trouble rythmique ventriculaire patent, mais des potentiels ventriculaires tardifs positifs.

Pour ce qui concerne les événements indésirables, cette actualisation s'est limitée aux données des études relatives aux DCI de 3^e génération ou ultérieure et implantés par voie transveineuse (technique chirurgicale actuelle).

On peut constater que, depuis le précédent rapport ANAES, 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 techniques d'implantation. La mortalité péri-opératoire (inférieure à 1 %) a grandement diminué, ainsi que le taux d'infection (de 0 à 1,2 %). En revanche, le nombre de chocs inappropriés (16 %) reste important, même s'il tend à diminuer avec notamment la disponibilité des défibrillateurs double chambre. Un autre point faible de ce matériel réside dans le manque de fiabilité et de solidité des sondes utilisées.

L'implantation d'un DCI entraîne parfois des retentissements importants sur la **qualité de vie** des patients. Celle-ci mériterait d'être correctement évaluée. En effet, l'aspect qualité de vie

est un point majeur que le clinicien doit prendre en compte dans sa décision d'implanter (ou non) un DCI.

Des **recommandations** sur l'utilisation ainsi que sur les conditions d'implantation des DCI ont été publiées en France par la Société Française de Cardiologie (SFC).

Sur le plan des indications, ces recommandations présentent une assez grande concordance avec les recommandations internationales (USA), particulièrement pour l'indication en prévention secondaire : arrêt cardiaque provenant d'une TV ou d'une FV. Les recommandations françaises sont cependant plus strictes, notamment dans le cas des TV spontanées soutenues, où la SFC exige un contexte étiologique (cardiopathie, altération de la fonction contractile) ainsi qu'une TV symptomatique.

De même, l'indication du DCI chez le patient coronarien avec dysfonction ventriculaire gauche présentant une TV non soutenue n'est retenue que si celle-ci reste déclenchable sous traitement antiarythmique. Enfin, la SFC exige de tester la sensibilité potentielle du patient aux antiarythmiques dans le cas des syncopes de cause inconnue.

Par ailleurs, la SFC a également actualisé en 1999 ses recommandations relatives aux caractéristiques des équipements et locaux nécessaires et de 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 rapport coût-efficacité du DCI était qualifié de favorable, ceci pour les populations étudiées, c'est-à-dire soit des patients ayant survécu à un arrêt cardiaque, soit certains profils de patients présentant des arythmies ventriculaires malignes.

La nouvelle recherche documentaire faite à l'occasion de cette actualisation a permis d'identifier 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, dont la transposition aux pratiques et au système de santé français est difficile.

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 partiellement en cause les conclusions du premier rapport ANAES. Il faut néanmoins considérer le fait que les ratios élevés obtenus peuvent s'expliquer par le caractère hétérogène des populations éligibles dans les deux études.

Au total, s'il est difficile de conclure de façon tranchée en terme de coût-efficacité en faveur du DCI par rapport aux antiarythmiques, l'ensemble de ces données incite, sur la base des études cliniques, à la rigoureuse 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, celui de la cardiopathie sous-jacente, et celui des marqueurs de risque.

Sur le premier plan, il n'y a actuellement plus de protocole de prévention secondaire en cours ou en préparation, la communauté scientifique ayant reconnu le bénéfice fort des DCI dans cette indication. Le problème se pose en revanche dans le cadre de la prévention primaire, la question du seuil de risque à partir duquel l'implantation d'un DCI est indiquée restant à définir.

Sur le plan de la cardiopathie initiale, 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.

Enfin sur le troisième plan, 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 cliniques (âge, stade d'insuffisance cardiaque) ou électriques (alternance de l'onde T, variabilité du rythme cardiaque, dispersion du QT) est en cours d'évaluation.

Afin de réaliser ces évaluations dans des conditions optimales, il serait souhaitable que les études futures d'évaluation du DCI privilégient à titre de comparateur l'association amiodarone-bêtabloquant, considérée comme le meilleur traitement pharmacologique actuel des arythmies ventriculaires graves.

Du fait de l'implantation de DCI dans les indications validées, d'autres études évaluent l'intérêt de l'association DCI-antiarythmique de classe III. Ce type d'étude est justifié par le fait que le DCI implanté n'ayant pas d'action préventive sur les troubles rythmiques, l'ajout d'un traitement pharmacologique est donc complémentaire. Cette association DCI-antiarythmique pourrait apporter au patient un gain supplémentaire en termes d'amélioration du pronostic vital et de qualité de vie. Cette évaluation doit cependant être correctement réalisée, car il a également été constaté avec ces associations des interactions, notamment des augmentations du seuil de stimulation du DCI. En l'absence de résultats, ce choix repose à l'heure actuelle 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 à stocker l'information précédant la survenue de l'arythmie.

Trois autres types de DCI, non évalués dans ce document, sont actuellement à un stade précoce de développement. Il s'agit du défibrillateur auriculaire, du double défibrillateur et du défibrillateur avec stimulation du ventricule gauche.

Enfin, le risque de mort subite est élevé pour d'autres groupes de patients dont le nombre est trop limité ou présente une trop grande dispersion du risque individuel pour permettre une évaluation selon une méthodologie de bonne qualité. C'est le cas notamment des patients atteints de fibrillation ventriculaire 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. Il serait souhaitable que ces patients soient suivis dans un registre national.

Il serait 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 sous-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 en prévention primaire ou secondaire, le DCI est le plus souvent supérieur, et dans tous les cas jamais inférieur, aux stratégies pharmacologiques. Cette supériorité est le mieux démontrée à 2 ans de suivi.

L'intérêt du DCI semble d'autant plus net que la cardiopathie sous-jacente est constituée, le meilleur bénéfice étant obtenu pour les patients présentant une altération marquée de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

Les indications et modalités d'implantation du DCI sont à présent solidement validées sur le plan international ; elles ont également fait l'objet en France de recommandations publiées par la SFC. Il faut cependant constater le décalage entre d'une part, des modalités d'implantations à présent clairement spécifiées, et d'autre part, des dispositions quant à la tarification et au remboursement des DCI qui restent à définir.

Cette situation explique en partie que la France est actuellement un des pays européens où le nombre d'implantations réalisées par an et par habitant est le plus faible.

GLOSSAIRE

AATM :	Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (Espagne)
ACC :	American College of Cardiology (USA)
AHA :	American Heart Association (USA)
AVID :	Antiarrhythmic <i>Versus</i> Implantable Defibrillator
CMH :	CardioMyopathie Hypertrophique
CABG-Patch :	Coronary Artery Bypass Graft-Patch
CASH :	Cardiac Arrest Study Hamburg
CIDS :	Canadian Implantable Defibrillator Study
DCI :	Défibrillateur Cardioverteur Implantable
DDD :	Stimulation séquentielle auriculo-ventriculaire, stimulation auriculaire/ventriculaire inhibée, déclenchée,
ECG :	Electrocardiogramme
ESC :	Société Européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology)
FEVG :	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FV :	Fibrillation Ventriculaire
IC :	Intervalle de Confiance
IEC :	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
MADIT :	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
MUSTT :	Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
NASPE :	North American Society of Pacing and Electrophysiology (USA)
NHS :	National Health Service (UK)
NICE :	National Institute for Clinical Excellence (UK)
NYHA :	New York Heart Association
NZHTA :	New Zealand Health Technology Assessment
OR :	Odd Ratio (rapports des cotes)
SFC :	Société Française de Cardiologie
TSV :	Tachycardie SupraVentriculaire,
TV :	Tachycardie Ventriculaire,
VVI :	Stimulation ventriculaire inhibée
WPW :	Syndrome de Wolf Parkinson White

INTRODUCTION

La mort subite de l'adulte est définie comme un décès inattendu qui survient dans l'heure qui suit l'apparition des premiers symptômes Nicolas G 1999 (1). Son taux d'incidence est de l'ordre de 0,1 % par an en France. Cette incidence, bien qu'inférieure à celle retrouvée dans la littérature internationale (0,2 %), reflète un problème majeur de Santé Publique, puisqu'elle correspond pour la France à 30 000 à 50 000 personnes victimes de mort subite par an. Ces accidents surviennent rarement en contexte hospitalier, c'est-à-dire dans un lieu où un traitement efficace pourrait être initié rapidement, mais principalement sur la voie publique ou à domicile. En France, les études les plus récentes retrouvent moins de 5 % des patients présentant des symptômes de mort subite réanimés avec succès (2). Les chances de survie après une mort subite sont donc très faibles.

Une politique ambitieuse nationale de prise en charge de l'arrêt cardio-respiratoire (formation des personnels de santé, éducation de la population, mise à disposition de défibrillateurs semi-automatiques dans les lieux publics...) contribuera dans une certaine mesure à améliorer le pronostic de ces patients (3).

Cependant, quelle que soit la rapidité d'intervention, le pourcentage de patients réanimés restera toujours modeste.

La prévention de la mort subite soulève donc un double problème :

- celui de la prévention secondaire, qui consiste :
 - à optimiser les soins après l'arrêt cardiaque ou la survenue de l'arythmie ventriculaire maligne, ce qui dépend principalement de la possibilité d'avoir une équipe de réanimation dans les meilleurs délais (temps d'intervention « efficace » inférieur à 6 minutes) ;
 - à prévenir la récurrence ;
- celui de la prévention primaire, qui consiste à définir les patients à haut risque de mort subite par arythmie ventriculaire et à leur procurer un traitement efficace, de façon à prévenir l'accident avant qu'il ne survienne.

Sur le plan clinique et étiologique, les troubles du rythme cardiaque sont responsables de la grande majorité des morts subites, la fibrillation ventriculaire (FV) représentant l'anomalie rythmique principalement incriminée (80 % des cas).

La FV fait habituellement suite à une tachycardie ventriculaire (TV) qui s'accélère et se transforme en fibrillation. La maladie coronarienne représente la principale cause de la FV, mais d'autres étiologies sont rencontrées, notamment l'insuffisance cardiaque, les cardiomyopathies (dilatées ou hypertrophiques), la dysplasie arythmogène du ventricule droit, le syndrome de Brugada ou le syndrome du QT long.

Sur le plan de la recherche, de nombreuses molécules antiarythmiques ont été testées tant en prévention secondaire que primaire, avec des résultats variés, le plus souvent modestes.

Le premier défibrillateur cardiovertre implantable (DCI) a été développé et testé chez le chien en 1975 par Mirowski, qui a réalisé la première implantation chez l'homme en 1980. Le principe du DCI est opposé à celui des traitements antiarythmiques, dans la mesure où il ne diminue pas le risque rythmique du patient, mais il permet à celui-ci de recevoir un choc dès que le DCI a « diagnostiqué » un trouble rythmique réductible par la défibrillation. Cette

technique, qui s'est rapidement révélée efficace dans la réduction des FV, connaît une évolution technologique rapide puisque la cinquième génération de DCI est actuellement utilisée.

En 1996, l'ANDEM (Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale), aujourd'hui devenue l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé), a été saisie par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), afin de préciser la place des défibrillateurs cardioverters implantables par rapport aux autres choix thérapeutiques dans la prévention de la mort subite cardiaque d'origine rythmique. Ce rapport a été publié en juillet 1997, et a porté sur l'analyse de l'efficacité liée à l'utilisation des défibrillateurs cardiaques implantables ainsi que sur la tolérance de ces dispositifs, afin d'évaluer l'amélioration en termes de survie des patients. Une évaluation économique a également été réalisée, comparant la stratégie du DCI et ses alternatives pharmacologiques.

Le présent rapport est une actualisation du document de 1997, il n'évalue pas l'intérêt de nouvelles technologies telles que le défibrillateur auriculaire, le double défibrillateur (auriculaire et ventriculaire) ou le défibrillateur ventriculaire avec stimulation du ventricule gauche. Les grands chapitres développés en 1997 (efficacité, tolérance, évaluation économique) sont mis à jour. Par ailleurs, un chapitre Recommandations est ajouté, l'aspect qualité de vie des patients ainsi que l'organisation des soins en France sont décrits.

ARGUMENTAIRE CLINIQUE

I. LES APPROCHES THERAPEUTIQUES DE L'ARYTHMIE VENTRICULAIRE MALIGNNE ET DE LA FIBRILLATION VENTRICULAIRE AUTRES QUE LE DCI

Trois voies thérapeutiques sont actuellement utilisables : les traitements pharmacologiques, les techniques ablatives et les défibrillateurs cardioverters implantables (DCI). L'objectif de ce chapitre est de faire le point sur les alternatives au DCI dans la prévention de la mort subite d'origine rythmique.

I.1. Méthodologie

Ce chapitre est d'un format synthétique, notre objectif étant d'indiquer les alternatives thérapeutiques dans le cadre de l'évaluation du DCI et non pas d'effectuer une analyse détaillée du traitement pharmacologique ou chirurgical de la mort subite. La recherche bibliographique n'a donc pas été effectuée de manière exhaustive, ce chapitre se fonde sur les études clés, les revues de littérature et sur les attitudes thérapeutiques actuellement reconnues dans cette pathologie.

I.2. Les traitements pharmacologiques

I.2.1. Les antiarythmiques

LES ANTIARYTHMIQUES DE LA CLASSE I

L'utilisation des antiarythmiques de la classe I a été testée essentiellement dans la prévention de la mort subite postinfarctus avec fonction ventriculaire gauche altérée. Leur indication est actuellement déconseillée dans la prévention *primaire et secondaire* de la mort subite d'origine cardiaque, les essais de mortalité réalisés avec les antiarythmiques de classe I ayant été en défaveur des produits testés comparés au DCI. Dans ce cadre, c'est le cas notamment de la propafénone, évaluée dans un bras qui a été stoppé prématurément dans l'étude CASH en raison de l'augmentation de la mortalité.

LES BETABLOQUANTS

Il est établi depuis de nombreuses années que les bêtabloquants diminuent de manière significative le risque de mort subite après un infarctus du myocarde. Cet avantage est bien démontré en prévention primaire dans la période postinfarctus. Cette démonstration a également été apportée plus récemment chez les patients insuffisants cardiaques : diminution du taux de mort subite de 41 % avec le métoprolol (4), 44 % avec le bisoprolol (5).

L'AMIODARONE

L'efficacité de l'amiodarone dans la prévention des arythmies ventriculaires malignes a longtemps été discutée, les essais étant contradictoires tant chez les patients présentant des TV en postinfarctus que chez les patients insuffisants cardiaques. Son bénéfice en prévention primaire, modeste, a été démontré grâce à deux méta-analyses (6). La première a retrouvé une réduction du taux de mort subite d'origine rythmique chez les patients en postinfarctus ou insuffisance cardiaque, se traduisant par une diminution de 13 % de la mortalité globale. La deuxième retrouve une diminution de 10 à 19 % de la mortalité globale chez les patients à risque de mort subite d'origine cardiaque. En prévention secondaire, l'étude CASCADE rapporte une meilleure efficacité de l'amiodarone par rapport aux antiarythmiques de classe I, mais il est difficile de conclure sur le gain effectif apporté par l'amiodarone, les antiarythmiques de classe I ayant prouvé leur action délétère (7). Il faut souligner que l'étude CASCADE comportait un fort taux de cardiomyopathies dilatées non ischémiques.

L'ASSOCIATION AMIODARONE-BETABLOQUANT

Les bêtabloquants, dont le bénéfice a été démontré sur le risque de mort subite après un infarctus du myocarde ou chez le patient insuffisant cardiaque, ont souvent été prescrits comme traitement étiologique dans les études comparatives de prévention de la mort subite d'origine cardiaque amiodarone contre placebo, ou amiodarone contre DCI. Une analyse rétrospective en intention de traiter a été effectuée sur les patients en postinfarctus des études EMIAT et CAMIAT (résultats « poolés »), qui comparaient l'amiodarone au placebo. Les résultats des patients qui étaient traités par bêtabloquant à l'entrée de l'étude et randomisés dans le bras amiodarone furent significativement meilleurs que ceux des patients traités par amiodarone seule, que ce soit en termes de mortalité globale, mortalité d'origine arythmique ou mortalité d'autre cause (8).

En revanche, une analyse rétrospective de l'étude AVID, qui compare le DCI à une stratégie amiodarone ou sotalol, menée sur l'influence de la prescription des bêtabloquants, apporte des résultats contradictoires (9). Cette analyse, pratiquée sur les patients randomisés ou sélectionnés dans le registre, a porté sur la relation entre l'utilisation des bêtabloquants et la survie des patients. Dans l'étude AVID, la prescription de bêtabloquant s'est révélée principalement bénéfique aux patients qui n'ont été traités ni par DCI, ni par amiodarone. En effet, la survie des patients du registre n'ayant pas reçu de traitement antiarythmique spécifique a été significativement améliorée par la prescription de bêtabloquant (risque relatif ajusté = 0,47, $p = 0,018$). Par contraste, la différence entre les patients traités par DCI seuls et les patients traités par l'association DCI-bêtabloquant, tout en étant en faveur de l'association, a été faible et non significative (risque relatif ajusté = 0,88 en faveur des patients bêtabloquant DCI, $p = 0,58$), et encore plus faible pour les patients traités par l'association amiodarone-bêtabloquant (risque relatif = 0,96 ajusté, $p = 0,85$).

I.2.2. Autres traitements pharmacologiques

Certains traitements pharmacologiques sont indiqués dans la prévention de la mort subite d'origine cardiaque, leur bénéfice ayant été démontré sur la pathologie sous-jacente (IDM séquentaire, insuffisance cardiaque) : c'est le cas de l'aspirine, des statines, des IEC et de la spironolactone. Le bénéfice des IEC sur la composante arythmique est discuté. Ils ont néanmoins démontré leur bénéfice en termes de

mortalité globale et de mort subite chez certains patients en postinfarctus avec ou sans signe d'insuffisance cardiaque congestive, et sont donc logiquement prescrits chez ces patients à risque de mort subite d'origine cardiaque (10). De même, la spironolactone a démontré chez certains patients insuffisants cardiaques un bénéfice en termes de mortalité globale et de mort subite (11).

I.3. Le traitement ablatif des arythmies ventriculaires malignes

Le traitement ablatif des arythmies ventriculaires malignes repose sur la destruction des zones myocardiques responsables de l'émergence des troubles du rythme ventriculaire.

Elle peut se pratiquer de deux façons :

- l'ablation par cathéter (voie percutanée), d'indications bien délimitées, est complémentaire des autres traitements antiarythmiques. Elle n'est pas concurrente du DCI ;
- l'ablation chirurgicale, qui a également des indications très limitées, a pratiquement disparu du fait notamment de la possibilité d'implantation du DCI.

I.4. Discussion

Le bénéfice modeste démontré par l'amiodarone en prévention primaire et probable en prévention secondaire la place actuellement comme le traitement pharmacologique antiarythmique de référence des patients présentant des arythmies ventriculaires malignes.

L'efficacité en prévention primaire des bêtabloquants pour les deux étiologies principales des arythmies ventriculaires (infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque), justifie la prescription de ces molécules chez tous les patients ne présentant pas de contre-indication spécifique.

L'association amiodarone-bêtabloquant est pharmacologiquement intéressante et nécessiterait d'être correctement évaluée, tant en prévention primaire que secondaire, par une étude prospective sous couvert d'un DCI.

II. DCI, ABORD TECHNIQUE

L'historique du DCI ainsi que l'évolution des techniques chirurgicales ont été traités dans le rapport 1997 et ne sont que brièvement repris. Ce chapitre détaille les évolutions technologiques les plus récentes, caractérisant les DCI actuellement utilisés.

II.1. Bref historique

Le premier défibrillateur a été implanté en 1980. Le boîtier pesait 290 g pour un volume de 160 cm³ (12). L'historique des différentes générations d'appareils est présenté dans le premier rapport de l'ANAES (13). Le *tableau 1* en présente un résumé.

Tableau 1. Evolution des fonctions du DCI*.

Année	Possibilité de programmation	Mode de détection	Modalités de traitement et fonction « Holter »
1980	Aucune	Probabilité de densité	Défibrillation seule
1982	Aucune	Fréquence	Cardioversion haute énergie
1988	4 paramètres	Fréquence	Cardioversion basse énergie Stimulation VVI
1989	Programmation sur plusieurs zones (TV lente, TV rapide, FV)	Fréquence ventriculaire, stabilité, début soudain	Stimulation AntiTachycardique (SAT) ECG endocavitaire Ventriculaire
1995	Discrimination TV et TSV	Détection auriculaire et ventriculaire et algorithme TV/TSV	Stimulation DDD ECG endocavitaires Auriculaire et Ventriculaire Extension des fonctions mémoires

* d'après S. Kacet

DDD : stimulation séquentielle auriculo-ventriculaire, stimulation auriculaire/ventriculaire inhibée, déclenchée ;
FV : fibrillation ventriculaire ; SV : tachycardie supraventriculaire ; TV : tachycardie ventriculaire ;
VVI : Stimulation ventriculaire inhibée.

II.2. Le DCI aujourd'hui

Plusieurs améliorations ont été apportées au dispositif depuis 1995 :

- ↪ réduction de la taille et du poids du boîtier. Les plus petits appareils disponibles sur le marché ont un volume de moins de 60 cm³ et un poids inférieur à 100 g ;
- ↪ augmentation de la durée de vie des batteries. La durée de vie des batteries était de 2 à 3 ans pour les appareils de première génération, elle est actuellement d'environ 5 à 6 ans. Cela représente un confort supplémentaire pour le patient car, lorsque les batteries doivent être changées, c'est le boîtier entier qui est enlevé et remplacé, les sondes restant généralement en place ;
- ↪ implantation en position pectorale de boîtiers dits « actifs ». Le boîtier en titane, contenant le générateur d'impulsions, est utilisé comme une électrode à grande surface de défibrillation (14) ;
- ↪ utilisation de chocs biphasiques, qui couplée à l'utilisation de boîtiers actifs permet la diminution des énergies de défibrillation (et augmente la longévité du dispositif) ;
- ↪ adjonction d'une sonde auriculaire permettant la stimulation et la détection asservie double chambre (mode DDD) (15) permettant une autre stimulation que le mode VVI disponible auparavant ;
- ↪ progrès de l'électronique présente dans le boîtier (fonction holter), avec l'utilisation d'algorithmes de détection toujours plus performants, qui permettent une stimulation mieux adaptée aux exigences physiologiques du cœur et de l'organisme.

II.3. Suivi du défibrillateur après implantation

Les caractéristiques des équipements et locaux nécessaires ainsi que la formation du personnel à la pose et à la surveillance des patients implantés en France sont détaillées dans l'actualisation parue en 1999 par la Société Française de Cardiologie (SFC) (16). Ces recommandations sont décrites dans le chapitre « V.2 Recommandations concernant la qualification des centres d'implantation de DCI ».

Pour ce qui concerne la surveillance, il est recommandé que le patient implanté bénéficie d'un double suivi, de son cardiologue et du rythmologue du centre de défibrillation.

Le suivi spécifique est réalisé par le centre d'implantation, et, en fonction de la pathologie du patient et du type de matériel implanté, a lieu tous les trois ou six mois.

Au cours de ce suivi, outre l'interrogatoire et l'examen clinique du patient, le boîtier est interrogé par télémetrie, permettant la lecture des événements *via* la fonction Holter intégrée (17). C'est avec cet ensemble d'informations que le rythmologue modifiera, le cas échéant, le paramétrage du DCI.

II.4. Discussion

On peut raisonnablement prévoir que parallèlement aux progrès effectués sur les stimulateurs cardiaques, le poids et la taille des DCI vont encore diminuer, et leur longévité augmenter. Le marché des défibrillateurs fonctionnant en mode DDD devrait s'accroître au détriment du mode VVI, et l'amélioration de la détection couplée à des logiciels décisionnels plus performants devrait permettre d'affiner les diagnostics et d'ajuster l'attitude thérapeutique.

Trois autres types de DCI sont actuellement en phase précoce de développement, le défibrillateur auriculaire, permettant de choquer des patients en phase précoce de fibrillation auriculaire, et le double défibrillateur, agissant aux deux niveaux, auriculaire et ventriculaire. Enfin, un espoir thérapeutique important réside dans le développement du DCI pourvu d'une stimulation du ventricule gauche, pour les insuffisants cardiaques. Ces déclinaisons du DCI ne sont pas analysées dans ce document. Cependant, leur développement témoigne de l'activité de la recherche et du besoin thérapeutique généré par les pathologies rythmiques et l'insuffisance cardiaque.

III. ÉVALUATION CLINIQUE DE L'EFFICACITE DES DEFIBRILLATEURS CARDIOVERTEURS IMPLANTABLES

III.1. Introduction

Le but de cette mise à jour est, pour chaque étude, de reprendre comme base la synthèse des résultats et l'analyse du précédent rapport, puis de détailler les éléments nouveaux publiés ultérieurement au document de 1997. Nous avons fait le choix de privilégier pour cette actualisation les études comparatives randomisées, seules à même de conclure, le cas échéant, à des indications validées.

Dans ce cadre, les analyses des six études sélectionnées en 1997 sont mises à jour et rediscutées en fonction des publications postérieures.

Il est à noter que l'étude MUSTT n'était pas mentionnée en 1997, du fait d'un objectif principal (évaluation de l'intérêt de guider le traitement antiarythmique par exploration électrophysiologique) différent de celui des autres études (bénéfice du DCI contre traitement comparateur). Nous avons tenu compte de l'étude MUSTT dans cette actualisation, tout en soulignant le biais méthodologique quant à l'exploitation des résultats du sous-groupe DCI.

A contrario, l'étude de Wever et al, « Dutch Study » n'est redécrite que pour mémoire, cette étude étant de puissance et de qualité méthodologique inférieures aux autres études évaluées ; elle n'a d'ailleurs pas fait l'objet sur le plan clinique d'analyses complémentaires.

III.2. Méthode d'évaluation clinique

Pour ce qui concerne la méthodologie utilisée, les types de population, les critères de jugement, les limites d'interprétation des résultats, le lecteur peut, si le résumé ci-dessous lui semble trop succinct, se référer au rapport ANAES 1997. Toutefois, les différents biais et/ou limitations méthodologiques sont systématiquement repris dans le descriptif de chaque étude clinique analysée.

La pertinence des études publiées dans la littérature repose sur la présence, la prise en considération ou l'absence de certaines informations. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont notamment précisés afin de définir au mieux les populations cibles. Il est par exemple précisé, le cas échéant, si les résultats obtenus proviennent d'un sous-groupe particulier (critère clinique, traitement d'appoint, etc.).

Un point clé à préciser est le choix du critère de jugement, le bénéfice potentiel lié à l'utilisation d'un DCI pouvant être évalué à partir de plusieurs d'entre eux. La mortalité globale est, de façon pragmatique, le critère de jugement le plus pertinent, même s'il reste imparfait. En effet, il renseigne sur l'amélioration de la survie effective en faveur d'une option thérapeutique. Les autres critères, mort subite, mortalité d'origine cardiaque ou mortalité d'origine arythmique, soulèvent le problème de la causalité et/ou de la classification. Toutefois, la mortalité d'origine rythmique, même si elle est sujette à une variabilité de classification importante, est utilisée comme critère secondaire dans la majorité des études cliniques.

Un autre élément d'information à prendre en compte est la durée de suivi moyen des patients qui, en fonction de son importance, permet de tirer des conclusions à plus ou moins long terme.

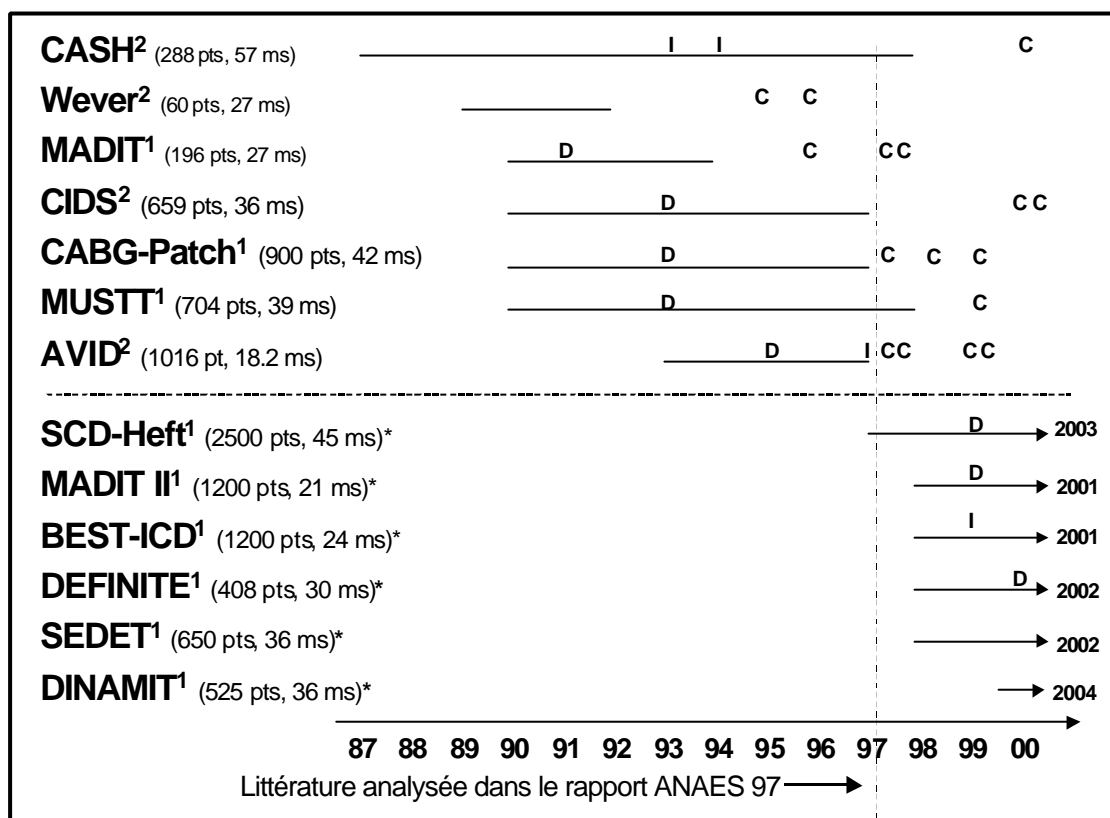
Enfin, l'importance d'une étude et la solidité de ses résultats tient moins dans le nombre de patients recrutés que dans le nombre d'événements (c'est-à-dire de décès, critère de jugement principal) survenus.

III.3. Résultats

III.3.1. Études comparatives randomisées

Les études comparatives randomisées peuvent être classées selon qu'il s'agit d'indication en prévention secondaire (patients ayant présenté un arrêt cardiaque récupéré ou un événement rythmique ventriculaire grave) ou primaire (patients à haut risque d'arrêt cardiaque ou d'événement rythmique ventriculaire grave).

Treize études ont été recensées par la recherche documentaire. Sept sont achevées, cinq sont actuellement en cours. Cf. figure ci-dessous :



Entre parenthèses, nombre de patients, suivi moyen (en mois)

* nombre théorique

¹ essais de prévention primaire

² essais de prévention secondaire

publications : D = design

I = résultats intermédiaires

C = résultats complets

ou analyses post-hoc

Cette présentation synoptique permet de visualiser les principales publications prises en compte par le rapport ANAES de 1997 (13) et celles analysées dans le présent document. On peut constater l'importance de l'information recueillie depuis cette date : analyses complètes de l'étude AVID, publication des résultats des études CABG-Patch, MUSTT, CIDS et CASH.

Par ailleurs, cette présentation permet de visualiser deux temps d'études cliniques. La première période débute à la fin des années 80 et s'attache à démontrer l'intérêt du DCI sur la mortalité globale vis-à-vis du traitement antiarythmique de référence. Celui-ci variant avec les connaissances, il s'agit soit des antiarythmiques de classe I jusqu'en 1992, soit du sotalol, soit de l'amiodarone. L'intérêt du DCI est évalué en

prévention primaire ou secondaire (c'est-à-dire avant ou après une TV/FV récupérée). En prévention primaire, de façon à obtenir des résultats rapides, les populations de patients sont choisies en fonction d'un risque de mort subite maximal. Il s'agit en règle générale de patients présentant une cardiopathie ischémique (essentiellement des patients en postinfarctus), et des épisodes de tachyarythmie ventriculaire. Les résultats de ce premier groupe d'études sont à présent publiés.

Un deuxième temps d'études, démarré en 1997/1998 et dont nous aurons les premiers résultats dans quelques années, est entièrement dédié à la prévention primaire. Ces études s'attachent d'une part à évaluer l'intérêt du DCI dans les pathologies cardiaques arythmogènes non ischémiques (comme l'insuffisance cardiaque), d'autre part à mieux stratifier les patients sur leurs facteurs de risque, tout en tâchant de minimiser les biais découverts dans les premières études, par exemple en codifiant davantage les comparateurs (pas d'antiarythmique de classe I, stratification sur l'utilisation des bêtabloquants, promotion de l'association amiodarone bêtabloquant comme traitement pharmacologique de comparaison).

— *Études dont les résultats sont publiés*

Études de prévention secondaire (constituées d'arrêts cardiaques récupérés)

La première étude, **Dutch Study**, a comporté 60 patients ayant présenté un arrêt cardiaque récupéré. Ceux-ci ont bénéficié, par un tirage au sort, d'une thérapeutique pharmacologique guidée ou de la mise en place d'un DCI par voie transthoracique en première intention.

Les caractéristiques de cet essai sont détaillées dans le *tableau 13*, annexe I.

Rappel du précédent rapport de l'ANAES

Après un suivi moyen de 27 mois, le taux de décès parmi les patients ayant bénéficié d'un DCI est de 15,55 % (7/45), alors que celui des patients du bras pharmacologique est de 53,33 % (8/15). Les auteurs concluent que la survie après un arrêt cardiaque récupéré est meilleure avec un DCI posé en première intention qu'avec une stratégie débutant par un traitement pharmacologique guidé.

Cependant, l'utilisation initiale prédominante (chez 25 patients) des antiarythmiques de la classe I défavorise la stratégie pharmacologique du fait de leurs effets délétères sur la fonction myocardique. De plus, les bêtabloquants ont été insuffisamment utilisés. Enfin, le nombre d'événements étudiés est très faible.

Résultats postérieurs au précédent rapport de l'ANAES

Depuis 1997, la « Dutch Study » n'a fait l'objet d'aucune publication complémentaire.

La deuxième étude, **AVID**, a également été détaillée dans le précédent rapport ANAES (13). La population étudiée comporte des patients ayant présenté un arrêt cardiaque récupéré, ou à haut risque d'arrêt cardiaque par tachyarythmie (états syncopaux ou présyncopaux secondaires à une tachyarythmie ventriculaire). Le principe de l'étude AVID est celui d'une approche pragmatique, ses concepteurs cherchant à prouver l'existence d'une efficacité du DCI en situation non sélective.

Pour ce faire, tous les patients ayant des antécédents d'arrêt cardiaque étaient inclus (en dehors des TV de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde), aussi bien les patients répondeurs ou non répondeurs aux antiarythmiques, que les patients présentant des TV déclenchables ou non.

Dans ce contexte, les auteurs ont comparé une stratégie pharmacologique fondée sur l'utilisation empirique d'amiodarone ou de sotalol guidée par exploration électrophysiologique, le critère de jugement principal étant la mortalité globale.

Les caractéristiques de cet essai sont détaillées dans le *tableau 14*, annexe I.

Rappel du précédent rapport de l'ANAES

L'essai clinique a été arrêté prématurément au mois d'avril 97 après 1 016 inclusions (4 557 sujets éligibles), à l'observation par le Comité de Surveillance d'une réduction significative de la mortalité globale en faveur des patients ayant reçu le DCI par rapport à ceux traités médicalement. 99,7 % des patients ont eu un suivi complet (1 013 patients). Le suivi moyen était de 18,2 mois. La survie globale était meilleure pour le DCI, 89,3 % (estimation non ajustée) comparé à 82,3 % pour le groupe traitement antiarythmique pharmacologique à un an, 81,6 % comparé à 74,7 % à deux ans, et 75,4 % comparé à 64,1 % à trois ans ($p < 0,02$). Cela correspond à des réductions relatives de mortalité significatives en faveur du DCI (IC₉₅ %), de 39+/- 20 % à un an, 27+/- 21 % à deux ans, et 31+/- 21 % à trois ans.

Résultats postérieurs au précédent rapport de l'ANAES

Depuis le rapport ANAES 97 (13), d'importants articles ont paru, certains apportant les résultats complémentaires attendus, d'autres répondant à certaines critiques qui avaient été formulées sur les biais possibles de l'étude :

- cet essai avait inclus plusieurs populations différentes, les résultats des différents sous-groupes présélectionnés de patients ont été publiés (18). Il s'agit de l'âge (< 60 , $60-69$, ≥ 70), la FEVG ($> 0,35$, $\leq 0,35$), l'étiologie de l'arythmie (ischémique ou non), le trouble rythmique (FV ou TV). La puissance de l'essai ne permet pas d'être significatif sur tous les paramètres retenus ; cependant, ceux-ci confirment la supériorité du DCI sur le traitement antiarythmique pharmacologique en termes de mortalité globale, avec des OR proches de l'*odd ratio* (OR) global (0,62). Seul l'OR pour la FEVG varie, le DCI étant d'autant plus efficace que la FEVG est basse (OR FEVG $\leq 0,35 = 0,56$, OR FEVG $> 0,35 = 0,88$). La réduction de mortalité globale corrigée (estimation par modèle de Cox sur l'absence/présence d'insuffisance cardiaque, sur la fraction d'éjection et la notion d'antécédent de fibrillation auriculaire, IC₉₅ %) est en faveur du DCI de 37 +/- 22 % à un an, 24 +/- 22 % à deux ans et 29 +/- 23 % à trois ans. A trois ans, le taux de survie est significativement meilleur pour le bras DCI ($p < 0,002$), pour un bénéfice toutefois modeste de 2,6 mois (31,1 contre 28,5 mois pour l'amiodarone), différence à diminuer de 15 % si elle est ajustée sur la FEVG, sur la présence ou non d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire ;
- les bêtabloquants ont été moins souvent utilisés dans le bras traitement pharmacologique, ce qui représente un biais d'interprétation (42,3 % pour le bras DCI contre 16,5 % pour le bras comparateur). Selon les auteurs, lorsque le facteur bêtabloquant est pris en compte (analyse de Cox), il en résulte une légère baisse de l'effet bénéfique du DCI (OR ajusté passant de 0,62 à 0,67) (18) ;

- une analyse complémentaire rétrospective de comparaison des deux groupes de traitement a été effectuée afin d'évaluer l'effet de la FEVG sur le pronostic des patients (19). Les patients ont été groupés en fonction de leur FEVG ($< 0,20$, $0,20-0,34$, $> 0,34$). Celle-ci conclut que l'intérêt en termes de survie du DCI par rapport au traitement pharmacologique est significatif pour les FEVG $\leq 0,35$ et quasi inexistant pour les FEVG $> 0,35$;
- les patients sélectionnés mais non randomisés (quelle qu'en soit la raison) ont été suivis dans un registre (20). Les patients randomisés sont significativement plus vieux (65 comparé à 62 ans), présentent plus souvent des antécédents de cardiopathie ischémique (81,1 % comparé à 71,9 %) et de FV (9,5 % comparé à 5,5 %), et un postinfarctus comme diagnostic initial (67,2 % comparé à 56,6 %). Tous les autres paramètres sont non significatifs. Ces différences restent faibles, et les auteurs considèrent que les patients randomisés dans l'étude AVID ne représentent pas un sous-groupe spécifique de patients sélectionnés. Il est intéressant de noter que les patients non randomisés ont bénéficié de la pose d'un DCI ou d'un traitement antiarythmique pharmacologique dans la même proportion que dans l'étude ;
- enfin, une analyse rétrospective sur les causes de décès a mis en évidence l'intérêt du DCI à prévenir les décès d'origine arythmique (24 contre 55 pour le groupe traitement antiarythmique pharmacologique, $p < 0,001$). Le nombre de décès de causes non arythmiques étant identique (21).

Il faut toutefois noter sur le plan méthodologique le caractère rétrospectif de ces nombreuses analyses, qui en se multipliant augmentent la « chance » d'obtenir des résultats positifs et relativisent donc le poids des résultats obtenus. Par ailleurs, la faible durée de cette étude, arrêtée prématurément (suivi moyen des patients inférieur à 19 mois), ne permet pas d'interprétation fiable au-delà de 2 ans.

La troisième étude, **CIDS** (Canadian Implantable Defibrillator Study), a porté sur des patients ayant un antécédent d'arrêt cardiaque, de TV instable ou de syncope. Les auteurs ont comparé une stratégie utilisant de l'amiodarone de manière empirique à une stratégie faisant appel au DCI, le critère de jugement principal étant la mortalité globale. La mortalité par arythmie est un critère de jugement secondaire.

Les caractéristiques de cet essai sont détaillées dans le *tableau 15*, annexe I.

Les résultats de cette étude débutée en 1990 ont été récemment publiés (22).

Un total de 659 patients a été randomisé dans un des deux bras, DCI ou amiodarone. Le bras DCI a comporté 328 patients, dont 33 implantés par thoracotomie, 277 par voie transveineuse, 18 n'ayant pas eu d'implantation. L'analyse statistique en intention de traiter prévoyait de détecter avec une puissance de 90 % une différence de 33 % en faveur du DCI pour le critère principal (mortalité globale). Le suivi moyen a été de 36 mois.

A cinq ans, 85,4 % des patients du bras amiodarone continuaient leur traitement à la dose moyenne de 255 mg/jour, 28,1 % des patients du bras DCI recevaient également de l'amiodarone, et pour 21,4 % des patients du bras amiodarone un DCI a été implanté. La diminution du risque global de décès est en faveur du bras DCI mais n'atteint pas la significativité, de 10,2 % à 8,3 % par an, ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 19,7 %, (-7,7 % à 40 %, $IC_{95\%}$, $p = 0,142$). Le bénéfice du DCI provient presque exclusivement de la réduction de la mortalité par arythmie

(43 décès dans le bras amiodarone contre 30 décès dans le bras DCI sont d'origine arythmique). Cette diminution du risque de décès par arythmie, de 4,5 % et 3,0 % par an respectivement, correspond à une réduction du risque relatif en faveur du DCI de 32,8 %, non significative (-7.2 % à 57.8 %, IC₉₅ %, p = 0,094).

Il est à noter la grande disproportion concernant l'utilisation des bêtabloquants (y compris le sotalol) : 53,3 % pour le bras DCI contre 22,9 % pour le bras amiodarone. Une étude rétrospective pour déterminer les patients ayant le plus bénéficié de l'implantation d'un DCI vient d'être publiée (23). Dans le bras comparateur, l'âge, la FEVG et la classification NYHA ont été identifiés comme facteurs prédictifs indépendants de décès (analyse de Cox multivariée, p = 0,005, 0,001 et 0,009 respectivement) puis les patients ont été stratifiés par quartiles sur ces critères. Les auteurs retrouvent une réduction du risque relatif de 49,6 % en faveur du DCI pour le quartile à plus haut risque (21 - 68 %, IC₉₅ %), alors que les trois autres quartiles sont non significatifs. Le test d'hétérogénéité confirme la significativité du test (p = 0,011) entre le quartile de plus haut risque et les trois autres quartiles regroupés. Les auteurs proposent un score permettant de définir les patients les plus susceptibles de bénéficier de l'implantation d'un DCI : au moins 2 des paramètres suivants, âge \geq 70 ans, FEVG \leq 0,35, et classe NYHA III ou IV. 13 des 15 décès évités grâce à l'implantation d'un DCI ont été observés chez des patients présentant au moins 2 de ces paramètres.

Il peut être fait à ce propos la même critique méthodologique que pour l'étude AVID sur le caractère rétrospectif de cette analyse. Idéalement, l'intérêt de ces facteurs prédictifs optimisant l'efficacité du DCI devrait être confirmé par une évaluation prospective.

Dans la quatrième étude, **CASH** (Cardiac Arrest Study Hamburg), les patients survivant d'un arrêt cardiaque ont été attribués par un tirage au sort à l'une des trois thérapeutiques pharmacologiques (propafénone, amiodarone, métoprolol) ou à la mise en place d'un DCI sans traitement antiarythmique. Le critère de jugement principal est la mortalité globale.

Les caractéristiques de cet essai sont détaillées dans le *tableau 16*, annexe I.

Rappel du précédent rapport de l'ANAES

Après un suivi moyen de 11,3 mois, le bras propafénone a été arrêté prématurément, du fait d'un taux de mort subite plus important que dans le bras DCI. Les inclusions dans les autres stratégies pharmacologiques (amiodarone, métoprolol) ont continué.

Résultats postérieurs au précédent rapport de l'ANAES

L'étude, terminée en mars 1998, vient d'être publiée (24). 99, 92 et 97 patients ont été recrutés, respectivement dans les bras DCI, amiodarone et métoprolol.

L'analyse statistique, en intention de traiter, prévoyait une puissance de 80 % pour démontrer une différence de 19 % à 2 ans, test unilatéral.

Le critère principal compare le bras DCI à l'ensemble des patients des deux bras traitement pharmacologique (addition des bras amiodarone et métoprolol).

Les temps de survenue des événements cliniques ont été analysés par la méthode de Kaplan Meier, la survie cumulative par le « log-rank » test.

Le suivi minimum pour chaque patient est de 2 ans, le suivi moyen est de 57 mois.

La mortalité globale est de 36,4 % (26,9 % à 46,6 %, IC₉₅ %) dans le bras DCI et de 44,4 % (37,2 % à 51,8 %, IC_{97.5} %) dans le bras amiodarone/métoprolol. Cette différence sur la survie globale n'est pas statistiquement significative (OR = 0,766, p unilatéral = 0,081). Les réductions relatives de mortalité globale, pour les années 1 à 9 de suivi, sont respectivement de 41,9 %, 39,3 %, 28,4 %, 27,7 %, 22,8 %, 11,4 %, 9,1 %, 10,6 %, et 24,7 %.

Les morts subites, critère de jugement secondaire, ont été analysées. Le taux est de 13 % (IC de 7,9 à 19,6 %) pour le bras DCI, 33 % (IC de 27,2 à 41,8 %) pour le bras antiarythmique (OR = 0,423, IC_{97.5} %, p unilatéral = 0,005).

Certains critères démographiques ont été analysés, l'efficacité du DCI augmente avec l'altération de la FEVG et de la classification NYHA mais de façon marginale.

Les bras amiodarone et métoprolol sont similaires, tant sur le critère de jugement principal que secondaire.

Au total, les auteurs concluent à une diminution de la mortalité globale sur 9 ans de 23 % en faveur du DCI non significative ; ce bénéfice semblant plus important pour les 5 premières années de suivi.

L'étude CASH soulève un certain nombre de critiques :

L'étude ne comportait pas de registre d'éligibilité.

CASH se caractérise par une grande lenteur d'inclusion des patients que les auteurs expliquent par le manque d'enthousiasme des investigateurs à recruter. Avec l'évolution des pratiques, il leur a été en effet de plus en plus difficile de recruter des patients (une chance sur trois d'avoir un DCI) alors que les Recommandations américaines préconisaient l'implantation du DCI et non un traitement pharmacologique dans cette indication d'arrêt cardiaque récupéré.

La FEVG moyenne plus élevée (0,46) que dans les autres études laisse supposer que les auteurs évitaient de sélectionner les patients de FEVG basse, où l'indication du DCI leur semblait plus formelle.

On peut, dans ces conditions, exprimer de sérieux doutes sur la représentativité des patients sélectionnés.

Par ailleurs, l'utilisation des bêtabloquants dans les différents bras n'est pas rapportée.

Études de prévention primaire (excluant les patients ayant eu un antécédent d'arrêt cardiaque)

L'étude **MADIT** (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial), a été analysée dans le rapport ANAES 97 (13). Cette étude a inclu des patients présentant des antécédents de cardiopathie ischémique, avec une FEVG < 35 %, asymptomatiques, et des épisodes de TV spontanées non soutenues, déclenchées soutenues non réinductibles sous procainamide. 95 DCI (45 implantations thoraciques, 50 implantations transveineuses) ont été comparés, par une procédure statistique séquentielle, à 101 patients traités médicalement.

Les caractéristiques de cet essai sont détaillées dans le *tableau 17*, annexe I.

Débutée en 1990, MADIT a été arrêtée en avril 1996, à la conclusion d'une meilleure survie globale chez les patients ayant reçu un DCI (15 décès) par rapport à ceux traités médicalement (39 décès) (OR_{DCI} = 0,46 ; 0,26-0,82, IC₉₅ % ; p = 0,009, analyse en intention de traiter).

Rappel du précédent rapport de l'ANAES

Un certain nombre de commentaires et de critiques ont été soulevés dans le précédent rapport ANAES 1997 (13) concernant l'étude MADIT :

- le fait de sélectionner par électrophysiologie les patients non répondeurs au procainamide est en défaveur de la stratégie pharmacologique (résister à un traitement antiarythmique est prédictif de la mauvaise réponse à d'autres antiarythmiques) ;
- le design de MADIT ne prévoyait pas d'optimisation des traitements antiarythmiques, de ce fait les traitements associés des patients reflètent la pratique de l'époque : 26 % des patients du groupe DCI sont traités par bêtabloquant contre 8 % de ceux du groupe comparateur, un quart des patients du groupe comparateur ne prenaient ni bêtabloquant ni antiarythmique au moment de l'analyse finale. De plus, 13 % des patients ont un antiarythmique de classe I, considéré comme délétère, au moment de l'analyse finale ;
- la question de la représentation réelle des patients randomisés par rapport à la population cible a été posée, car aucun registre d'éligibilité n'a été prévu dans le protocole de l'étude (formation d'un échantillon sélectif ?).

Résultats postérieurs au précédent rapport de l'ANAES

Certaines réponses ont été récemment apportées (25) :

- Une analyse détaillée prenant en compte l'utilisation des bêtabloquants a été pratiquée. Les auteurs ont défini trois modèles (suite d'analyses statistiques de régression de Cox avec détermination des OR). Le premier modèle a testé l'effet principal, l'utilisation d'un DCI réduit-il ou non la mortalité ? La réduction relative en faveur du DCI est de 54 %, $p = 0,009$. Le deuxième modèle a pris en compte rétrospectivement la présence ou non de bêtabloquants en fonction du devenir connu des patients des deux bras, DCI et contrôle. Dans ce modèle, l'utilisation du DCI reste significative ($p = 0,02$), contrairement à celle des bêtabloquants ($p = 0,14$). Un troisième modèle a testé l'interaction bêtabloquant/DCI, à savoir : l'effet des bêtabloquants est-il direct ou dépendant de l'utilisation du défibrillateur ? Ce dernier modèle a conclu à l'absence d'interaction significative. D'autre part, le nombre de décès des patients ne prenant pas de bêtabloquant ($n = 152$) a été quantifié dans chaque groupe. Les taux de mortalité sont dans le sous-groupe traitement conventionnel de 35 % (30/85), et dans le sous-groupe DCI de 19 % (13/67), ce qui va dans le même sens que les modèles statistiques. Les auteurs déduisent que la présence du DCI apporte un bénéfice en termes de survie de 49 % pour les patients sous bêtabloquant, et de 73 % pour les patients non traités par bêtabloquant, et que le déséquilibre constaté de prescription des bêtabloquants entre les deux groupes n'a pu modifier les résultats de l'étude que de façon marginale. Il faut cependant insister sur le fait qu'il s'agit d'analyses de défense, pratiquées de façon rétrospective ;
- L'utilisation des antiarythmiques de classe I, selon une communication de A.J. Moss, ne perturberait guère la validité des résultats de l'étude, puisque seuls 6 patients sur les 39 décédés dans le bras contrôle recevaient un antiarythmique de classe I, dont 3 ont été classés non arythmiques (26) ;
- Enfin, une analyse rétrospective sur l'importance pronostique de l'altération de la FEVG sur l'efficacité du DCI a été récemment réalisée par Moss (27). Celui-ci a défini deux groupes autour de la FEVG moyenne des patients de l'étude. Selon

Moss, le bénéfice du DCI est observé quasi exclusivement pour les patients présentant la FEVG la plus basse (FEVG < 0,26, probabilité de survie significative en faveur du DCI, $p < 0,01$ contre p non significatif pour les patients dont la FEVG est > 0,26).

Il n'en reste pas moins vrai que MADIT a porté sur un nombre relativement faible de patients et d'événements, avec un suivi moyen modeste (27 mois), que le traitement conventionnel n'a été optimisé ni dans le groupe contrôle, ni dans le groupe DCI (les bêtabloquants notamment ont été sous-utilisés), et que l'étude n'avait pas prévu de registre des patients éligibles.

La faible puissance de l'essai rend l'analyse rétrospective par sous-groupes sur l'influence de la prescription des bêtabloquants, méthodologiquement critiquable.

Il faut ajouter à cela que MADIT a randomisé les patients présentant à l'exploration électrophysiologique une TV soutenue irréductible aux antiarythmiques. Cela entraîne un biais important quant à la validité intrinsèque de l'étude, puisqu'en sélectionnant des patients résistant aux antiarythmiques, on favorise de fait le bras DCI.

L'étude **CABG-Patch** (Coronary Artery Bypass) est une étude très différente de MADIT, car elle a été conçue pour évaluer l'intérêt potentiel de l'implantation systématique d'un DCI au moment du pontage coronarien, chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, avec une dysfonction du ventricule gauche et des anomalies sur l'ECG à haute amplification. Les résultats de l'étude ont été publiés en novembre 1997 (28).

Pendant 5 ans, 37 centres ont étudié tous les patients programmés pour un pontage. Les patients étaient éligibles pour l'essai s'ils avaient moins de 80 ans, une FEVG < 0,36, et des anomalies sur l'ECG à haute amplification. 1422 patients éligibles ont été identifiés, dont 900 ont été randomisés, soit dans un bras DCI (446 patients) soit dans un bras contrôle (454 patients), sans traitement antiarythmique. Les patients ont été stratifiés par centre et en fonction de leur FEVG $\leq 0,20$, $0,21$ à $0,35$). Les deux groupes étaient comparables, notamment en termes d'âge, de sexe, de prévalence de l'insuffisance cardiaque, de FEVG, et de traitement concomitant. Le critère de jugement principal était la mortalité globale, et les deux groupes ont été analysés en intention de traiter.

Le Comité Indépendant de Surveillance des événements, à l'occasion d'une analyse intermédiaire programmée, a fait le choix d'augmenter le nombre des patients de l'étude de 800 à 900, en préconisant un suivi de chaque patient sur 42 mois (pour augmenter la puissance de l'étude, et en raison de difficultés techniques à remplacer certains DCI) (29). A l'occasion d'une analyse intermédiaire ultérieure, ce même Comité a décidé d'arrêter prématurément l'étude. Cette décision a été motivée par l'absence de probabilité de démontrer une différence significative entre les deux bras de traitement.

Les caractéristiques de cet essai sont détaillées dans le *tableau 18*, Annexe I.

Au total, le suivi moyen a été de 32 +/- 16 mois, il y a eu 101 décès dans le groupe défibrillateur (71 de causes cardiaques) et 95 dans le groupe contrôle (72 de causes cardiaques). La réduction de la mortalité globale était en faveur du groupe contrôle avec un OR de 1,07 (0,81 à 1,42, IC_{95 %} ; $p = 0,64$). Il n'a donc pas été retrouvé d'amélioration de la survie apportée par le DCI pour ce profil de patients.

Il ne s'agit pas d'un manque de puissance, celle-ci étant supérieure à 80 %, pour détecter une différence de 26 % ; différence recherchée modeste si on la compare à celle observée dans MADIT (bénéfice de 54 %).

L'utilisation des bêtabloquants est similaire dans les deux groupes, on notera néanmoins qu'elle est inférieure à 20 %, ce qui est très faible compte tenu du profil des patients.

Une différence essentielle avec les essais cités précédemment est que l'étude CABG-Patch n'a pas sélectionné les patients (porteurs d'une cardiopathie ischémique avec une dysfonction du ventricule gauche) sur la présence d'une TV déclenchable ou non, mais sur des anomalies à l'ECG haute amplification. Ce marqueur de risque avait été choisi sur la notion d'un risque double à triple de mortalité par rapport au même patient ayant un ECG sans anomalies. L'absence de bénéfice en faveur du DCI peut suggérer que la présence de TV soit un meilleur facteur prédictif de mort subite arythmique que des anomalies à l'ECG haute amplification.

L'autre différence majeure est la procédure de revascularisation elle-même qui modifie peut-être le pronostic arythmogène, par une action « arythmo-protectrice » sur le système nerveux autonome (30).

Une publication détaillant les explorations électrophysiologiques est prévue, elle apportera peut-être des explications complémentaires.

Ces résultats discordants ont motivé un certain nombre de publications ultérieures, les différentes causes de décès ont été analysées plus en détail, et comparées à celles de l'étude MADIT (31). Le Comité Indépendant de Surveillance des événements de l'étude a étudié et classé les 198 décès survenus au cours de l'étude CABG-Patch. 82 % des décès du groupe contrôle contre 75 % du groupe DCI étaient d'origine cardiaque. La mortalité cumulative d'origine cardiaque non-arythmique à 42 mois était de 12,4 % pour le groupe contrôle contre 13 % pour le groupe DCI ($p = 0,275$). La mortalité cumulative d'origine arythmique à 42 mois était de 6,9 % pour le groupe contrôle contre 4 % pour le groupe DCI, ce qui correspond donc à une diminution de 45 % en faveur du DCI à la limite de la significativité ($p = 0,057$).

La diminution du risque de décès d'origine arythmique dans le bras DCI est de 45 % pour CABG-Patch contre 79 % pour MADIT, la mortalité absolue d'origine arythmique de 6,2 % pour CABG-Patch contre 12,9 % pour MADIT. Au contraire de MADIT qui retrouvait un bénéfice pour le DCI sur les causes de décès non cardiaques et cardiaques non arythmiques, l'étude CABG-Patch retrouve une légère surmortalité non significative.

Les auteurs concluent que la plus faible proportion de mortalité d'origine arythmique sur la mortalité globale explique l'absence de différence entre groupe DCI et groupe contrôle de l'étude CABG-Patch. Cette légère surmortalité pour les causes non arythmiques reste inexpliquée.

Il faut souligner dans cette analyse la difficulté, valable pour toutes les études, à classer les décès, particulièrement de faire la distinction entre les décès d'origine cardiaque, arythmique ou non.

MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) est une étude comparative randomisée, dont l'objectif principal est de tester l'hypothèse que le traitement antiarythmique guidé par exploration électrophysiologique pourrait diminuer le risque de mort subite chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, avec une FEVG de 40 % ou inférieure, et une TV non soutenue, asymptotique (32).

Contrairement aux autres études, l'évaluation de l'efficacité du DCI n'est donc pas l'objectif principal de MUSTT.

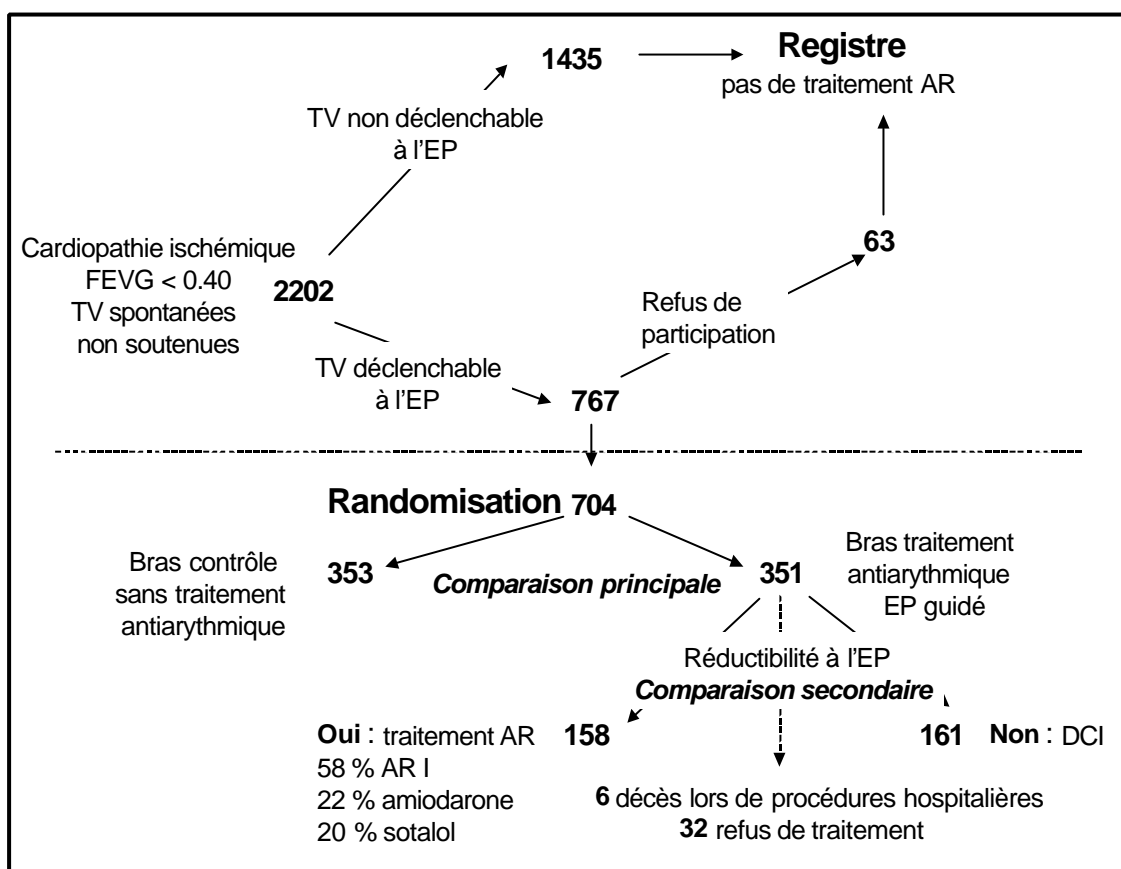
Les caractéristiques de cet essai sont détaillées dans le *tableau 19*, annexe I.

Les résultats de MUSTT ont été publiés récemment (33,34). Les patients présentant une TV soutenue induite par la stimulation ont été randomisés, soit dans un bras contrôle sans traitement antiarythmique, soit dans un bras traitement antiarythmique, comprenant molécules antiarythmiques ou DCI, en fonction du résultat de l'exploration électrophysiologique. Le DCI était implanté si la TV restait inductible sous antiarythmique (cf. graphique).

704 patients ont été randomisés, et le suivi moyen a été de 39 mois.

Les IEC et les bêtabloquants devaient être administrés si les patients les toléraient.

Les patients ne présentant pas de tachyarythmies induites étaient suivis dans un registre.



EP : exploration électrophysiologique, AR : antiarythmique, AR I : antiarythmique de classe I

A cinq ans, l'incidence du critère de jugement principal « arrêt cardiaque ou mort subite d'origine arythmique » était de 25 % pour les patients dont le traitement était guidé par l'électrophysiologie et de 32 % pour les patients sans traitement antiarythmique (estimation de Kaplan-Meier, risque relatif 0,73 (0,53 à 0,99, IC₉₅ %, p = 0,04), ce qui représente une diminution du risque de 27 %).

L'estimation à cinq ans de la mortalité globale était respectivement de 42 % et 48 %, (risque relatif, 0,80 ; 0,64 à 1,01, IC₉₅ %, p = 0,06) pour les groupes DCI et contrôle.

A l'intérieur du bras traitement antiarythmique (comprenant molécules antiarythmiques ou DCI), le risque d'arrêt cardiaque ou de décès d'origine arythmique

chez les patients recevant un DCI était significativement plus faible que pour ceux n'ayant pas de DCI (risque relatif, 0,24 ; 0,13 à 0,45, IC₉₅ %, $p < 0,001$).

Les taux d'arrêt cardiaque ou de décès par arythmie, ainsi que le taux de mortalité globale étaient similaires, que les patients reçoivent le traitement antiarythmique (guidé par test électrophysiologique) ou non (bras contrôle).

Les auteurs concluent que le traitement antiarythmique guidé par test électrophysiologique réduit de 7 % le risque de mort subite d'origine cardiaque chez les patients présentant une cardiopathie ischémique à haut risque de TV, mais que ce bénéfice est dû à l'utilisation du DCI et non au traitement antiarythmique pharmacologique.

Par ailleurs, les 1397 patients du registre ont été comparés aux 353 patients présentant une tachyarythmie inductible randomisés dans le bras sans traitement antiarythmique, de façon à évaluer la valeur pronostique de l'exploration électrophysiologique.

A deux ans et cinq ans, pour les patients du registre, l'incidence du critère de jugement principal « arrêt cardiaque ou mort subite d'origine arythmique » était respectivement de 12 et 24 %, contre 18 et 32 % pour les patients randomisés du bras contrôle, c'est-à-dire les patients présentant une tachyarythmie inductible non traitée par antiarythmique (estimation de Kaplan-Meier, $p < 0,001$ ajusté).

La mortalité globale à cinq ans était de 48 % pour les patients présentant une tachyarythmie inductible, contre 44 % chez les patients du registre ($p = 0,005$ ajusté).

Les décès pour les patients ne présentant pas de tachyarythmie inductible ont semblé être classés moins souvent comme d'origine arythmique que ceux des patients présentant une tachyarythmie inductible (respectivement 45 et 54 %, $p = 0,06$).

Les auteurs concluent que les patients présentant une cardiopathie ischémique, avec une FEVG de 40 % ou inférieure, et une TV non soutenue asymptomatique, chez qui on n'obtient pas à l'exploration électrophysiologique de TV soutenue inductible, ont un risque significativement plus bas de mort subite ou d'arrêt cardiaque et de mortalité globale que les patients similaires présentant une tachyarythmie inductible.

L'étude MUSTT appelle plusieurs remarques.

A la différence des autres protocoles, le critère de jugement principal de MUSTT n'est pas la mortalité globale, qui est un critère secondaire. Le critère de jugement principal est : arrêt cardiaque ou mort subite d'origine arythmique, posant les problèmes de classification déjà évoqués.

Par ailleurs, la comparaison qui nous intéresse, le sous-groupe de patients implantés contre le groupe de patients sans traitement antiarythmique, ne s'applique pas aux bras initiaux d'évaluation du critère de jugement principal. Toutefois, la comparaison du sous-groupe DCI au groupe de patients sans traitement antiarythmique semble plus appropriée que la comparaison des patients DCI au sous-groupe pharmacologique guidé par électrophysiologie, du fait de l'utilisation prédominante pour ces derniers d'antiarythmiques de classe I.

Les 58 % de patients qui ont reçu un antiarythmique de classe I représentent un biais à l'interprétation du critère principal, l'intérêt de guider le traitement par exploration électrophysiologique étant de ce fait biaisé en sa défaveur. On constate en effet une surmortalité lors des 3 premiers mois pour ce bras, probablement dû à l'effet proarythmogène précoce des antiarythmiques de classe I.

Par ailleurs, toujours dans l'analyse du critère principal, les patients du bras contrôle (sans traitement antiarythmique) ont reçu significativement plus de bêtabloquant que les patients du bras exploration électrophysiologique guidée (51 % contre 29 %). L'étude ne précise pas la répartition des 29 % de traitement par bêtabloquant dans le bras exploration électrophysiologique guidée, pour lequel on peut supposer une disproportion en faveur du sous-groupe DCI (comme constaté dans d'autres études, l'association DCI bêtabloquant est plus souvent effectuée que l'association bêtabloquant antiarythmique).

En revanche, ces considérations remettent peu en cause le bénéfice du DCI comparé aux patients non traités ; DCI qui de surcroît a été implanté chez des patients présentant une TV irréductible aux antiarythmiques, c'est-à-dire chez les patients considérés comme ayant le plus mauvais pronostic.

— *Les essais cliniques comparatifs en cours*

Les grands essais en cours dont les principales caractéristiques ont été publiées (cf. *tableau 2* ci-dessous) évaluent le bénéfice du DCI chez plusieurs types de patients en prévention primaire, pour lesquels le risque de mortalité cardiaque arythmique est moins élevé qu'en prévention secondaire. Ces patients présentent soit une cardiopathie ischémique, soit une cardiomyopathie dilatée, soit une insuffisance cardiaque (avec ou sans composante ischémique). Tous ces patients ont une FEVG abaissée (le plus souvent < 0,35). Le bras comparateur ne comprend pas de traitement antiarythmique spécifique. En revanche, le traitement du postinfarctus et de l'insuffisance cardiaque, le cas échéant, est optimisé pour les deux bras (bêtabloquant et IEC).

L'objectif de ces essais est de mieux définir les étiologies, la stratification des facteurs de risque cliniques, l'évaluation de l'intérêt pronostique de certains marqueurs électriques, afin de préciser les groupes de patients les plus soumis au risque de mort subite d'origine arythmique, et de savoir si, pour les différents groupes définis, le DCI est indiqué.

Tableau 2. Principales études comparatives randomisées d'évaluation du DCI ventriculaire en cours (critère de jugement principal: mortalité globale)*.

Etude	Principaux critères d'inclusion	Bras	Commentaires
SCD-Heft Klein, 1999 (35) 1997-2003 2500 patients suivi moyen 30 mois	Cardiomyopathie dilatée (ischémique ou non) NYHA II ou III FEVG < 0.36	DCI + Conventionnel Amiodarone + Conventionnel Placebo + Conventionnel	Traitement de l'insuffisance cardiaque optimisé Double aveugle pour amiodarone et placebo Critère secondaire : - qualité de vie, économie Stratification sur : - étiologie ischémique ou non - classification NYHA II ou III
MADIT II Moss, 1999 (36) 1998-2003 1200 patients suivi moyen 30 mois	Post IDM FEVG < 0.30	DCI + Conventionnel Conventionnel	Exclusion des TV non soutenues (critères « haut risque » de MADIT) Critères secondaires : - alternance de l'onde T, - variabilité du rythme cardiaque, - dispersion du QT Qualité de vie, économie
SEDET 1998-2000 650 patients suivi moyen 36 mois (www. cardiosource.com)	IDM aigu FEVG > 0.15 < 0.40 Thrombolyse impossible TV non soutenue	DCI + Conventionnel Conventionnel	Exclusion des TV soutenues spontanées ou des FV Critère secondaire : - utilisation des ressources <i>Etude interrompue pour défaut d'inclusions</i>
BEST-ICD Raviele, 1999 (37) 1998-2003 1200 patients suivi moyen 24 mois	IDM récent FEVG < 0.35 1 facteur de risque : > 10 CVP/h, diminution de la variabilité de la FC, potentiels ventriculaires tardifs	DCI + Conventionnel Conventionnel	Critère d'entrée : patient traité par bêtabloquant Exclusion des TV non soutenues Randomisation guidée par l'examen électrophysiologique : DCI si inductible
DEFINITE Kadish, 2000 (38) 1998-2003 408 patients suivi moyen 24 mois	Cardiomyopathie non-ischémique FEVG < 0.35 Antécédent d'insuffisance cardiaque TV non soutenue documentée ou > 10 CVP/h	DCI + Conventionnel Conventionnel	Exclusion des pathologies ischémiques significatives Traitement conventionnel : digoxine, diurétique, IEC, + bêtabloquant si toléré Traitement antiarythmique pour arythmie ventriculaire interdit
DINAMIT Hohnloser, 2000 (39) 2000-2004 565 patients suivi moyen 36 mois	IDM récent FEVG < 0.35 Altération de la variation de la fréquence cardiaque ou fréquence cardiaque élevée	DCI + Conventionnel Conventionnel	Exclusion de l'insuffisance cardiaque classe NYHA IV et des TV/FV soutenues Traitement conventionnel optimisé : bêtabloquant, IEC, aspirine et inhibiteur de l'HMG-Coa réductase Qualité de vie Economie

* Hors études d'évaluation du double défibrillateur, avec entraînement du ventricule gauche.

CVP : complexe ventriculaire prématuré, DCI: défibrillateur cardiovertreer implantable, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, FV : fibrillation ventriculaire, IDM : infarctus du myocarde, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, NYHA : New York Heart Association, TV : tachycardie ventriculaire.

III.4. Discussion

III.4.1. Limites méthodologiques à l'interprétation des résultats

L'évaluation de l'efficacité des défibrillateurs cardiaques implantables a, depuis leur première utilisation, soulevé de nombreux problèmes méthodologiques et éthiques. Cependant, outre les problèmes qui ont été soulevés dans la partie B de ce chapitre, pour les raisons ci-dessous et lors de l'analyse des différentes études disponibles, l'interprétation des résultats des études demeure difficile pour répondre aux considérations pratiques cliniques.

Les questions : « Dans les indications validées par les études, est-ce que mon patient va voir son espérance de vie allongée si je lui implante un DCI ? » et « Dans l'affirmative, quel est le meilleur moment pour implanter le DCI ? » ne trouvent que des réponses partielles dans les essais contrôlés randomisés, ceci en raison d'un certain nombre de facteurs.

- **Variabilité individuelle des patients**

En pratique clinique, le médecin tient compte des spécificités de son patient afin d'adapter son choix thérapeutique, de façon à optimiser l'efficacité recherchée. Or, dans un essai randomisé, les effets mesurés s'expriment par des moyennes rattachées à un groupe de patients, dont on connaît les caractéristiques démographiques « moyennes ». En d'autres termes, une efficacité thérapeutique démontrée par une étude n'est pas forcément applicable à chaque patient présentant la pathologie étudiée. Pour certains patients, le DCI est très efficace et pour d'autres, il est inefficace, mais le résultat global est une efficacité « moyennée ».

Cette difficulté d'application pratique des résultats à l'échelon individuel peut être diminuée en s'efforçant, dans les études cliniques, à sélectionner puis à stratifier au mieux les patients. Cependant, les concepteurs d'études doivent faire la part entre le choix d'une sélection trop restrictive de patients qui pose le problème de l'extrapolation du résultat à un groupe de patients plus large, et à l'autre extrême, le choix d'étudier une population hétérogène, qui pose le problème de l'efficacité pour chacun des sous-groupes étudiés.

MADIT, qui est un exemple de la première tendance, conclut à l'efficacité du DCI chez des patients hautement sélectionnés, c'est-à-dire des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, avec dysfonction ventriculaire gauche, présentant des TV soutenues à l'exploration électrophysiologique et résistantes aux antiarythmiques. Outre le fait que cela correspond à une petite fraction des patients présentant des épisodes de TV en postinfarctus, l'application pratique des résultats de MADIT rend l'exploration électrophysiologique indispensable pour poser un DCI en prévention primaire. Sur le plan méthodologique, l'extrapolation des résultats de MADIT à une plus large population passe obligatoirement par la mise en place d'études cliniques complémentaires.

A l'opposé, d'autres études, de conception plus pragmatique, ont inclus des populations de patients différents. C'est le cas de l'étude AVID, dont les analyses pour chaque sous-groupe confirment le résultat global de l'étude, cependant les résultats des sous-groupes n'ont pas la puissance du résultat global, fragilité amplifiée par l'interaction potentielle des biais relevés dans l'étude.

- **Prise en considération du facteur temps pour les traitements comparés**

Le point important à considérer est la probabilité d'une fibrillation ventriculaire (FV) mortelle dans l'histoire naturelle de la maladie cardiaque sous-jacente. Si l'on considère la FV comme un accident compliquant la cardiopathie sous-jacente, on peut considérer la FV comme un risque de décès qui entre en compétition avec la mortalité naturelle de la maladie cardiaque. Il est probable que ce risque relatif est faible au début de l'histoire de la maladie, qu'il augmente progressivement (probablement non linéairement dans le temps) de manière non proportionnelle aux autres facteurs de mortalité de la cardiopathie. Au stade précoce de la cardiopathie, la FV est un événement rare. Comparer des stratégies thérapeutiques à cette période demanderait un long suivi pour que suffisamment d'événements puissent se produire au sein des groupes comparés. On peut rapprocher de ce cas les arythmies ventriculaires malignes idiopathiques. À l'autre extrême, à la fin de l'histoire naturelle de la cardiopathie, le risque de mortalité cardiaque non arythmique est tel que l'existence de TV devient difficilement dissociable du processus final de la cardiopathie. Comparer des stratégies thérapeutiques à cette période ne montrerait guère de différence en termes de temps de survie entre les groupes comparés. L'évaluation, pour optimiser ces chances de succès, devra se faire à une période intermédiaire, moment où le remodelage cardiaque est significatif mais non terminal.

La période idéale de mise en évidence du bénéfice du DCI demande deux conditions. La première est que le nombre d'événements (mortalité globale) soit suffisamment élevé. La deuxième est que le rapport entre le risque de décès d'origine arythmique et les autres risques de mortalité soit maximisé. L'évolution de ce rapport entre le risque de décès d'origine arythmique et les autres risques de mortalité dépend probablement de la pathologie sous-jacente (ischémique ou autre), du moment dans l'histoire naturelle de la maladie, de son potentiel évolutif, des décisions thérapeutiques (par exemple, procédure de revascularisation), et d'autres éléments propres à chaque patient, comme des facteurs de risque associés ou des comorbidités spécifiques.

Si l'on ne voit pas d'utilité à implanter un matériel coûteux chez un patient présentant une cardiopathie à son stade terminal, il est difficile de démontrer à partir de quel moment dans l'histoire naturelle de la maladie d'un patient considéré l'implantation d'un DCI est indiquée, et à quel moment elle ne l'est plus. La question reste donc ouverte, en début de pathologie, les études cliniques ne pouvant, faute de temps et de recrutement suffisants, être réalisées. A l'opposé, les résultats récents de l'étude CIDS démontrent l'intérêt du DCI pour des patients à risque, présentant des cardiopathies avancées. Cela est probablement dû à une meilleure prise en charge actuelle de patients qui auraient été considérés comme « terminaux » dix ans auparavant.

- **Absence d'une référence pharmacologique absolue**

La durée et la chronologie des études montrent le changement d'attitude vis-à-vis du traitement dit « conventionnel » de comparaison. Les premières études comprenaient des antiarythmiques de classe I, ceux-ci ont été progressivement stoppés à mesure que leur nocivité était démontrée. L'amiodarone a dans un premier temps été évaluée au même titre que les antiarythmiques de classe I et le sotalol. Dans un deuxième temps, elle a été considérée comme l'antiarythmique pharmacologique ventriculaire de référence de prescription obligatoire, il n'était donc pas éthique de comparer un bras DCI à un bras sans amiodarone. Dans un troisième temps, depuis la publication des méta-analyses (absence de bénéfice majeur sur la mortalité globale), l'amiodarone reste considérée comme l'antiarythmique pharmacologique ventriculaire de référence, potentiellement utile et certainement non délétère, cependant, la comparaison des DCI à un traitement conventionnel sans amiodarone est actuellement le plus souvent la règle (cf. *tableau 2*).

Dans le même temps, les traitements de la pathologie sous-jacente, en l'occurrence de la cardiopathie ischémique et de la composante d'insuffisance cardiaque, ont évolué. L'efficacité récemment démontrée des bêtabloquants pour les deux étiologies principales de la mort subite cardiaque (infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque) entraîne souvent des difficultés d'interprétation des résultats des grands essais cliniques. Les bêtabloquants ont été prescrits de façon hétérogène, sans stratification sur leur prescription. De plus, dans les études comparatives, l'association bêtabloquant DCI a régulièrement été plus prescrite que l'association bêtabloquant amiodarone. L'association bêtabloquant DCI est intuitivement logique, perçue comme complémentaire. En pratique, les bêtabloquants sont souvent prescrits pour contrôler le rythme ventriculaire chez les patients en fibrillation auriculaire, ce qui permet de diminuer le nombre de chocs inappropriés. En revanche, l'association amiodarone bêtabloquant est moins évidente sur le plan pharmacologique, et n'est d'ailleurs pas toujours bien tolérée (risque de bradyarythmies).

Pendant la période et les études considérées, il y a eu une évolution thérapeutique progressive consistant au passage de la priorité du traitement antiarythmique pur, le traitement de la pathologie sous-jacente étant laissé à l'appréciation des investigateurs, à la priorité du traitement de la pathologie sous-jacente (bêtabloquants, IEC). L'utilisation d'antiarythmiques de classe I d'une part, la sous-utilisation des bêtabloquants d'autre part, représentent des biais majeurs pour l'interprétation des études analysées dans ce document : le DCI n'a jamais été comparé au meilleur traitement pharmacologique possible. Dans ce cadre, l'association bêtabloquant amiodarone reste toujours à évaluer.

Cette constatation pose également un problème majeur pour l'évaluation de l'intérêt pronostique des tests électriques. L'intérêt par exemple de guider le traitement antiarythmique par l'exploration électrophysiologique, du fait des limites citées plus haut, n'est toujours pas correctement évalué (cf. MUSTT, dont l'objectif principal était de préciser l'intérêt de guider le traitement

antiarythmique grâce à l'exploration électrophysiologique : MUSTT ne peut conclure de façon satisfaisante, dans la mesure où la majorité des patients guidés ont reçu un antiarythmique de classe I).

- **Evolution du matériel et de la technique de pose**

Les résultats dont nous disposons sont ceux du premier groupe d'études débutées à la fin des années 80. Ils incluent des patients ayant reçu des matériels hétérogènes (1^e à 3^e génération de DCI), passant d'un matériel basique délivrant un choc sur tout rythme rapide ventriculaire, à des appareils de plus en plus sophistiqués, dont la majorité sont actuellement double chambre et comprennent un logiciel décisionnel permettant non seulement la délivrance de chocs, mais également de stimulation antitachycardique.

Par ailleurs, la technique de pose, à partir de 1991, a connu une amélioration radicale, aussi bien sur le plan de l'efficacité et de la tolérance que de la qualité de vie, en passant d'une voie d'abord chirurgicale thoracique avec électrode épicaudique et patchs sous-cutanés à un abord transveineux avec électrode endocardique.

En résumé, s'il est important de rechercher pour un patient considéré le moment optimal d'implantation d'un DCI, on constate que l'essai clinique répond mal à cette question. Il ne tient pas compte du caractère de variabilité individuelle du patient, il ne peut être conçu et aboutir à une interprétation que dans les circonstances les plus favorables.

III.4.2. Analyse des résultats

Résultats à court-moyen terme

Dans la Dutch study, les conclusions de l'étude sont tirées à partir de 15 décès sur 27 mois. Lorsqu'on prend en compte les biais méthodologiques de cette étude, on doit la considérer davantage comme une étude pilote, qui dégage un intérêt potentiel pour l'utilisation du DCI.

MADIT, pour un suivi moyen des patients de 27 mois également, présente ses résultats sur un nombre d'événements qui reste faible (54 décès). MADIT conclut à la supériorité du DCI sur le traitement conventionnel, avec une répartition des décès 15/39, avec un $p = 0,009$. Par ailleurs, en termes d'exploitation de l'étude, MADIT conclut à l'efficacité du DCI chez des patients hautement sélectionnés : des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, avec une dysfonction ventriculaire gauche, présentant des TV soutenues à l'exploration électrophysiologique et résistantes aux antiarythmiques.

Malgré un nombre de décès important, AVID, du fait de l'arrêt prématuré de l'étude, présente un suivi moyen des patients court (18,2 mois). En pratique, AVID reste interprétable à 2 ans de suivi, mais non au-delà.

Cela explique, en dehors des remarques qui ont été faites sur la limite d'interprétation de ces études, l'intérêt que la communauté scientifique a porté aux études publiées ultérieurement (CIDS et CASH en prévention secondaire, CABG-Patch et MUSTT en

prévention primaire). Pour ces études, le nombre d'événements étudiés est compris entre 100 et 200, et le suivi moyen s'étage de 3 ans à presque 5 ans pour CASH. Toutes les grandes études que nous avons analysées peuvent être comparées à court-moyen terme en fonction de leurs mortalités actuarielles sur 24 mois (cf. *tableau 3*).

Tableau 3. Facteurs de risque cliniques et mortalité actuarielle sur 24 mois.

	Etude	Age moyen	FEVG	NYHA II et +	Suivi moyen	Mortalité Globale (nombre de décès)	Mortalité actuarielle/24 mois	
							bras contrôle	bras DCI
Prévention secondaire	AVID	65 ans	0.32	< 57.5 %	19 mois	202	25 %	19 %
	CIDS	63 ans	0.34	< 49.7 %	36 mois	181	21 %	15 %
	CASH	58 ans	0.46	73 %	57 mois	120	21 %	12 %
Prévention primaire	MADIT	63 ans	0.26	65 %	27 mois	54	32 %	10 %
	CABG	63 ans	0.27	72.5 %	37 mois	196	18 %	18 %
	MUSTT	66 ans	0.29	63.5 %	39 mois	193 (290)*	28 %*	11 %

* Le chiffre de 28 % de mortalité actuarielle à 2 ans pour l'étude MUSTT est celui du bras sans traitement antiarythmique (comparaison principale). Le nombre de décès indiqué est l'addition des décès de ce bras et de ceux du sous-groupe DCI (158 + 35). Le nombre total de décès de l'étude est indiqué entre parenthèses, et inclut les 97 décès du sous-groupe traité pharmacologiquement.

Pour les études de prévention secondaire (AVID, CIDS, CASH), les critères d'inclusions étaient proches : récupération d'un arrêt cardiaque par FV ou épisodes de TV mal supportés hémodynamiquement, mettant en jeu le pronostic vital. Dans ce groupe, les résultats entre les études sont convergents, la mortalité globale sur 24 mois varie peu pour le bras contrôle, de 20 à 25 %, contre 12 à 19 % pour le bras DCI, aboutissant à des réductions relatives de risque de décès à 2 ans de 24 à 40 % en faveur du bras DCI.

Pour les études de prévention primaire, les critères d'inclusions étaient proches pour MADIT et MUSTT : patients en postinfarctus du myocarde, avec une altération marquée de la FEVG (FEVG moyenne < 0,30), présentant une TV non soutenue déclenchable et non suppressible. Il faut rappeler que l'efficacité du DCI était un critère secondaire dans MUSTT, l'objectif principal étant de démontrer l'intérêt du traitement antiarythmique guidé par exploration électrophysiologique par rapport à l'absence de traitement antiarythmique. Entre ces deux études, les résultats sont cohérents, la mortalité globale sur 24 mois pour le bras contrôle et le bras DCI étant similaire, respectivement de 30 % et de 10 %, ce qui correspond à des réductions relatives de risque de décès à 2 ans de l'ordre de 50 % en faveur du bras DCI.

L'étude CABG-Patch présente, quant à elle, une population très différente des deux études précédentes, puisqu'il s'agit de patients présentant des antécédents ischémiques avec dysfonction ventriculaire qui bénéficient d'un pontage coronarien.

Les patients de l'étude CABG-Patch ont été sélectionnés sur un marqueur de risque d'arythmie (anomalies à l'ECG à haute amplification), alors que les patients de MADIT et de MUSTT ont été sélectionnés sur une arythmie manifeste. Tous les patients de MADIT avaient un diagnostic de TV non soutenue à l'entrée (critère d'inclusion), contre seulement 17 % des patients de l'étude CABG-Patch. Les anomalies à l'ECG à haute amplification ne représentent sans doute pas le marqueur idéal, car elles sont prédictives de TV soutenues mais non de FV (40). Cette étude fait exception, puisqu'elle ne retrouve aucun bénéfice en faveur du DCI en termes de mortalité globale. Les deux courbes de mortalité globale sont confondues, à 2 ans la mortalité globale (méthode de Kaplan-Meier) est de 18 % dans les deux bras. Les explications possibles ont été discutées, on notera également que la mortalité globale du bras comparateur est nettement inférieure à celles de MADIT et de MUSTT. L'étude CABG-Patch retrouve néanmoins un bénéfice du DCI sur la mortalité d'origine arythmique de 45 % par rapport au bras contrôle, à la limite de la significativité ($p = 0,057$).

Résultats à long terme

Les études AVID et MADIT ayant été stoppées prématurément, elles ne nous permettent pas de tirer de conclusions solides au-delà de deux ans de suivi. Il est en revanche intéressant de comparer les mortalités globales cumulatives pour les 3^e et 4^e années de suivi des autres études. On constate que pour MUSTT, CIDS et CASH, le surcroît de mortalité annuelle est de l'ordre de 6 % dans les 2 bras. Il semble donc que le maximum d'efficacité en faveur du DCI est obtenu à 2 ans, et qu'il se maintient par la suite, ce qui se traduit par un affaiblissement progressif de la différence, du fait de sa non-progression et du nombre de patients décroissant avec la durée de suivi. Une explication possible serait l'augmentation progressive du nombre de patients bénéficiant des deux traitements.

Perspectives

Il n'y a actuellement plus de protocoles de prévention secondaire en cours ou en préparation, la communauté scientifique ayant reconnu le bénéfice fort des DCI dans cette indication. Les dernières années de recrutement de l'étude CASH ont été très difficiles pour cette raison, et on imagine mal, à l'heure actuelle, de proposer à un patient de participer à un essai de prévention secondaire dans le bras comparateur.

En revanche en prévention primaire, la question du seuil de risque à partir duquel l'implantation d'un DCI est indiquée reste ouverte. De nombreux essais, chez les patients à haut risque de tachyarythmie ventriculaire, sont en cours.

La notion de haut risque est actuellement définie cliniquement par la présence d'une FEVG basse. Les auteurs de MADIT, MUSTT, AVID et CIDS, qui ont pratiqué des analyses rétrospectives sur l'altération de la FEVG, retrouvent pour chacune de ces études la notion d'un bénéfice maximal du DCI pour les FEVG les plus basses (27).

De ce fait, la maladie coronaire n'est plus la seule étiologie étudiée. Certains protocoles en cours évaluent l'intérêt du DCI dans l'insuffisance cardiaque, et

notamment dans les cardiomyopathies dilatées. C'est le cas de l'étude DEFINITE, qui exclut les patients « ischémiques ».

L'importance d'autres facteurs de risque cliniques tels que l'âge ou la classification NYHA est actuellement discutée (23). Par ailleurs, un certain nombre de marqueurs électriques (inductibilité de la TV soutenue ou non à l'électrophysiologie invasive, présence d'alternances de l'onde T, variabilité du rythme cardiaque, dispersion du QT à l'ECG haute amplification et au Holter) voient leur intérêt évalué.

Du fait de l'implantation de DCI dans les indications validées, de nouvelles études se mettent en place. Chez les patients porteurs d'un DCI, des études évaluent l'intérêt d'associer un traitement antiarythmique de classe III. Pacifico et al ont récemment publié une étude multicentrique prospective sur l'efficacité et la tolérance du d,l-sotalol sur la fréquence de déclenchement des DCI (41).

Ce type d'études, dans le cadre des indications validées du DCI, est justifié par le fait que le DCI implanté n'a pas d'action préventive sur les troubles rythmiques, et qu'il ne protège pas totalement du risque de décès d'origine arythmique. De ce fait, l'ajout d'un traitement pharmacologique est complémentaire. Cette notion est retrouvée dans les études comparatives contrôlées, où un nombre significatif de patients finissent par bénéficier des deux traitements, à l'appréciation des investigateurs. Lorsqu'un patient est implanté, il est logique de diminuer au maximum son risque de tachyarythmies ventriculaires. Cette association DCI antiarythmiques permet d'apporter au patient une meilleure qualité de vie et d'améliorer son pronostic vital, la fréquence des chocs étant en soi délétère pour la fonction myocardique.

Le traitement pharmacologique antiarythmique permet non seulement de prévenir dans une certaine mesure le risque de passage en TV ou en TSV, mais il peut également permettre de ralentir la tachycardie, la rendant de ce fait mieux tolérée hémodynamiquement, voire plus sensible à la stimulation.

Le choix de ces associations est cependant à surveiller, car il est également observé des interactions indésirables DCI/antiarythmiques. L'augmentation du seuil de défibrillation ou de stimulation peut entraîner une diminution de l'efficacité du DCI. Certains antiarythmiques présentent un effet proarythmique, qui peut augmenter la fréquence des chocs. L'effet bradycardisant des traitements antiarythmiques peut également augmenter le recours à la stimulation antibradycardique et ainsi décharger précocement les batteries du dispositif. Le choix d'associer les deux traitements sera évalué au cas par cas par le rythmologue.

Enfin, le risque de mort subite est reconnu pour d'autres groupes de patients dont le nombre est trop limité pour pouvoir réaliser des études prospectives, comparatives et contrôlées. C'est le cas notamment des patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique, pour lesquels notre recherche de littérature n'a retrouvé qu'une étude comportant plus de 100 patients. Maron BJ et al. ont mené une étude rétrospective multicentrique, qui confirme l'importance des troubles rythmiques (tachyarythmie ventriculaire) chez ce type de patients et qui suggère l'intérêt potentiel du DCI (42).

Cependant, le faible nombre de patients ainsi que la dispersion du risque individuel lié à l'hétérogénéité des patients empêchent la pratique d'une évaluation selon une méthodologie de bonne qualité. Pour ces patients, la méthode de consensus

professionnel est la plus appropriée pour définir les indications d'implantation d'un DCI.

Au total

Cette revue de littérature permet de conclure que, dans le cadre des indications recherchées, le DCI est le plus souvent supérieur, et dans tous les cas jamais inférieur, aux stratégies pharmacologiques en termes de survie globale. Cette supériorité est le mieux démontrée à 2 ans de suivi, elle se maintient mais ne semble plus progresser par la suite, que ce soit en prévention primaire ou secondaire.

Ces études ont été réalisées chez des patients à très haut risque de mort subite cardiaque. Il est toutefois dommageable qu'aucune étude d'évaluation du DCI n'ait pu être réalisée en comparaison du meilleur traitement pharmacologique disponible. Dans les études évaluant le DCI à l'amiodarone, le bêtabloquant a plus souvent été prescrit en association au DCI qu'à l'amiodarone. Cette constatation vaut davantage pour l'utilisation optimale des bêtabloquants et le traitement de la pathologie sous-jacente, que pour l'utilisation d'antiarythmiques purs, qui semblent présenter un bénéfice plus modeste.

La principale notion de risque clinique qui a été dégagée par les analyses ultérieures d'AVID et de CIDS est la présence d'une FEVG basse (en pratique FEVG < 0,35). Cependant, l'importance d'autres facteurs de risque cliniques (âge, stade d'insuffisance cardiaque) ou électriques (alternance de l'onde T, variabilité du rythme cardiaque, dispersion du QT) sont en cours d'évaluation.

D'autres groupes de patients sont à haut risque, mais en nombre insuffisant pour que des études comparatives contrôlées soient réalisables. Ces patients, s'ils reçoivent un DCI, doivent être suivis dans un registre national, qui enregistrerait notamment les fréquences de défibrillation en fonction des pathologies.

IV. ÉVALUATION DES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DES DÉFIBRILLATEURS CARDIOVERTEURS IMPLANTABLES

IV.1. Introduction

Le chapitre très détaillé du rapport ANAES 1997 (13) répertorie et donne une estimation quantitative des risques les plus fréquemment décrits pour les DCI. Ce document étudiait déjà notamment les risques opératoires liés à la pose des DCI par voie veineuse, qui est la voie actuelle d'implantation des DCI.

L'objectif de cette nouvelle revue de littérature est de mettre à jour ce chapitre, en se limitant aux données des études ayant utilisé des DCI de dernières générations, ce qui a consisté à dégager et à présenter dans les études reportant les effets indésirables de matériel et de techniques chirurgicales hétérogènes les données relatives aux DCI de 3^e génération ou ultérieure implantés par voie transveineuse.

IV.2. Méthode d'évaluation

On peut classer les complications en fonction de leur origine et de leur délai d'apparition.

L'origine d'une complication peut être spécifique ou non au DCI. Dans le premier cas, il s'agit essentiellement de la fiabilité et de la sécurité du matériel ; dans le deuxième cas, il s'agit de complications liées à l'acte d'implantation.

Le délai d'apparition des effets indésirables se mesure par rapport à la date de l'acte technique de la pose du DCI. On parle de période péri-opératoire pour les 30 jours qui suivent l'acte chirurgical.

Sur le plan méthodologique, il faut garder en mémoire que les études de tolérance expriment le plus souvent la survenue des effets indésirables en pourcentage. Lorsque ce pourcentage correspond à une période prédéfinie, remplie par la quasi-totalité des patients (par exemple, la notion de mortalité péri-opératoire correspond aux décès enregistrés dans les 30 jours suivant l'implantation), il peut être comparé à celui retrouvé dans d'autres études. Certains événements indésirables se retrouvent typiquement en début de suivi, alors que d'autres peuvent survenir tout au long de la période de suivi. Pour ces derniers particulièrement, le pourcentage devrait être apprécié en fonction du suivi moyen des patients. Dans l'idéal, ces résultats devraient être exprimés en patients-années, ce qui n'est pas le mode de présentation des études retrouvées.

Par ailleurs, l'appréciation des effets indésirables, qui sont déclaratifs, peut varier en fonction de la sensibilisation des déclarants et de la classification adoptée.

La sensibilisation des investigateurs entraînera une déclaration plus forte sur un événement particulier, c'est le cas des études qui ne reportent pas la totalité des événements indésirables mais qui portent sur l'évaluation d'un critère en particulier (cf. douleur/réduction de motilité postimplantation pectorale).

Il est intéressant de noter qu'une classification ISO a été proposée en 1996 pour déclarer les effets indésirables des dispositifs médicaux (ISO 14155, International Standard for Clinical Investigation of Medical Devices. Geneva : International Organisation for Standardization ; 1996). Cette norme internationale propose de préciser si l'effet indésirable est considéré comme sévère ou non, et définit, pour les dispositifs médicaux, trois catégories : événements sévères liés au dispositif, événements sévères non liés au dispositif et événements non sévères liés au dispositif. En pratique, une minorité d'articles précisent le caractère de sévérité des effets indésirables.

L'analyse quantitative de la fréquence des risques liés à l'utilisation des DCI repose sur les études publiées concernant des séries de cas de plus de 50 patients consécutifs, ayant bénéficié d'une pose par voie veineuse. Les critères suivants sont analysés :

- mortalité péri-opératoire ;
- fréquence (ou probabilité de survenue) des complications liées à l'acte médico-chirurgical ;
- fréquence (ou probabilité de survenue) des complications liées à la sécurité et à la fiabilité du DCI ;
- troubles psychologiques résultant de l'implantation du DCI.

Les méthodes de diagnostic et les circonstances de découverte ne sont pas abordées dans ce chapitre.

IV.3. Résultats

IV.3.1. Mortalité péri-opératoire

La mortalité péri opératoire, qui était de l'ordre de 3 % avec les techniques transthoraciques et les poses de patches épiscopiques, a été transformée grâce à l'arrivée de nouvelles techniques nettement moins agressives pour le patient. L'intervention ne comporte actuellement plus de thoracotomie, le boîtier étant implanté en position pectorale et les sondes, endocavitaires, étant posées par voie transveineuse. Cette simplification de la procédure d'implantation a également permis l'allégement des protocoles anesthésiques, de sorte que dans le cadre de cette mise à jour, la mortalité péri-opératoire retrouvée est inférieure à 1 % (43-46).

IV.3.2. Fréquence des complications liées à l'acte médico-chirurgical

L'ensemble des informations contenues dans les publications retrouvées est présenté selon le regroupement suivant :

- taux d'échec de la pose de la sonde par voie veineuse ;
- déplacement des sondes, augmentation du seuil ;
- hémorragies et hématomes ;
- infections ;
- plaie du cœur ou du poumon ;
- pneumothorax ;
- déplacement/rotation du boîtier du DCI ;
- douleur/réduction de motilité de l'épaule.

— *Taux d'échec de la pose de la sonde par voie veineuse*

Nous définissons par échec de la pose de la sonde endocavitaire, tout recours à une voie chirurgicale transthoracique pour mettre en place l'électrode ou un patch, ainsi que tout retrait définitif du DCI dans un délai de 30 jours après sa mise en place.

Depuis l'arrivée de la 3^e génération et la capacité de délivrer des chocs biphasiques, le taux d'échec de la pose d'un DCI par voie transveineuse a radicalement diminué. Il est passé de l'ordre de 10 % pour certaines études à moins de 3 % (43,45).

— *Déplacement des sondes*

Les déplacements d'électrodes entraînent le plus souvent une augmentation du seuil de défibrillation, ce qui nécessite une nouvelle intervention pour leur remise en place. Ces déplacements sont souvent précoces, survenant dans le mois qui suit l'implantation du DCI, et semblent être retrouvés davantage lorsque le DCI est implanté en position pectorale sous-cutanée (47). Dans notre actualisation, il a été retrouvé un taux de 1 à 3 % (43-45,48).

— *Hémorragies et hématomes*

La fréquence de cette complication varie de 1 % à 6 % selon les auteurs (43-45,48). Les saignements concernent principalement la loge du boîtier. Dans bon nombre de cas, ces hémorragies ont pu être favorisées par une anticoagulation préventive.

— *Infections*

Il s'agit actuellement principalement d'infections de la loge du boîtier, qui peut, si elle n'est pas diagnostiquée rapidement, diffuser aux sondes. Les germes retrouvés sont souvent des *Staphylococcus aureus* ou *epidermidis*.

La fréquence des infections varie de 0 à 1,2 % selon les études sélectionnées (43-45,48-50). Dans une série de 1 831 patients, il est retrouvé un risque infectieux plus important lorsque le patient reçoit un DCI par voie transveineuse avec patchs sous-cutanés en comparaison des systèmes transveineux sans patch sous-cutané (respectivement 1,9 % contre 0,69 %, $p = 0,015$, test du Chi-2) (49).

Sur le plan clinique, l'explantation du matériel est pratiquement toujours nécessaire afin de pouvoir traiter efficacement par antibiothérapie (51).

L'évolution du matériel et des techniques de pose a permis de diminuer de façon importante le risque infectieux, qui est désormais dans les parutions les plus récentes inférieur à 1 %.

— *Tamponnade et Hémopéricarde*

La perforation du ventricule droit avec ou sans tamponnade est une complication grave, mettant immédiatement en jeu le pronostic vital du patient. Cette complication est exceptionnelle et survient au décours de la pose du guide et des électrodes intracavitaires. Parmi les études sélectionnées, sa fréquence est inférieure à 1 % (43,45).

— *Pneumothorax et hémopneumothorax*

Les pneumo- et hémopneumothorax présentent, dans les séries consécutives, une fréquence de 1 % (43-45).

L'abord par la veine sous-clavière présente *logiquement* un risque légèrement supérieur à celui des autres voies d'abord.

— *Déplacement/rotation du boîtier*

Avec l'évolution des techniques chirurgicales et la réduction de taille des boîtiers, l'implantation des DCI se réalise actuellement le plus souvent en position pectoro-deltaïdienne. Ce site d'implantation, particulièrement pour les boîtiers posés en sous-cutané, peut entraîner des déplacements avec deux types de conséquences : des dysfonctionnements du DCI et des occlusions de la veine sous-clavière, qui peuvent être observées du fait du volume de la pelote néoformée.

Toutefois dans notre mise à jour, cette complication est rarement rapportée, 0,2 à 0,3 % (45,48). Une étude reporte un taux de 1 %, mais elle porte sur un faible nombre de patients (un cas pour 101 patients) (44).

— *Douleur/réduction de motilité de l'épaule*

Une étude sur 50 patients s'est intéressée aux problèmes de motilité de l'épaule lorsque le DCI est implanté en position pectorale (52). Dans cette étude, les auteurs retrouvent avec une forte prévalence (50 %) des diminutions de la mobilisation active

de l'épaule ainsi que des douleurs d'apparition précoce (dans les trois premiers mois), qui s'atténuent par la suite. Par comparaison, cet événement indésirable n'est rapporté que dans 1,5 % des cas dans une étude de 778 patients dont la majorité a été implantée au niveau pectoral (45).

IV.3.3. Fréquence des complications liées au DCI

Il peut s'agir soit de dysfonctionnements du DCI (chocs inappropriés, absence de déclenchement des chocs), soit de complications en rapport direct avec la fiabilité mécanique du matériel utilisé (cassure, fractures des sondes, perte des gaines isolantes des sondes), soit d'autres troubles, notamment les conséquences psychologiques de l'implantation.

— *Dysfonctionnements du DCI*

Les dysfonctionnements du DCI peuvent être liés à une fonction de détection insuffisamment sensible ou spécifique des tachyarythmies ventriculaires. Il en résulte, soit des décharges inappropriées, soit une inefficacité du DCI. Les causes en sont multiples. Ces dysfonctionnements peuvent être soit intrinsèques à l'appareil et dans ce cas il s'agit de problèmes de performance des programmes et des appareils, soit extrinsèques au DCI, auquel cas une interférence extérieure est évoquée.

Pour ce qui concerne les dysfonctionnements intrinsèques, l'intervention non appropriée peut résulter d'une confusion avec un rythme supraventriculaire, d'une absence de la confirmation du caractère soutenu d'une TV, d'une stimulation antibradycardique inappropriée. L'arrivée sur le marché des défibrillateurs double chambre et de la détection auriculaire a permis de diminuer considérablement ce taux de décharges inappropriées. Cependant, cet événement indésirable est encore retrouvé régulièrement avec des taux autour de 16 % (43,45). Ces études ne précisent pas le taux de DCI double chambre, à même de détecter les troubles du rythme supraventriculaires.

Ces dysfonctionnements amènent le plus souvent à une reprogrammation du DCI.

Par ailleurs, il a été rapporté des tachycardies ventriculaires ou supraventriculaires, résultant d'une intervention appropriée du DCI (stimulation antitachycardique ou après un choc de cardioversion).

Dans le cas de dysfonctionnement extrinsèque, une étude a été effectuée par Groh sur les interférences avec le champ électromagnétique des dispositifs antivols des magasins sur 169 patients (53). Cette étude montre qu'un patient peut traverser un dispositif de surveillance utilisant un champ électromagnétique à condition de n'en rester à proximité qu'un maximum de 15 secondes. Au-delà, un risque peut déclencher un choc inapproprié. Cette sensibilité de l'appareil a toutefois été retrouvée plus fréquemment pour les DCI implantés en position abdominale qu'en position pectorale. Une deuxième étude n'a pas retrouvé cet effet chez 25 patients porteurs d'un DCI, et suggère que la pose des sondes en position épicaudique soit un autre critère de risque (54). L'interaction de type électromagnétique a également été rapportée pour les rasoirs électriques et les téléphones portables. Pour ces derniers, il est habituellement conseillé aux patients porteurs d'un DCI en position pectorale de ne pas garder leur téléphone à proximité de l'emplacement de leur DCI.

— *Fiabilité mécanique du matériel utilisé*

Les fractures des sondes représentent en fréquence la deuxième complication des DCI. Cette fréquence, dans notre revue de littérature, varie de 0,4 à 2 % (43,45,48), mais il semble que ces pourcentages sous-estiment la réalité clinique. Les fractures se situent essentiellement au niveau des zones de contraintes mécaniques, en contact avec une côte ou la clavicule ou au niveau des coutures de ces sondes.

— *Troubles psychologiques*

A la suite d'un choc ou parfois dans la crainte d'un choc éventuel, certains patients développent des troubles psychologiques, notamment à type d'angoisse. De ce fait, l'implantation d'un DCI peut se traduire par une prolongation d'hospitalisation, voire des réhospitalisations pour des raisons psychologiques. Cet événement indésirable est développé dans le chapitre consacré à la qualité de vie.

IV.4. Discussion

Sans revenir sur les faiblesses méthodologiques décrites plus haut, qui permettent de considérer les pourcentages des événements indésirables cités plus comme des indicateurs que comme des références absolues, on peut constater, depuis l'écriture du rapport ANAES précédent, que les taux de survenue d'événements indésirables ont nettement diminué. Cela est dû essentiellement à l'évolution du matériel utilisé et à la maîtrise des techniques d'implantation. Actuellement, les DCI sont posés par voie transveineuse, les patchs sous-cutanés ne sont plus utilisés, les sondes sont de meilleure qualité, la taille et le poids des boîtiers permettent aujourd'hui une implantation pectorale. De même, l'implantation de plus en plus fréquente de DCI double chambre et les améliorations logicielles sans cesse croissantes permettent de diminuer la fréquence de nombreuses complications.

Le nombre de choc inappropriés (16 %) reste néanmoins important dans cette mise à jour, même s'il a diminué depuis les premières implantations de DCI. On peut cependant estimer que cette complication diminuera fortement lorsque l'implantation des DCI double chambre sera effectuée lorsque indiquée. Une autre attente forte réside dans l'amélioration de la fiabilité et de la solidité des sondes.

V. RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES DEFIBRILLATEURS CARDIOVERTEURS IMPLANTABLES

V.1. Indications

De nombreuses recommandations concernant les indications de pose du DCI ont été publiées par les Sociétés Savantes. Les premières ont été celles des Etats-Unis (ACC/AHA/NASPE) en 1984, dont la dernière actualisation date de 1998 (55). La Société Européenne de Cardiologie (ESC) a publié ses recommandations en 1992 (56), traduction française en 1993 (57), et devrait procéder à leur mise à jour très prochainement. D'autres pays ont édité leurs recommandations : Espagne (AETSA) en 1997 (58), Nouvelle-Zélande (NZHTA) en 1997 (59), et tout dernièrement celles du Royaume-Uni (établies par le NICE, National Institute for Clinical Excellence) en septembre 2000 (60).

En France, les recommandations sur les indications d'implantation du DCI viennent d'être publiées par la SFC (61).

Nous comparons ci-dessous les recommandations de la SFC à celles de l'ACC/AHA (USA) et à celles du NICE (UK). La comparaison à l'ACC/AHA est intéressante en raison de la place particulière des recommandations américaines, qui ont servi de norme internationale jusqu'aux publications des différentes recommandations nationales. La comparaison aux recommandations du NICE présente également un intérêt par son actualité (la publication du NICE est presque concomitante de celle de la SFC) et par les choix différents qui ont été effectués dans leurs conceptions respectives.

V.1.1. Méthodologie

Les recommandations françaises sur les indications d'implantation du DCI proviennent de la réflexion d'un groupe de travail de rythmologie de la SFC, comprenant 8 experts. Ce groupe de travail s'est fondé sur la méthode de classification (3 classes et 3 niveaux de preuves) et sur les recommandations de l'ACC/AHA (cf. plus bas), où chaque indication a été rediscutée et revalidée dans le contexte français.

Les recommandations pour les indications d'implantation des stimulateurs cardiaques et des DCI aux Etats-Unis (ACC/AHA/NASPE) actuellement en vigueur ont été publiées en avril 1998 (55). Des experts de chacune de ces Sociétés Savantes ont été nommés afin de produire un premier document (à partir d'une recherche formelle de littérature), de déterminer le poids respectif de chaque traitement et procédure, en incluant, le cas échéant, les données économiques. Au total, 21 experts (Committee Members et Task Force Members) ont validé le document de travail.

La classification ACC/AHA distingue trois niveaux de preuves dans la littérature analysée :

- niveau de preuve A : plusieurs études cliniques randomisées, avec des effectifs de patients importants.
- niveau de preuve B : nombre d'études comparativement limité, ou nombre de patients plus petit, ou bien études non randomisées ou registres d'observations de qualité et de design validés.
- niveau de preuve C : lorsque le consensus est déterminant dans l'opinion des experts.

Les recommandations finales respectent le format standard de l'ACC/AHA :

- Classe I : preuve et/ou accord général qu'une procédure ou un traitement est bénéfique, utile et efficace.
- Classe II : preuve discutée ou divergence d'opinion sur le bénéfique, l'utilité et l'efficacité d'une procédure ou d'un traitement :
 - IIa : en faveur de l'utilité/efficacité,
 - IIb : identique à la classe IIa avec un niveau de preuve faible.
- Classe III : preuve et/ou accord général qu'une procédure ou un traitement n'est pas bénéfique, utile ou efficace, voire est dangereux.

Quant aux recommandations du NICE, elles ont impliqué un Comité de 24 membres, regroupant des professionnels de santé du NHS (y compris pour l'aspect financier), des spécialités cliniques concernées, ainsi que d'autres professionnels en économie et en biostatistique.

Les recommandations finales sont fondées sur un rapport clinique préliminaire (qui repose sur une évaluation bibliographique des revues de synthèse, études randomisées contrôlées et méta-analyses), et complétées par l'apport des industriels fabricants des DCI, des Sociétés Savantes (British Pacing and Electrophysiology Group, EUCOMED, Association of British Health-Care Industries), et d'un avis d'expert (cardiologue).

V.1.2. Recommandations concernant les indications du DCI

Seules les recommandations de la SFC sont reprises intégralement ci-dessous, les recommandations de l'ACC/AHA et celles du NICE étant reproduites en annexe (en traduction littérale). Cependant, un tableau comparatif (cf. *tableau 4*) reprend les principaux éléments de chaque indication pour chaque pays.

— *Indications de la SFC*

Les recommandations françaises publiées par la SFC utilisent la classification ACC/AHA par classes et niveaux de preuve décrite plus haut.

Classe I

1. Arrêt cardiaque par FV ou TV, sans cause aiguë ou réversible (niveau de preuve A).
2. TV non soutenue avec séquelle d'infarctus, et FEVG ≤ 35 %, et TV soutenue ou FV déclenchable sous traitement médical (niveau de preuve A).
3. TV spontanée soutenue symptomatique sur cardiopathie avec altération de la FEVG (niveau de preuve B).

Classe IIa

Aucune.

Classe IIb

1. Maladie génétique à haut risque de mort subite par FV sans aucun autre traitement efficace connu (niveau de preuve B).
2. Syncope (s) de cause inconnue avec TV soutenue ou FV déclenchable (niveau de preuve C).
3. TV soutenue mal tolérée chez un patient en attente de transplantation cardiaque (niveau de preuve C).

Classe III (contre-indications)

1. Syncope (s) de cause inconnue sans trouble du rythme déclenchable (niveau de preuve C).
2. TV ou FV incessantes malgré le traitement (niveau de preuve C).
3. TV ou FV curables par chirurgie ou ablation, ou ne mettant pas en jeu le pronostic vital (ex : TV fasciculaire) (niveau de preuve C).
4. TV ou FV dues à des causes aiguës ou réversibles (ex : ischémie, hypokaliémie...) (niveau de preuve C).
5. TV ou FV et maladie mentale susceptible d'être aggravée par l'implantation ou d'empêcher le suivi (niveau de preuve C).
6. Arrêt circulatoire par TV ou FV avec séquelles neurologiques graves (niveau de preuve C).
7. TV ou FV et maladie terminale avec espérance de vie de moins d'un an (niveau de preuve C).
8. TV ou FV et insuffisance cardiaque réfractaire chez un patient non candidat à la transplantation (niveau de preuve C).

— Indications comparées SFC - ACC/AHA - NICE

Tableau 4. Comparaison des indications du DCI par la SFC - l'ACC/AHA - le NICE.

Contexte clinique	SFC (oct. 2000)	ACC/AHA (avr. 1998)	NICE (sept. 2000)
Arrêt cardiaque par FV ou TV, non transitoire ou réversible	INDICATION	INDICATION	INDICATION
TV spontanée soutenue + cardiopathie + FEVG altérée + NYHA ≤ 3 + symptomatique	✓ } ✓ } INDICATION ✓ }	INDICATION	✓ } INDICATION ✓ } INDICATION
TV non soutenue + séquelle d'infarctus + FEVG altérée + NYHA ≤ 3 + TV soutenue ou FV déclenchable + sous traitement antiarythmique	✓ } ✓ } INDICATION ✓ }	✓ } ✓ } Indication* ✓ } INDICATION ✓ }	✓ } ✓ } INDICATION ✓ }
Syncope de cause inconnue + récurrentes, FEVG altérée + arythmie ventriculaire déclenchable + TV soutenue ou FV déclenchable + sous traitement antiarythmique	✓ Indication*	✓ } ✓ } Indication* ✓ } INDICATION ✓ }	
Pathologie cardiaque familiale avec risque élevé de mort subite (QT long, CMH, ...) + sans autre traitement possible	✓ Indication*	Indication*	INDICATION
TV soutenue mal supportée, en attente de transplantation cardiaque Arrêt cardiaque présumé provenir d'une FV sans confirmation électrophysiologique	Indication*	Indication* Indication*	

* Indication de classe Iib
Pas d'indication

Lorsqu'on compare ces trois recommandations sur les indications d'implantation du DCI, on constate globalement une assez grande concordance, avec toutefois un certain nombre de différences :

- unanimité pour l'indication en prévention secondaire : **arrêt cardiaque provenant d'une TV ou d'une FV** ;
- un tableau clinique plus ou moins précisé pour l'indication : **TV spontanée soutenue**. L'ACC/AHA ne précise pas de contexte clinique particulier, la SFC exige un contexte étiologique (cardiopathie, altération de la fonction contractile) et une TV symptomatique, le NICE exige l'une ou l'autre condition ;
- unanimité pour l'indication **TV non soutenue chez le patient ayant une maladie coronaire et une altération de la fonction contractile**, si une TV soutenue ou une FV restent déclenchables sous traitement antiarythmique ;

- l'ACC/AHA, dans le contexte précédent, est la seule à accorder une indication de classe IIb si la TV est déclenchable à l'exploration électrophysiologique, en l'absence de notion de résistance au traitement médical ;
- dans le cas des **syncopes de cause inconnue**, les indications de l'ACC/AHA sont plus larges que les indications de la SFC, n'exigeant notamment pas de tester la sensibilité potentielle du patient aux antiarythmiques. Le NICE, pour sa part, estime que le niveau de preuve est actuellement insuffisant pour valider cette indication ;
- l'ACC/AHA est la seule à indiquer l'implantation d'un DCI en cas d'arrêt cardiaque en l'absence d'exploration électrophysiologique de confirmation, si celle-ci est médicalement préjudiciable.

V.1.3. Discussion

Les Etats-Unis ont joué un rôle de pionnier dans la mise au point et le développement du DCI. Les premières recommandations ACC/AHA/NASPE concernant les indications d'implantation des DCI datent de 1984, alors que les premières recommandations européennes (Société Européenne de Cardiologie, ESC) datent de 1992. Les Etats-Unis ont également joué le rôle de promoteur, la perception de l'efficacité des DCI (donc du champ de ses applications) ayant toujours été plus positive que dans le reste du monde.

Les recommandations françaises ont été établies en utilisant le cadre de définitions de l'ACC/AHA. Elles représentent donc une évaluation/pondération des indications du DCI dans le contexte français et intègrent, en termes d'information, un recul de deux ans supplémentaires par rapport aux recommandations américaines.

Les recommandations du NICE, contrairement à celles de la SFC et de l'ACC/AHA, ne précisent pas le niveau de preuve attribué à chaque indication. Ces recommandations, révisables dans 3 ans, ont été établies selon une méthodologie différente, présentant notamment la particularité d'intégrer dans leur conception même les considérations financières du NHS.

De ce fait, les recommandations du NICE justifient la limitation actuelle de certaines indications par le retentissement économique consécutif à leur application. Le but recherché est de passer d'un nombre d'implantations de DCI actuel de 17 par millions d'habitants à un nombre projeté de 50 par millions d'habitants.

Dans ce contexte, le NICE considère que le niveau de preuve n'est pas suffisant pour recommander l'implantation d'un DCI chez les patients présentant une syncope d'origine inconnue ou chez les patients en attente de greffe cardiaque.

Au total, les indications d'implantation du DCI sont à présent solidement validées, aussi bien sur le plan international que sur le plan français. Les différences constatées entre pays révèlent soit une attitude particulièrement en faveur de l'implantation (USA), soit la volonté d'intégrer directement dans les recommandations les considérations d'ordre économique (UK).

V.2. Qualification des centres d'implantation de DCI

Les premières recommandations de la Société Française de Cardiologie (SFC) relatives aux caractéristiques des équipements et locaux nécessaires et à la formation du personnel à la pose et à la surveillance des patients implantés en France ont paru en 1994. Ces recommandations ont été actualisées en 1999 (16).

L'objectif de ces recommandations est de définir les compétences et les conditions d'exercice nécessaires aux centres de pose de DCI et aux centres formateurs.

Les recommandations les plus récentes de l'ACC/AHA sont celles de Gregoratos et al. publiées en 1998 (55) ; celles de l'ESC ont été publiées en 1996 (62).

Les recommandations de la SFC ne différant pas fondamentalement de celles de l'ESC, et étant fortement liées à la structure de soins spécifique au pays concerné, seules les recommandations françaises sont détaillées ci-dessous.

V.2.1. Méthodologie

Les recommandations de la SFC proviennent d'un groupe de travail qui a comporté 13 experts en rythmologie et en stimulation cardiaque, un représentant du groupe de réflexion et d'éthique, ainsi que six autres experts relecteurs qui ont participé à la validation du document.

V.2.2. Recommandations quant à l'implantation et à la surveillance des DCI

Les recommandations de la SFC sont reprises brièvement ci-dessous :

— *Formation du médecin compétent*

Le cardiologue, après avoir validé une compétence en électrophysiologie diagnostique et en stimulation cardiaque, doit suivre un enseignement spécifique (2 DIU (Diplômes Inter Universitaires) sont actuellement validants) et posséder une expérience d'au moins un an dans un centre habilité.

— *Caractéristiques d'un centre formateur*

Les centres formateurs sont habilités après avis favorable des responsables des DIU ; ils doivent notamment avoir une activité minimale de 20 implantations par an et participer à l'enseignement au niveau régional.

— *Caractéristiques d'un centre d'implantation et de surveillance*

Ces recommandations précisent en outre les qualifications du personnel médical, du personnel paramédical, des locaux et de l'équipement requis. Elles décrivent également les complémentarités nécessaires avec l'environnement hospitalier, structure cardiologique, anesthésiologique et opératoire, ainsi que l'activité minimale d'un centre (au moins 10 implantations par an).

V.2.3. Discussion

Les recommandations encadrant les indications de pose et les conditions matérielles d'implantation des DCI sont nécessitées par la haute technicité et la grande spécificité requises dans cette pathologie.

En effet, l'indication de pose d'un DCI nécessite une compétence particulière en rythmologie. Les techniques d'implantation nécessitent un matériel important (radiologique, électrocardiographique), la présence d'un programmeur, d'un défibrillateur externe, ainsi que du matériel classique de réanimation. Enfin, le suivi requiert les compétences rythmologiques et la connaissance pratique du matériel d'implantation, notamment pour l'interprétation des données et la reprogrammation éventuelle du dispositif.

Ces recommandations définissent ainsi un cadre précis qui, indépendamment de la problématique de coût, représente un frein à l'implantation non contrôlée de DCI en France.

ÉVALUATION ECONOMIQUE

Cette évaluation économique a pour objet d'actualiser le rapport réalisé par l'ANAES en 1996-97 sur la base d'une nouvelle revue de la littérature économique publiée sur le sujet durant la période 1996-2000. Après un rappel des études analysées et des conclusions du premier rapport, les nouveaux apports de la littérature seront discutés.

VI. SYNTHÈSE DU PREMIER RAPPORT

Lors du premier rapport, sept études avaient été retenues selon une grille de sélection (cf. Annexe 3) et analysées avec une grille de lecture (cf. Annexe 4) visant à présenter, de manière homogène, leurs résultats.

Cinq études étaient rétrospectives et fondées sur des modèles (63-67) et deux évaluations (68,69) étaient prospectives (cf. Annexe 5).

VI.1. De nombreuses variables dans les stratégies évaluées

Les stratégies valorisées dans ce premier rapport étaient quelque peu différentes :

- si la stratégie DCI était toujours comparée à une stratégie médicamenteuse, cette dernière recouvrait en fait plusieurs stratégies possibles, le choix de l'antiarythmique étant variable ;
- les modes d'implantation du DCI variaient d'une étude à l'autre, ce qui est un élément susceptible de modifier sensiblement le coût de la stratégie DCI ;
- le pronostic des populations étudiées différait plus ou moins. Cinq des sept études (63,65-68) considéraient des patients ayant survécu à un épisode d'arrêt cardiaque (implantation du DCI en prévention secondaire), alors que Larsen (64) et Mushlin (69) s'appuyaient sur des populations à risque de tachyarythmies ventriculaires (implantation du DCI en prévention primaire).

Tableau 5. Stratégies retenues.

Auteurs	Date	Origine	Alternatives Thérapeutiques	Technique d'implantation
Kuppermann (63)	1990	États-Unis	DCI <i>versus</i> antiarythmique (non précisé)	Voie transthoracique
Larsen (64)	1992	États-Unis	DCI <i>versus</i> amiodarone <i>versus</i> antiarythmique conventionnel (non précisé)	Voie transthoracique
O'Brien (65)	1992	Grande-Bretagne	DCI <i>versus</i> amiodarone	Voie transthoracique
Kupersmith (66)	1995	États-Unis	DCI <i>versus</i> antiarythmique (dont amiodarone)	Voie transthoracique et voie veineuse pour une minorité
Wever (68)	1996	Pays-Bas	DCI <i>versus</i> antiarythmique. Distinction d'un sous-groupe antiarythmique + DCI en seconde intention	Voie transthoracique
Owens (67)	1997	États-Unis	DCI <i>versus</i> amiodarone DCI en première intention <i>versus</i> DCI après échec de l'amiodarone	Voie veineuse
Mushlin (69)	1998	États-Unis	DCI <i>versus</i> antiarythmique.	Voie transthoracique et voie veineuse.

VI.2. La problématique du critère d'efficacité

Les ratios sont calculés de la façon suivante :

$$\frac{? \text{ Coût}}{? \text{ Efficacité}} = \frac{C(\text{groupe DCI}) - C(\text{groupe antiarythmique})}{\text{Durée de vie (groupe DCI)} - \text{Durée de vie (groupe antiarythmique)}}$$

Il s'agit de ratios coût-efficacité marginaux qui visent à calculer le coût d'une unité supplémentaire d'efficacité donnée en effectuant le rapport entre la différence de coût et la différence d'efficacité.

Tableau 6. Ratios coût-efficacité.

Auteurs, année (référence)	Stratégie médicamenteuse alternative au DCI	Critère d'efficacité	Efficacité marginale de la stratégie DCI (en année de vie sauvée)	Ratio marginal par année de vie sauvée
Kuppermann, 1990 (63)	Antiarythmique	Année de vie sauvée	+ 1,9	17 400 \$ (base 1984)
Larsen, 1992 (64)	Amiodarone	Année de vie sauvée	+ 2,2	29 200 \$ (base 1989)
O'Brien, 1992 (65)	Amiodarone	Année de vie sauvée	Avec un taux de mortalité globale différent : + 3,7 Avec un taux de mortalité ajusté : + 1,7	(base 1990**) → 8 200 £ → 15 400 £
Kupersmith, 1995 (66)	Antiarythmique (dont l'amiodarone)	Année de vie sauvée	+ 1,72	(base 1993) Voie transthoracique + EP* 31 100 \$ Voie transthoracique – EP* 18 100 \$ Voie veineuse + EP* 25 700 \$
Wever, 1996 (68)	Antiarythmique	Les coûts sont rapportés à une unité de temps : l'année		gain de 11 315 \$ pour la stratégie DCI (base 1992)
Owens, 1997 (67)	Amiodarone	Année de vie sauvée pondérée par la qualité de vie	+ 0,5	de 37 300 \$ à 74 400 \$/QALY (base 1995)
Mushlin, 1998 (69)	Antiarythmique	Année de vie sauvée	+ 0,8	Voies transthoracique et veineuse : 27 000 \$ Voie veineuse uniquement : 23 000 \$ (base 1995)

* - EP ou + EP signifie protocole avec ou sans explorations électrophysiologiques

** - Année supposée de recueil des coûts

Le *tableau 6*, qui récapitule les principaux résultats, montre que :

- six des sept études (63-67,69) ont conclu à un coût supérieur pour la stratégie DCI. Néanmoins, grâce aux bénéfices cliniques obtenus en termes de durée de vie, les ratios coût-efficacité sont estimés comme favorables ;
- une étude de Wever (68) présentait des résultats largement en faveur de la stratégie DCI, le coût par jour et par patient s'avérant être en effet moins élevé pour la stratégie DCI que pour la stratégie antiarythmique.

Cependant, si l'on reprend les résultats des cinq études rétrospectives (63-67) et de l'étude prospective de Mushlin (69), les conclusions paraissent homogènes. Le ratio

coût-efficacité marginal du DCI est considéré comme favorable par les auteurs malgré le surcoût engendré par cette stratégie. En effet, les auteurs considèrent qu'il demeure raisonnable d'accepter une détérioration de la performance coût-efficacité compte tenu de l'amélioration en termes de bénéfices cliniques.

On rappellera que plus l'étude était récente, plus les ratios calculés avaient tendance à s'élever et donc à devenir moins favorables aux défibrillateurs, ceci malgré certaines évolutions (mode d'implantation par voie veineuse, augmentation de la durée de fonctionnement du DCI) susceptibles d'orienter à la baisse le coût de la stratégie (70).

VI.3. Résultats complémentaires

VI.3.1. Quelles populations implanter ?

L'implantation de populations qui ne sont pas suffisamment sélectionnées représente un obstacle sur le plan financier (71), d'où la nécessité de définir les populations pour lesquelles le DCI serait le plus coût-efficace.

Dans les études sélectionnées lors du rapport de 1997, le DCI était principalement implanté sur une population ayant survécu à un arrêt cardiaque, ou à très haut risque de mort subite par tachyrythmie ventriculaire. Seuls les patients des évaluations de Larsen (64) et de Mushlin (69) et une partie de la population étudiée chez Kuppermann (63) et Kupersmith (66)¹ ainsi que chez O'Brien (65)² échappaient à cette caractéristique.

Le bénéfice potentiel en termes de prévention de la mort subite est logiquement très élevé pour ces patients sujets à des troubles du rythme graves mais le rapport coût-efficacité de la stratégie DCI *versus* une stratégie antiarythmique peut être médiocre s'il s'agit de patients qui, compte tenu de leur pathologie, ont une espérance de vie courte quelle que soit la stratégie thérapeutique employée. Ainsi, dans son étude, Kupersmith (66) conclut qu'il est plus coût-efficace d'implanter une population avec une fraction d'éjection supérieure ou égale à 0,25 qu'une population avec une fraction d'éjection inférieure à 0,25.

En revanche, l'évaluation de Owens (67) a montré que le ratio coût-efficacité variait peu selon qu'il s'agissait d'une population à haut risque de mort subite ou une population à risque moyen³. En effet, même si la survenue de mort subite chez les patients à moindre risque est plus basse, l'espérance de vie de ces patients étant plus longue et la qualité de vie meilleure, le ratio coût-efficacité marginal est en définitive semblable dans les deux populations.

Ainsi, la problématique actuelle, tant sur le plan clinique que sur le plan économique, est bien de définir les populations retirant un bénéfice du DCI et de déterminer à quels types de patient le DCI est le plus profitable.

¹ Population présentant des tachycardies ventriculaires inductibles et/ou des tachycardies réfractaires aux antiarythmiques.

² 20 % des patients considérés dans le modèle n'ont pas eu d'arrêt cardiaque.

³ Patients à haut risque : patients ayant survécu à un arrêt cardiaque ;

Patients à risque moyen : patients pour lesquels la probabilité de *survenue* d'une arythmie ventriculaire *ou* d'une mort cardiaque n'ayant pas pour origine un trouble du rythme est diminuée de 50% par rapport aux patients à haut risque (67).

VI.3.2. Les coûts d'hospitalisation

A l'occasion du premier rapport, nous avons sélectionné l'étude de Valenti (72) dont l'objet était de traiter plus spécifiquement de l'impact de l'implantation d'un DCI sur les coûts d'hospitalisation. Chez trente-cinq patients sujets à des arythmies ventriculaires documentées et récurrentes étaient comparés les coûts d'hospitalisation pendant l'année précédant l'implantation, année au cours de laquelle les patients sont sous antiarythmiques, et les coûts d'hospitalisation pendant l'année postérieure à leur implantation.

Tableau 7. Comparaison des hospitalisations avant et après implantation (72).

	Nombre d'épisodes d'hospitalisation	Nombre de jours d'hospitalisation par patient et par an
Avant implantation sous antiarythmiques	3,28 (± 2,38) 6 à 8 % des patients n'ont pas été hospitalisés	32,94 jours (± 24,18) dont 30 % en soins intensifs
Après implantation	0,88 (± 1,23) 48 % des patients n'ont pas été ré-hospitalisés	9,31 jours (± 32,14) dont 3 % en soins intensifs

Cette étude montrait donc que l'implantation d'un DCI réduit les coûts d'hospitalisation. En effet, les résultats étaient les suivants : une baisse du nombre d'hospitalisations par patient, du pourcentage de patients nécessitant une hospitalisation et une diminution de la durée des hospitalisations. De plus, alors que les hospitalisations avant implantation avaient le plus souvent une origine cardiaque, après implantation, les hospitalisations étaient majoritairement d'origine non cardiaque. Cependant, cette étude portait sur un petit nombre de patients, ce qui en limite la portée.

VII. APPORT DE LA LITTÉRATURE PUBLIÉE DEPUIS 1997

Comme lors du premier rapport, l'ensemble des travaux publiés à partir de février 1997 a été soumis à la même grille de sélection que celle utilisée en 1996 (cf. Annexe 3), grille de sélection comprenant un certain nombre de critères déterminés préalablement, avec en particulier la définition de la perspective adoptée, le caractère comparatif de l'étude (DCI *versus* traitement antiarythmique), l'explicitation et l'actualisation des coûts.

Depuis 1997, un certain nombre d'articles a été publié sur les aspects économiques du DCI. Par ailleurs, des études prospectives comportant un volet économique ont été achevées ou ont débuté. Ainsi, les études AVID et CIDS sont achevées et des résultats économiques ont été énoncés lors de congrès. Dans le même sens, les évaluations MADIT II et SCD-HEFT, qui sont en cours, comportent un volet économique. Cependant, si on applique la grille de sélection élaborée lors du premier rapport à l'ensemble des articles publiés, il n'en ressort aucun article comparant la stratégie antiarythmique *versus* DCI, incluant l'ensemble des coûts directs.

VII.1. Absence de publication comparative antiarythmique *versus* DCI depuis 1997

Depuis le rapport ANAES de 1997 (13), plusieurs articles de synthèse de la littérature économique ont été publiés reprenant très largement les analyses du rapport ANAES de 1997 (59,73-78).

Par ailleurs, deux études économiques ont aussi été réalisées, comme nous venons de le voir précédemment.

Celle d'AVID qui a donné lieu à un abstract de GC Larsen de 1997 (79) aboutit à des résultats plutôt en défaveur du DCI (74,76). La méthodologie présentée dans l'abstract semble complète pour ce qui concerne les coûts pris en compte (par exemple suivi à domicile, examens de suivi, remplacement du générateur, etc.). Ainsi, sur 3 ans de recul, les coûts de la stratégie antiarythmique ont été évalués à 48 653 \$ contre 76 233 \$ pour la stratégie DCI. Une différence d'espérance de vie de 0,24 an a été constatée sur ces 3 ans, soit un ratio coût-efficacité de 114 917 \$ par année de vie sauvée (sans actualisation). Cependant, l'arrêt prématuré de l'essai, alors même que la courbe de survie continuait à progresser en faveur du groupe DCI, n'a pas favorisé l'obtention d'un ratio coût-efficacité favorable au terme des trois ans de recul (76).

De même, les résultats de l'étude économique de CIDS n'ont été publiés que dans un abstract de O'Brien (80) et dans deux articles de synthèse du même auteur (77,81). CIDS, initiée par des investigateurs canadiens, a utilisé pour le versant économique la perspective du ministère provincial de la santé, incluant le coût du DCI, des antiarythmiques et autres stratégies médicamenteuses, les hospitalisations, le remplacement du générateur des DCI, les tests ou autres interventions nécessaires. L'espérance de vie sur la perspective de 6 ans a été déterminée par la méthode Kaplan-Meier.

Sur cette période de 6 ans, le coût de la stratégie amiodarone a été estimé à 27 185 \$ contre 62 404 \$ pour la stratégie DCI (année de référence des coûts : 1998). Sur cette même période, le gain en espérance de vie s'est limité à 0,23 année en faveur de la stratégie DCI soit un ratio coût-efficacité d'environ 150 000 \$ par année de vie sauvée (taux d'actualisation de 3%).

Ces dernières études tendent en tout cas à montrer que les premières estimations de coût fondées sur des modèles étaient trop optimistes, utilisant des estimations surévaluées en termes de gain d'espérance de vie (81). Ceci était déjà une constatation faite dans le premier rapport ANAES (13) où l'on indiquait que plus l'étude était récente, plus les ratios calculés avaient tendance à s'élever et donc à devenir moins favorables aux défibrillateurs (70). Cependant, les ratios élevés qui semblent avoir été obtenus dans ces études peuvent aussi partiellement s'expliquer par le caractère très hétérogène⁴ des populations éligibles dans ces deux études (cf. partie Evaluation clinique, chapitre III).

Ainsi, si on reprend les derniers résultats des études prospectives randomisées publiées ou non publiées :

- en prévention primaire, dans l'étude MADIT, le ratio est de 27 000 \$ par année de vie sauvée ;

⁴ Patients ayant un antécédent d'arrêt cardiaque, de TV instable ou de syncope pour CIDS ; patients ayant présenté un arrêt cardiaque récupéré ou à haut risque d'arrêt cardiaque par tachyarythmie pour AVID.

- en prévention secondaire, les études AVID et CIDS donnent une échelle allant de 115 à 150 000 \$.

Comme le soulignent Obel et al. (76), la différence entre les résultats économiques de MADIT d'une part et d'AVID et CIDS d'autre part peut étonner et conduire à s'interroger sur la validité de ces données. En dehors du fait qu'il s'agit de prévention primaire dans un cas et de prévention secondaire dans les autres, certaines explications peuvent être données par la méthodologie et les résultats de ces essais. Ainsi, on notera la surmortalité du groupe antiarythmique dans l'étude MADIT (40 %) par rapport à AVID (25 %) qui joue en faveur d'un ratio coût-efficacité plus favorable pour la stratégie DCI dans la première étude. Enfin, certains coûts de tests de dépistage ne semblent pas avoir été pris en compte dans MADIT, contrairement aux autres études (76).

VII.2. Des études de coûts ciblées

Si on ne retrouve pas dans les publications de ces 3 dernières années de résultats d'études importantes, plusieurs évaluations économiques ont été réalisées sur des points précis de la stratégie défibrillateur et notamment les coûts des remplacements réalisés dans un laboratoire d'électrophysiologie *versus* une salle d'opération.

L'étude de Gold (82) traite des conséquences en termes de coûts de l'évolution des dispositifs et des modes d'implantation. Les deux stratégies comparées, pour une primo implantation, sont : boîtier abdominal implanté par voie transveineuse dans une salle d'opération et boîtier pectoral implanté par voie transveineuse dans un laboratoire d'électrophysiologie sous sédation. 43 patients ont été inclus (23 dans le groupe boîtier abdominal, 20 dans le groupe boîtier pectoral) dans l'étude, de juin à décembre 95. Il faut noter que cette période correspond à de fortes évolutions des techniques d'implantation, ce qui n'est pas sans conséquence sur la validité des résultats de l'étude. Le choix du mode d'implantation s'est fait en fonction de la taille du générateur, selon la disponibilité des dispositifs et selon la préférence des médecins, ce qui peut bien sûr constituer un biais. Les coûts ont été estimés selon la perspective de Medicare.

Concernant les durées d'hospitalisation avant et après l'opération, les résultats sont présentés dans le *tableau 8* ci-dessous.

Tableau 8. Comparaison de la durée d'hospitalisation avant et après implantation (82).

En jour	Salle d'opération	Laboratoire d'électrophysiologie
Avant	3,4 ± 2,6	3,2 ± 2,3
Après	4,7 ± 2,3	2,6 ± 1,8
Total	8,1 ± 3,4	5,8 ± 2,4

La prolongation globale de 28 % de l'hospitalisation pour la stratégie salle d'opération est due en premier lieu à la durée de séjour postimplantation, avec une moyenne de 1,9 jour de plus qui s'expliquent par les conséquences du mode opératoire et le plus grand nombre de complications postopératoires. Dans le même sens, les coûts hospitaliers de la stratégie laboratoire d'électrophysiologie sont moindres, à hauteur de 19 %.

Tableau 9. Comparaison des coûts d'hospitalisation avant et après implantation (82).

En \$ base 1995 *	Salle d'opération	Laboratoire d'électrophysiologie
Coût en personnel	4 160 ± 530	2 820 ± 440
Coût en équipement	36 120 ± 6 600	29 730 ± 3 420
Total	40 270 ± 6 860	32 550 ± 3 630

* Année supposée du recueil des coûts

Cette baisse de coûts s'explique par la diminution des postes personnel et équipement/matériel. En revanche le coût correspondant à la journée d'implantation diffère peu, l'implantation dans la salle d'opération n'est donc pas la variable déterminante. Ce sont l'anesthésie et la présence de personnels différents (électrophysiologiste *versus* chirurgien et anesthésiste) qui influent. L'étude conclut donc au moindre coût d'une implantation de boîtier pectoral dans un laboratoire d'électrophysiologie par rapport à la stratégie boîtier abdominal en salle d'opération.

Sur le même thème, l'étude de Bollmann (83) se consacre aussi aux conséquences des évolutions des dispositifs DCI et de la simplification des techniques d'implantation en termes de coûts, durée de séjour et morbidité. Ainsi, entre février 94 et janvier 97, 96 patients consécutifs ont été implantés par voie non thoracotomique. Il s'agit d'une étude non randomisée et rétrospective qui comporte certains biais : évolution du matériel au cours de l'étude, amélioration de l'expérience des médecins, etc.

Trois groupes ont été distingués :

- un groupe avec boîtier abdominal sous anesthésie générale ;
- un groupe avec boîtier pectoral sous anesthésie générale ;
- un groupe avec boîtier pectoral sous sédation.

Toutes les implantations ont été faites dans un laboratoire d'électrophysiologie par un électrophysiologiste et un assistant. Cette étude n'a donc pas comme objectif de comparer le laboratoire d'électrophysiologie avec la salle d'opération traditionnelle.

Préalablement, les auteurs de l'étude définissent ce qu'ils entendent par :

- la durée d'implantation : soit la durée entre la première incision et la dernière suture ;
- le temps de la procédure : soit l'intervalle entre l'arrivée et le départ du patient du laboratoire d'électrophysiologie.

Le coût du DCI et les charges relatives aux honoraires de médecin n'ont pas été comptabilisés. Toutes les complications ayant eu lieu pendant l'implantation et le suivi ont été comptabilisées, qualifiées de mineures en cas de non-nécessité d'une nouvelle intervention et de majeures le cas échéant.

Tableau 10. Comparaison des coûts d'hospitalisation avant et après implantation (83).

	Groupe I	Groupe II	Groupe III
Durée d'implantation (en minute)	100 ± 25	86 ± 24	67 ± 21
Temps de la procédure (en minute)	157 ± 39	153 ± 34	117 ± 30
Temps en chambre de réveil (en minute)	92 ± 28	91 ± 31	0
Durée de séjour postimplantation (en jour)	3,3 ± 1,4	2,6 ± 1,1	1,9 ± 1,6
Charges/coûts de l'implantation (en \$, base 1996 ou 1997)	2354 ± 5 50	2796 ± 3 84	1451 ± 217

Les résultats présentés dans le *tableau 10* ci-dessus sont les suivants :

Si on ne constate pas de différence dans la durée d'implantation et le temps total de la procédure entre les groupes I (boîtier abdominal sous anesthésie générale) et II (boîtier pectoral sous anesthésie générale), celle du groupe III (boîtier pectoral sous sédation) est plus courte, les groupes I et II nécessitant un passage en salle de réveil (*post anesthesia care unit*). De même, la durée de séjour postopératoire est inférieure pour le groupe III ainsi que le recours aux analgésiques. Les complications ne sont pas significativement différentes entre les 3 groupes.

En conséquence, les coûts sont inférieurs pour le groupe III, et comparables dans les groupes I et II. Le détail des coûts pris en compte et l'année de base de calcul ne sont pas clairement précisés (charges liées au matériel, traitement, laboratoire d'électrophysiologie et séjour hospitalier). Cette étude tend à montrer que l'évolution du boîtier abdominal vers le boîtier pectoral n'a pas de conséquences très significatives sur les coûts. En revanche, la sédation et l'utilisation d'un boîtier actif entraînent une réduction de la durée d'implantation de 25 % et une baisse des coûts de 50 %.

On trouve donc des études montrant globalement une baisse de coûts due à des implantations en laboratoire d'électrophysiologie plutôt qu'en salle d'opération, permettant une sédation plutôt qu'une anesthésie générale.

Cependant, ces études, si elles tendent à mettre en lumière des éléments qui pourront être vecteurs d'une baisse des coûts de la stratégie DCI, ne peuvent être transposées de façon automatique en France. En effet, outre l'utilisation de tarifs dans la valorisation et les spécificités des systèmes de santé et de prise en charge des patients, les stratégies suivies en termes d'implantation de DCI ou de traitement antiarythmique

sont différentes, comme les filières et les protocoles de prise en charge. Ceci modifie la nature et la quantité de ressources consommées et par conséquent limite la transposition des résultats économiques, en valeur absolue tout au moins, d'un pays à l'autre et donc au cas français. De plus, concernant une baisse des coûts de l'implantation seule, il est nécessaire d'en relativiser le poids par rapport à l'ensemble des coûts de la stratégie DCI (des examens préimplantation au suivi post-implantation).

Sur ce thème des facteurs de baisse des coûts de la stratégie DCI, on peut rappeler l'étude de Valenti (72) citée précédemment. Ainsi, cette étude montrait que l'implantation d'un DCI permet une diminution des hospitalisations par rapport à la même population sous antiarythmique et réduit donc les coûts d'hospitalisation. Cependant, cette étude n'est pas non plus directement transposable au cas français.

VII.3. DCI et qualité de vie

La qualité de vie chez les patients implantés est un point majeur à prendre en compte dans la réflexion actuelle concernant l'extension potentielle des indications du DCI. En effet, il est démontré que le DCI améliore la durée de vie pour certains types de patients, tout en occasionnant un certain nombre d'effets indésirables plus ou moins importants ou handicapants. Or, l'objectif visé par le choix d'implanter un DCI ne doit pas se limiter à une meilleure amélioration de la survie par rapport aux autres thérapeutiques. Celui-ci doit viser également la réintégration de l'individu dans sa vie familiale, sociale et professionnelle (84). Ainsi, il faut rappeler que la stimulation antitachycardique du DCI permet d'interrompre les tachycardies avant même que celles-ci soient symptomatiques. Dans ce contexte, les patients ne reçoivent pas de chocs de défibrillation, ce qui permet de baisser le recours aux consultations et aux hospitalisations, améliorant ainsi leur qualité de vie.

VII.3.1. Méthodologie

Le concept de qualité de vie est sans aucun doute complexe, composé de facteurs interdépendants. Classiquement, la qualité de vie évalue trois composantes, physique, mentale et sociale. Ainsi, dans le cas du défibrillateur, l'acceptation du dispositif par le patient est influencée par un nombre important de facteurs tels que son histoire médicale ayant abouti à l'implantation, son environnement, sa vie sociale, la localisation du DCI, le nombre de chocs vécus notamment comme des chocs inappropriés ou au contraire la non-survenue de chocs depuis l'implantation, etc. Ainsi, la mesure de la qualité de vie doit s'attacher à évaluer la perception individuelle des patients (donc à évaluer des éléments subjectifs, complexes et de grande variabilité) tout en ayant l'objectif d'en dégager des résultats quantifiables et exploitables pour une population de patients.

Les méthodes de mesure utilisées traduisent bien cette complexité (85).

De multiples instruments de mesure de la qualité de vie sont utilisés aujourd'hui, cependant leur variété et l'impossibilité de les comparer rend difficile une synthèse de leurs résultats.

Dans le contexte des patients porteurs d'un DCI, l'analyse de la littérature permet de constater 2 limitations importantes (86) :

- pratiquement toutes les études consacrées à la qualité de vie utilisent des outils d'évaluation différents, et le plus souvent examinent une seule dimension ;
- il est très difficile d'apprécier la qualité de vie globale d'un patient, car les rares études explorant plusieurs dimensions (outils multidimensionnels) aboutissent à un score global qui n'est pas toujours pertinent pour exprimer la qualité de vie finale effective du patient.

Par ailleurs, dans cette évaluation de la qualité de vie, il est à noter l'absence d'études privilégiant l'approche individuelle des patients. Une tendance économique récente souligne cependant l'intérêt du questionnement des patients au niveau individuel, celui-ci pouvant parfois révéler des préférences de prise en charge différentes de celles retrouvées sur la base d'une évaluation en population générale.

VII.3.2. Résultats

En pratique, la plupart des études ayant porté sur la qualité de vie ont abouti à des résultats variables. Concernant par exemple le niveau d'anxiété des patients implantés, certaines études ont conclu à un niveau d'anxiété plus élevé que pour la population générale, alors que d'autres rapportent un niveau d'anxiété inférieur à celui des patients souffrant de maladie coronaire, ou équivalent à celui des patients réanimés après une mort subite mais non implantés (85).

Hermann C et al, retrouve également dans une étude un niveau d'anxiété inférieur pour les patients implantés par rapport aux patients souffrant de maladie coronaire non implantés (87), et il ressort de cette étude que le patient supporte d'autant mieux son DCI que celui-ci se déclenche peu.

De plus, l'origine de l'anxiété (présence du dispositif, expérience d'un choc, anticipation d'un choc éventuel, etc.) n'est pas bien établie.

Une étude a interrogé rétrospectivement les patients sur les chocs qu'ils avaient reçus de leur dispositif (88). 79 % ont perçu le choc de défibrillation comme sévère, 23 % déclaraient être terrifiés par l'idée de recevoir le choc, dont 5 % préféraient qu'on leur retire le DCI. Les auteurs concluaient néanmoins que pour la plupart des patients, l'implantation du DCI résultait en un inconfort modéré, et qu'ils le toléraient dans la mesure où ils l'associaient à leur survie.

Une enquête nationale a été réalisée aux Etats-Unis, interrogeant les soignants sur la qualité de vie de leur patients implantés (89). Les soignants estiment dans cette enquête que 38 % de leurs patients avaient une meilleure qualité de vie, 47 % une similaire, 15 % de moins bonne qualité. 10 à 20 % des patients leur semblaient éprouver de plus grandes difficultés émotionnelles et familiales. La tendance dépressive augmentait avec le nombre de chocs délivrés. Cependant, ces résultats sont à relativiser, l'appréciation de la qualité de vie par les soignants pouvant largement différer de celle des patients eux-mêmes.

VII.3.3. Discussion

Malgré les imperfections des outils et la difficulté à l'heure actuelle de tirer des conclusions claires des études publiées, il est important de poursuivre, en prenant en compte les imperfections des évaluations antérieures, les études sur ce point. Il paraît en effet indiscutable que, compte tenu du coût de la stratégie DCI par rapport aux

stratégies pharmacologiques, l'impact de l'implantation d'un DCI sur la qualité de vie des patients est un facteur important à considérer dans l'évaluation globale de ces dispositifs.

Il est vrai que dans le cadre de l'indication d'implantation d'un DCI, la communauté scientifique manque de consensus sur une méthode validée et appropriée d'évaluation de la qualité de vie, notamment quant à l'utilisation d'échelles spécifiques et/ou génériques. Les auteurs soulevant cette question préconisent en général une approche mixte (échelles spécifiques et génériques), afin de pouvoir évaluer au mieux le contexte clinique spécifique dans sa globalité (84,90). Une standardisation des outils est indispensable pour une comparaison entre échantillons de population (85).

VIII. SYNTHÈSE ET DISCUSSION

VIII.1. La réduction de la mortalité globale

Dans la prévention de la mort subite, la justification clinique et économique d'implantation d'un DCI ne s'évalue pas simplement par la capacité du dispositif à stopper une tachyarythmie ventriculaire potentiellement fatale, mais devrait s'évaluer surtout par la baisse de la mortalité globale en comparaison d'une alternative thérapeutique (le plus souvent, un traitement antiarythmique pharmacologique).

Méthodologiquement, l'intérêt du DCI sur la mort subite s'évalue à la fois en termes de réduction de mortalité rythmique et de réduction de mortalité globale, cette dernière s'appréciant à moyen-long terme (cf. III.2. Méthode d'évaluation clinique).

Ainsi, les études ayant démontré la supériorité du DCI à 2 ans en termes de mortalité globale expriment davantage l'efficacité du DCI dans la prévention de la mort subite (tachyarythmie ventriculaire potentiellement fatale). En revanche au-delà de 2 ans de suivi, les études sont moins significatives concernant le gain supplémentaire pour la stratégie DCI (cf. III.4.2. Analyse des résultats, résultats à long terme).

Si l'on reprend les différences de mortalité entre les deux stratégies DCI *versus* antiarythmique dans les études retenues lors du premier rapport (cf. *tableau 2*), on constate les résultats suivants : de 0,5 (67) à 3,7 (65) années de vie sauvées avec une moyenne de 1,79 années de vie sauvées et quatre résultats compris entre 1,7 et 2,2 années de vie sauvées. Or, déjà, à l'époque, Owens (67) considérait ces études trop optimistes quant à l'amélioration de la durée de vie des patients implantés et dans une étude de sensibilité montrait bien que le ratio coût-efficacité du DCI était justement largement lié à la variable : réduction de la mortalité globale.

Or dans les deux études achevées depuis 1997, AVID et CIDS, les gains en espérance de vie ont été revus à la baisse. Ainsi, dans AVID, sur 3 ans de recul, une différence d'espérance de vie de 0,24 an a été constatée, soit un ratio coût-efficacité de 114 917 \$ par année de vie sauvée. Dans l'étude économique de CIDS, sur une période de 6 ans, le gain en espérance de vie s'est limité à 0,23 en faveur de la stratégie DCI soit un ratio coût-efficacité d'environ 150 000 \$ par année de vie sauvée.

Cependant, l'hétérogénéité des populations incluses dans ces deux études tend à détériorer leur ratio coût-efficacité. Dans son rapport, le NICE évalue les bénéfices du DCI *versus* les traitements antiarythmiques entre 0,23 et 0,8 année de vie sauvée (78). Ainsi, même si le caractère coût-efficace des DCI dépend largement des groupes de patients concernés, les études économiques n'aboutissent pas toutes à des résultats identiques (78). Selon certains auteurs comme Obel, le DCI semble être une stratégie raisonnable en termes de ratio coût-efficacité pour des patients à haut risque (survivants de mort subite hors infarctus du myocarde aigu et fraction d'éjection basse), alors que le caractère coût-efficace est moins démontré pour des patients à risque moindre (patients avec fraction d'éjection normale, tachycardies ventriculaires non inductibles) (76). En revanche, dans une étude plus ancienne, Kupersmith (66) concluait qu'il était plus coût-efficace d'implanter une population avec une fraction d'éjection supérieure ou égale à 0,25 qu'une population avec une fraction d'éjection inférieure à 0,25. Enfin, dans son étude de 1997, Owens (67) montrait pour sa part que le ratio coût-efficacité variait peu selon qu'il s'agissait d'une population à haut risque de mort subite ou à risque moyen (cf partie Evaluation économique, I.3.1. Quelles populations implanter ?).

VIII.2. DCI *versus* antiarythmique : une comparaison « dépassée » ?

On se heurte dans l'évaluation de la stratégie DCI par rapport à la stratégie médicamenteuse à différents obstacles que nous avons déjà évoqués lors du premier rapport mais qui sont devenus encore plus importants aujourd'hui avec la reconnaissance claire d'indications validées pour le DCI rendant difficile la mise en œuvre d'études comparatives randomisées antiarythmique *versus* DCI. De même, l'évolution technique constante des dispositifs rend difficile et non éthique de conserver la même technologie dans des études de morbi-mortalité se poursuivant sur plusieurs années (91) alors même que l'évolution de la technologie DCI peut fortement influencer sur les résultats obtenus, tant sur les aspects cliniques qu'économiques.

C'est certainement pour l'ensemble de ces éléments que les études récemment publiées se concentrent sur l'évaluation économique de points spécifiques, en cherchant à valoriser le gain de coût apporté par telle ou telle évolution des dispositifs ou des modes d'implantation et différentes techniques. C'est le cas de la comparaison de la voie transthoracique à la voie veineuse déjà acquise lors du premier rapport ANAES (13), du rythme de remplacement et de la durée de vie des générateurs qui pourtant n'a pas fait l'objet d'une étude récente, de l'implantation dans un environnement électrophysiologique plutôt qu'en salle d'opération, etc.

Cependant, on peut regretter que les méthodologies en matière d'évaluation économique utilisées dans ces études partielles soient peu détaillées et semblent manquer de rigueur.

De façon générale, on ne peut qu'encourager la mise en place sur le plan national d'études économiques fondées sur une méthodologie rigoureuse, qui répondraient aux questions soulevées par la spécificité du contexte français.

ÉTAT DES LIEUX

I. STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Cette partie reprend partiellement l'étude réalisée pour le rapport 1996-97 mais qui n'avait pas été intégrée en raison du manque de fiabilité des données, complétée par quelques chiffres plus récents.

II. ÉTAT DES LIEUX NATIONAL ET INTERNATIONAL

Pour mesurer les conséquences économiques de la diffusion des DCI, il est nécessaire de faire un état des lieux du niveau d'utilisation du DCI en France ainsi qu'à l'étranger. Nous pouvons noter dès à présent le manque de précision et parfois la disparité des données disponibles.

II.1. État des lieux en France

L'implantation des DCI a débuté en France en 1982 à l'Hôpital Lariboisière, mais ce n'est qu'en 1988 que cette activité prend un réel essor (92).

Vingt-quatre centres hospitaliers publics pratiquaient en 1996 des implantations. Cependant, la répartition entre ces centres était inégale : 60% des implantations étaient réparties dans cinq centres (92). Le DCI est imputé au « budget prothèse » intégré au budget global des établissements (93). En outre, dans quelques rares centres privés, la pose se fait au cas par cas en accord avec les caisses (propos du Pr Jean-Claude Daubert recueillis par Sylvie Riou (94), dans la mesure où le DCI n'est pas pris en charge en 2000 par les organismes d'assurance maladie.

Tableau 11. Nombre de défibrillateurs implantés par an en France.

1991	1992	1994	1995	1998	1999	2000
123	180	200	260 à 300	600	850	1000

D'après Leenhardt 1993 (92), Riou 1996 (94), Lévy 1996 (62) pour les années 1991 à 1995 ; pour les années suivantes, les chiffres ont été communiqués par le groupe d'experts

II.2. Comparaison internationale

Les taux d'implantation par million d'habitants varient sensiblement d'un pays à l'autre, les États-Unis devançant largement les autres pays. On peut noter, selon les sources, qu'environ 75 % à 85 % des implantations sont effectuées aux États-Unis (95,96).

Tableau 12. Nombre de défibrillateurs implantés par an, par million d'habitants et par pays en 1999 (97,98).

États-Unis	185
Allemagne	67
Royaume-uni	17
Belgique	45
Autriche	51
Suède	27
Espagne	19
Grèce	18
Italie	25 à 32
France	12

Les chiffres obtenus récemment montrent une évolution toujours rapide du nombre de défibrillateurs implantés par an aux Etats-Unis et un décalage toujours important en France comparativement à l'ensemble des pays présentés ci-dessus. Depuis la publication des résultats de MADIT en décembre 95 puis de AVID, le volume d'implantation aux Etats-Unis a augmenté considérablement (99).

Le Royaume-Uni qui connaît aussi un taux d'implantation relativement bas préconise, par l'intermédiaire du rapport du NICE publié en 2000, une augmentation sensible de ce taux à 50 DCI implantés par million d'habitants (60).

La France apparaît donc clairement comme l'un des pays industrialisés ayant un des niveaux d'implantation les plus bas, voire le plus bas en Europe occidentale.

ANNEXE 1. ÉTUDES COMPARATIVES RANDOMISEES

Tableau 13. Etudes comparatives randomisées, Dutch Study (100).

Etude	Bras	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Critères de jugement principaux	Dates / Résultats	Commentaires
Dutch Study	DCI 1. Antiarythmique guidé	<ol style="list-style-type: none"> 1. Âge < 75 ans 2. Arrêt cardiaque secondaire à FV ou TV documentée (ECG) en l'absence d'utilisation de médicaments antiarythmiques 3. Arythmie en rapport avec un ancien IDM 4. Délai entre l'arythmie et l'IDM > 4 semaines 5. Début de l'arythmie < 3 semaines 6. Arythmie ventriculaire inductible par l'électrostimulation 7. Pouvant recevoir un antiarythmique <i>per-os</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Épisodes d'arythmie fréquente nécessitant une défibrillation pendant la période d'observation 2. Indication d'un traitement chirurgical ou de PTCA 3. Porteur d'un stimulateur unipolaire 4. Espérance de vie inférieure à un an 5. Maladies graves nécessitant une hospitalisation 	<p>Mortalité globale</p> <p>Modèles de Cox</p> <p>Kaplan-Meier</p> <p>Analyse en ITT</p>	<p>Avril 89 - avril 93</p> <p>Suivi moyen : 27 mois</p> <p>Groupe DCI (29 pts) : 4 décès (14%) d'origine cardiaque (2 précoces, 2 au cours du suivi)</p> <p>Groupe Conventionnel (31 pts) : 11 décès (35%)</p> <p>Classe I : 25 patients Amiodarone : 20 patients Sotalol : 5 patients</p> <p>Supériorité du DCI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mortalité globale (p = 0.02) 	<p>2 centres</p> <p>Nombre faible de patients/d'événements</p> <p>80 % des patients du groupe conventionnel ont un antiarythmique de classe I</p> <p>Patients sous bêtabloquant significativement plus nombreux dans le bras DCI</p>

Tableau 14. Etudes comparatives randomisées, AVID (18).

Etude	Bras	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Critères de jugement principaux Tests	Dates/ Résultats	Commentaires
AVID Antiarythmic <i>Versus</i> Implantable Defibrillator	1. DCI 2. Amiodarone ou sotalol	1. Antécédent d'arrêt cardiaque secondaire à une FV (hors IDM aigu), ou 2. TV soutenue syncopale, ou 3. TV soutenue avec symptômes ou PA < 80 mmHg et FEVG < 40%	1. TV ou FV transitoire ou corrigible 2. Candidat à un pontage ou une angioplastie et FEVG > 40% 3. Thoracotomie impossible 4. Contre-indications à l'amiodarone 5. Arythmie supra- ventriculaire nécessitant un antiarythmique de classe I ou III	Mortalité globale Modèles de Cox Log rank test Analyse en ITT	Juin 93 - mars 97 Suivi moyen : 18,2 ± 12,2 mois Groupe DCI (507 pts): 80 décès (16%), dont 24 (4,7%) d'origine arythmique Groupe Conventionnel (509 pts): 122 décès (24%), dont 55 (10.8%) d'origine arythmique Supériorité du DCI : ▪ mortalité globale (p < 0,02) et mortalité arythmique (p < 0.0001) ▪ à 3 ans, gain de survie de 2.7 mois	Arrêt prématuré de l'étude pour supériorité du DCI (analyse intermédiaire programmée) A 2 ans, 20 % des patients recevaient également le traitement complémentaire Patients sous bêtabloquant significativement plus nombreux dans le bras DCI Autres critères étudiés : Economie, Qualité de vie Présence d'un registre d'éligibilité

Tableau 15. Etudes comparatives randomisées, CIDS (22,23).

Etude	Bras	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Critères de jugement principaux Tests	Dates/ résultats	Commentaires
CIDS Canadian Implantable Defibrillator Study	1. DCI 2. Amiodarone	1. FV documentée 2. Antécédent d'arrêt cardiaque récupéré 3. TV syncopale documentée 4. TV soutenue, présyncopale ou angineuse (FC > 150), et FEVG < 35 % 5. Syncope + TV spontanée > 10'' ou TV monomorphe, soutenue inductible	1. IDM aigu 2. Contre-indication à l'amiodarone 3. Syndrome du QT long 4. Espérance de vie inférieure à un an	Mortalité globale Modèles de Cox Mantel-Haenszel Kaplan-Meier Analyse en ITT	Octobre 90 – janvier 97 Suivi moyen : 36 mois Groupe DCI (328 pts): 83 décès (8,3 % par an), dont 30 (3 % par an) d'origine arythmique Groupe Conventionnel (331 pts): 98 décès (10,2 % par an), dont 43 (4,5 % par an) d'origine arythmique A 5 ans, supériorité NS du DCI ▪ mortalité globale (p < 0,142) ▪ mortalité arythmique (p < 0,094) Supériorité rétrospective du DCI après stratification sur FEVG < 35 % + classe NYHA (III ou IV) + âge (> 70 ans) pour le quartile de plus haut risque (50 % de réduction de risque relatif, 21 à 68 %, IC ^{95%})	Nombre de centres : 24 Canada, US et Australie Stratification par : FEVG < ou > 0,35 A 5 ans, 28 % des patients DCI recevaient également de l'amiodarone, 22 % des patients amiodarone avaient un DCI Patients sous bêtabloquant quatre fois plus nombreux dans le bras DCI que dans le bras amiodarone Autres critères étudiés : Economie, Qualité de vie

Tableau 16. Etudes comparatives randomisées, CASH (24).

Etude	Bras	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Critères de jugement principaux Tests	Dates / Résultats	Commentaires
CASH Cardiac Arrest Study Hamburg	1. DCI 2. Amiodarone, ou metoprolol, ou propafenone	1. Arrêt cardiaque secondaire à une FV ou une TV documentée par un ECG hors contexte aigu d'infarctus du myocarde 2. Délai entre l'arrêt cardiaque et l'inclusion inférieur à 3 mois	1. IDM aigu 2. Indication de chirurgie cardiaque	Mortalité globale Modèles de Cox Kaplan-Meier	Mars 87 – mars 98 Suivi moyen : 57 ± 34 mois Groupe DCI (99 pts): 36 décès (36,4%), dont 13 (13,0%) de mort subite Groupe Conventionnel (189 pts : 92 amiodarone, 97 metoprolol): 84 décès (44,4%), dont 61 (33%) de mort subite Supériorité du DCI : NS sur mortalité globale (p<0,081) Significative sur mort subite (OR = 0,423, p < 0,005)	Nombre de centres : 10 Hypothèse statistique initiale unilatérale (DCI supérieur) Arrêt du bras propafenone en 1992, après 11 mois de suivi, pour surmortalité (p = 0,01) Recrutement très long : de 1987 à 1996 Absence de registre d'éligibilité

Tableau 17. Etudes comparatives randomisées, MADIT (25,101).

Etude	Bras	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Critères de jugement principaux Tests	Dates/ Résultats	Commentaires
MADIT Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial	1. DCI 2. Conventionnel (Amiodarone 80 %)	1. Antécédent d'IDM 2. TV non soutenue documentée 3. FEVG < 35% 4. Exploration électrophysiologique : FV ou TV inductible et non supprimée par la procaïnamide ou autres médicaments de la classe Ia	1. Antécédent d'arrêt cardiaque 2. Infarctus du myocarde aigu 3. NYHA IV 4. Indication de revascularisation coronarienne 5. Espérance de vie limitée du fait de comorbidités	Mortalité globale Log rank test Kaplan-Meier Modèle de Cox	Décembre 90 – mars 96 Suivi moyen : 27 mois (1 - 61) Groupe DCI (95 pts) : 15 décès (15,8 %), dont 3 (3,2 %) d'origine arythmique Groupe Conventionnel (101 pts): 39 décès (38,6 %), dont 13 (12,9 %) d'origine arythmique Supériorité du DCI : ▪ mortalité globale : réduction du risque relatif de 54 % (p < 0,009)	50 % des DCI implantés par voie transthoracique Patients sous bêtabloquant quatre fois plus nombreux dans le bras DCI que dans le bras amiodarone L'inclusion de patients résistants à la procaïnamide entraîne un biais en faveur du DCI Interprétation des résultats limitée à la population de l'étude très sélective Absence de registre d'éligibilité

Tableau 18. Etudes comparatives randomisées, CABG-Patch (28,31).

Etude	Bras	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Critères de jugement principaux Tests	Dates/ Résultats	Commentaires
CABG-Patch Coronary Artery Bypass Graft Patch	1. DCI 2. Placebo	1. Pontage coronarien 2. FEVG < 36% 3. Anomalies à l'ECG à haute amplification	1. Antécédent de TV soutenue ou FV ou arrêt cardiaque 2. Créatininémie > 265 µmol/ml 3. Diabète sucré compliqué ou mal équilibré 4. Pace-maker unipolaire 5. ATCD de chirurgie valvulaire aortique ou mitrale 6. Chirurgie cérébro-vasculaire concomitante 7. Thrombolyse < 2 jours 8. Chirurgie ablativie ou anévrismectomie ventriculaire concomitantes 9. Espérance de vie < 2 ans	Mortalité globale Log rank test Kaplan-Meier Modèle de Cox 4 analyses intermédiaires programmées et réalisées	Décembre 90 – mars 96 Suivi moyen : 32 ± 16 mois Groupe DCI (446 pts): 101 décès (22,6 %), dont 15 (3,3 %) d'origine arythmique Groupe Conventionnel (454 pts) : 95 décès (20,9 %), dont 28 (6,3 %) d'origine arythmique Supériorité NS du groupe contrôle : ▪ mortalité globale : odd-ratio = 1,07 (p < 0,64) Supériorité NS du groupe DCI : ▪ mortalité antiarythmique : réduction du risque relatif de 45 % (p < 0,057)	Pas de critère d'inclusion portant sur une tachyarythmie avérée Randomisation biaisée, le chirurgien ayant la possibilité de ne pas implanter le DCI s'il le pense préjudiciable pour le patient

Tableau 19. Etudes comparatives randomisées, MUSTT (33).

Etude	Bras	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Critères de jugement principaux	Dates/ Résultats	Commentaires
MUSTT Multicenter Unsustained Tachycardia Trial	1. Placebo 2. Bras « intervention » antiarythmique de classe I, amiodarone ou sotalol ou DCI (Choix guidé par l'exploration électrophysiologique : DCI implanté si TV non réductible aux antiarythmiques)	1. Maladie coronaire 2. FEVG < 40% 3. TV non soutenue, asymptomatique	1. TV non inductible à l'exploration électrophysiologique 2. Traitement antiarythmique 3. Déséquilibre hydroélectrolytique 4. Indication de revascularisation coronarienne 5. Espérance de vie < 2 ans	Décès d'origine arythmique ou arrêt cardiaque Kaplan-Meier Modèle de Cox	1989 – 1998 Suivi moyen : 39 mois 1 Groupe Placebo (353 pts): 158 décès (44,8 %), 2a Groupe DCI (161 pts) : 35 décès (21,7 %), 2b Groupe Conventionnel (158 pts): 97 décès (61,4 %), Supériorité du DCI : A cinq ans, <ul style="list-style-type: none"> ▪ taux d'incidence du critère principal : 25 % bras intervention vs 32 % bras placebo (RR 0,73, p = 0,04) ▪ mortalité globale = 42 % bras intervention vs 48 %, bras placebo (RR, 0,80, p = 0,06) 	85 centres, USA, Canada L'objectif principal de cet essai n'est pas de tester l'efficacité du DCI 58 % des patients dans le bras intervention traités pharmacologiquement étaient sous antiarythmique de classe I Les patients ne présentant pas de tachyarythmies induites étaient suivis dans un registre 29 % des patients dans le bras intervention ont reçu un bêtabloquant, la répartition entre sous- groupe DCI et sous-groupe pharmacologique n'est pas précisée

ANNEXE 2. RECOMMANDATIONS ETRANGERES

Indications US du défibrillateur cardiovertre implantable

La classification ACC/AHA distingue trois niveaux de preuves dans la littérature analysée :

Niveau de preuve A : plusieurs études cliniques randomisées, avec des effectifs de patients importants.

Niveau de preuve B : nombre d'études comparativement limité, ou nombre de patients plus petit, ou bien études non randomisées ou registres d'observations de qualité et de design validé.

Niveau de preuve C : lorsque le consensus est déterminant dans l'opinion des experts.

Les recommandations finales sont exprimées selon le format standard de l'ACC/AHA :
Classe I, preuve et/ou accord général qu'une procédure ou un traitement est bénéfique, utile et efficace

Classe II, preuve discutée, ou divergence d'opinion sur le bénéfice, l'utilité et l'efficacité d'une procédure ou d'un traitement

IIa : en faveur de l'utilité/efficacité

IIb : = id. IIa avec un niveau de preuve faible

Classe III : preuve et/ou accord général qu'une procédure ou un traitement n'est pas bénéfique, utile ou efficace, voire est dangereux

Recommandations (USA) - avril 1998 (55)

Les recommandations décrites ci-dessous proviennent de leur traduction littérale

— *Indications*

Classe I

1. Arrêt cardiaque par FV ou TV, d'étiologie non transitoire ou réversible (niveau de preuve A).
2. TV spontanée soutenue (niveau de preuve B).
3. Syncope de cause inconnue, avec une FV ou une TV soutenue déclenchée à l'exploration électrophysiologique, résistante aux antiarythmiques, ou lorsque ceux-ci sont non tolérés ou déconseillés (niveau de preuve B).
4. TV non soutenue avec antécédent d'IDM, insuffisance coronaire et dysfonction du ventricule gauche, et FV déclenchable ou TV soutenue à l'exploration électrophysiologique non suppressible par les antiarythmiques de classe I (niveau de preuve B).

Classe IIa

Aucune.

Classe IIb

1. Arrêt cardiaque présumé provenir d'une FV sans exploration électrophysiologique de confirmation, car médicalement préjudiciable (niveau de preuve C).
2. Symptômes sévères provenant d'une TV soutenue chez un patient en attente d'une transplantation cardiaque (niveau de preuve C).
3. Pathologie familiale ou génétique comportant un risque élevé de mort subite par tachyrythmie ventriculaire, comme le syndrome du QT long ou la cardiomyopathie hypertrophique (niveau de preuve B).
4. TV non soutenue avec antécédent d'IDM, insuffisance coronaire et dysfonction du ventricule gauche, et TV soutenue déclenchable ou FV à l'exploration électrophysiologique (niveau de preuve B).
5. Syncopes récurrentes d'étiologie non déterminée en présence d'une dysfonction ventriculaire, et arythmie ventriculaire à l'exploration électrophysiologique lorsque les autres causes de syncope ont été exclues (niveau de preuve C).

Classe III (contre-indications)

1. Syncope d'étiologie indéterminée chez un patient ne présentant pas d'arythmies ventriculaires malignes déclenchables (niveau de preuve C).
2. TV ou FV subintrantes (niveau de preuve C).
3. TV ou FV provenant d'arythmies curables par chirurgie ou ablation par cathéter, (exemple, arythmie auriculaire associée à un syndrome de WPW, TV infundibulaire, tachycardie ventriculaire gauche idiopathique, ou TV fasciculaire (niveau de preuve C).
4. TV ou FV provenant d'une cause transitoire ou réversible (IDM aigu, déséquilibre hydroélectrolytique, intoxication médicamenteuse, traumatisme) (niveau de preuve C).
5. Maladie psychiatrique significative, susceptible d'être aggravée par l'implantation d'un DCI ou de gêner le suivi systématique (niveau de preuve C).
6. Maladies terminales avec une espérance de vie de moins de 6 mois (niveau de preuve C).
7. Patients insuffisants coronariens avec une dysfonction ventriculaire gauche et un QRS allongé en l'absence de TV spontanée, soutenue ou non, ou déclenchable en attente de pontage aorto-coronarien (niveau de preuve B).
8. Patients insuffisants cardiaques classe IV de la NYHA, réfractaires au traitement, non candidats à la transplantation (niveau de preuve C).

Indications du NICE du défibrillateur implantable

Recommandations (UK) - septembre 2000 (60)

Les recommandations décrites ci-dessous proviennent de leur traduction littérale.

— *Indications*

L'implantation d'un DCI devrait être normalement considérée pour les catégories suivantes.

« Prévention secondaire » pour les patients qui présentent, en l'absence de cause traitable :

1. Un arrêt cardiaque provenant soit d'une TV soit d'une FV
2. Une TV spontanée soutenue cause de syncope ou de retentissement hémodynamique majeur
3. Une TV spontanée soutenue sans syncope/arrêt cardiaque et qui ont associé une diminution de la FEVG (moins de 35 %), mais qui n'ont pas une classification de l'insuffisance cardiaque NYHA supérieure à 3.

« Prévention primaire »

1. Dans un contexte d'antécédent d'infarctus du myocarde, avec tous les points suivants :
 - une TV déclenchable à l'examen électrophysiologique ;
 - une FEVG inférieure à 35 %, et classification de l'insuffisance cardiaque NYHA non supérieure à 3.
2. Une pathologie cardiaque familiale avec un risque élevé de mort subite, incluant le syndrome du QT long, la cardiomyopathie hypertrophique, le syndrome de Brugada, la dysplasie arythmogène du ventricule droit et postchirurgie pour tétralogie de Fallot.

Normalement l'implantation de DCI ne devrait pas être utilisée pour les patients des catégories suivantes :

1. TV spontanée soutenue bien tolérée, avec une fonction cardiaque préservée (FEVG > 35 %).
2. Syncope de cause inconnue (sans antécédent d'IDM), avec une TV déclenchable à l'exploration électrophysiologique et une fonction cardiaque préservée (FEVG > 35 %).
3. Syncope de cause inconnue, avec une TV ou FV déclenchable à l'exploration électrophysiologique et mal supportée hémodynamiquement, et une fonction cardiaque diminuée (FEVG < 35 %).

Pour ces premières recommandations concernant le DCI, le NICE précise qu'il considère le niveau de preuve insuffisant pour recommander son implantation chez les patients présentant une syncope d'origine inconnue, avec une TV soutenue mal supportée sur le plan hémodynamique ou une FV déclenchable par l'examen électrophysiologique et une fonction cardiaque altérée (FEVG < 35 %).

ANNEXE 3. GRILLE DE SELECTION DES ARTICLES ECONOMIQUES

I. PERSPECTIVE ADOPTEE

Le point de vue à partir duquel l'évaluation est menée est-il précisé ?

oui non

II. CARACTERE COMPARATIF DE L'EVALUATION

L'évaluation est-elle comparative (DCI *versus* antiarythmique) ?

oui non

Les critères d'exclusion et d'inclusion des patients dans les cohortes sont-ils explicités ?

oui non

III. LOGIQUE DU MODELE (lorsque l'évaluation se fonde sur une simulation)

Le modèle intègre-t-il l'ensemble des coûts ?

oui non

IV. QUANTIFICATION DES COUTS

Les sources des données (cliniques et économiques) intégrées dans l'évaluation sont-elles précisées ?

oui non

ANNEXE 4. GRILLE DE LECTURE DES ARTICLES ECONOMIQUES

I - LE CADRE DE L'ÉVALUATION

1) QUELLE PERSPECTIVE L'ETUDE ADOPTE-T-ELLE ?

	OUI	NON
• La société	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'assurance maladie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les assurances complémentaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Un établissement de soins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2) QUELLE EST LA NATURE DE LA COMPARAISON ?

	OUI	NON
• Deux stratégies de traitement différentes (DCI <i>versus</i> médicament)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II - QUANTIFICATION/MESURE DES COÛTS : QUELS SONT LES COÛTS RETENUS ?

3) COÛTS DIRECTS MEDICAUX DE LA STRATEGIE DCI

	OUI	NON	Si oui, mode de valorisation		
			Coût réel	Coût standard	Coût nominal
• Coûts					
- du défibrillateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- du remplacement du DCI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- des stratégies médicamenteuses associées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- de l'hospitalisation :					
• pour implantation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• pour le suivi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• pour complication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• pour remplacement du DCI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- des examens pré et postimplantation :					
• électrocardiogramme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

• échocardiogramme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• holter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• radiographie des poumons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• explorations électrophysiologiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• épreuves d'effort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• cathétérisme cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• angioscintigraphie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- des effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- du suivi en ambulatoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4) COÛTS DIRECTS MEDICAUX DE LA STRATEGIE MEDICAMENTEUSE

	OUI	NON	Si oui, mode de valorisation		
			Coût réel	Coût standard	Coût nominal
• Coûts					
- des antiarythmiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- de l'hospitalisation :					
• pour le suivi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• pour complication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- des examens pré et post-traitement :					
• électrocardiogramme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• échocardiogramme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• holter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• radiographie des poumons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• explorations électrophysiologiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• épreuves d'effort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• cathétérisme cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• angioscintigraphie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• test de contrôle de toxicité de l'amiodarone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- des effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- du suivi en ambulatoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- du DCI en dernier ressort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- de la chirurgie en dernier ressort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5) COUTS INDIRECTS

	OUI	NON	Si oui, mode de valorisation
			Coût des pertes de production*
• Coûts indirects pour le patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Durée moyenne de l'arrêt de travail lié au suivi multipliée par un taux de salaire moyen horaire ou journalier

4) COUTS INTANGIBLES

	OUI	NON
• Coût de l'anxiété	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

III - ÉVALUATION COMPARATIVE

	OUI	NON
1) MINIMISATION DES COUTS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) ETUDE COUT-EFFICACITE		
<i>Critères d'efficacité : années de vie sauvée</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) ETUDE COUT-UTILITE <i>QALY</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IV - LA PRISE EN COMPTE DU TEMPS

	OUI	NON
1) ACTUALISATION DES COUTS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) ACTUALISATION DES BENEFICES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANNEXE 5. ÉTUDES ECONOMIQUES SELECTIONNEES

Tableau 20. Etats-Unis. Analysis of the cost effectiveness of the implantable defibrillator, Kuppermann, 1990 (63).

Perspective	Medicare
Type d'évaluation	Étude coût-efficacité. Étude rétrospective. Critère d'efficacité : l'année de vie sauvée.
Stratégies valorisées	DCI <i>versus</i> antiarythmique.
Caractéristiques des cohortes et/ou critères d'exclusion et d'inclusion des patients	Critères d'inclusion correspondant aux recommandations de la FDA en 1985 : - au moins un épisode d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire non associé à un infarctus du myocarde ; - induction de tachyarythmies ventriculaires, tachyarythmies réfractaires aux antiarythmiques.
Mode d'implantation	Voie transthoracique.
Durée de fonctionnement	2 ans.
Mode de valorisation des coûts	Coûts standards hospitaliers calculés à partir de banques de données de Medicare (utilisation de combinaisons de DRG).
Résultats	<p>Efficacité marginale de la stratégie DCI : 1,9 année de vie sauvée.</p> <p>Stratégie DCI : 17 100 \$ par année de vie sauvée (base 1984) (14 800 \$ → 29 600 \$ dans l'analyse de sensibilité).</p> <p>Le modèle suggère que cette estimation peut être ramenée à 7 400 \$ par année de vie sauvée grâce à l'augmentation de la durée de fonctionnement des DCI à 5 ans et à un mode d'implantation par voie veineuse (permettant une réduction des coûts d'hospitalisation).</p> <p>Les auteurs comparent ces résultats avec les coûts par année de vie sauvée d'autres programmes et concluent au caractère coût-efficace de l'implantation des DCI pour la population étudiée.</p>

Tableau 20. Etats-Unis. Analysis of the cost effectiveness of the implantable defibrillator, Kuppermann, 1990 (63).

Méthodologie	Modèle de Markov. Taux d'actualisation des coûts et des bénéfices : 5%. Données économiques issues des banques de données de Medicare (1984). Données cliniques issues de la littérature publiée. Analyse de sensibilité.
Remarques	Le modèle n'est pas détaillé. Difficulté dans l'estimation de la mortalité dans le groupe antiarythmique car les résultats des études publiées sont disparates. Les auteurs reconnaissent que le manque de données cliniques convergentes et le recours à des opinions d'experts constituent une limite importante à leur modèle. La mortalité autre que la mort subite est identique dans les deux populations. L'âge des patients n'est pas précisé. Les critères d'inclusion tendent à être défavorables au groupe antiarythmique puisqu'il s'agit d'une population qui ne répond pas à cette stratégie. Cependant, les auteurs précisent que dans l'analyse de coût, les données disponibles ne permettaient pas de distinguer cette population. Le prix du DCI n'est pas précisé (inclus dans l'hospitalisation). La comparaison des résultats avec d'autres ratios "coût par année de vie sauvée" est critiquable : les auteurs ont actualisé une "league table"* présentée par Drummond (102), "league table" comportant des coûts par QALY** alors que la qualité de vie n'a pas été prise en compte dans le cas présent. Incertitude sur la prise en compte de tests électrophysiologiques.

* Procédure qui permet de classer différents programmes par rendement décroissant en analysant des listes comparatives de rendements en années de vie sauvée ("cost-effectiveness league table") ou encore des listes de rendements en années de vie pondérées par un indicateur de qualité de vie ("cost-utility league table"). Pour une population donnée, l'optimum collectif sous contrainte de ressources serait donc obtenu en classant les différents programmes de soins par rendement décroissant. Certains biais méthodologiques directement liés aux grilles d'équivalence d'état de santé, à la méthode d'enquête utilisée ou à la mesure des coûts, incitent à une certaine prudence quant à leur utilisation.

** Quality Adjusted Life Year. Le QALY est un indicateur d'efficacité pondéré par une appréciation de la qualité de vie.

Tableau 21. Etats-Unis. Cost effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator : effect of improved battery life and comparison with amiodarone therapy, Larsen, 1992 (64).

Perspective	New England Medical Center
Type d'évaluation	Étude coût-efficacité. Étude rétrospective. Critère d'efficacité : l'année de vie sauvée.
Stratégies valorisées	DCI <i>versus</i> amiodarone <i>versus</i> antiarythmique conventionnel (non précisé)
Caractéristiques des cohortes et/ou Critères d'exclusion et d'inclusion des patients	Critères d'inclusion : - tachycardies ventriculaires soutenues récurrentes ou fibrillations ventriculaires réfractaires à un traitement conventionnel. - évaluation effectuée pour des patients âgés de 55 ans.
Mode d'implantation	Voie transthoracique.
Durée de fonctionnement	2 ans.
Mode de valorisation des coûts	Coûts standards hospitaliers. Données du New England Medical Center.
Résultats	<p>Pour un patient de 55 ans, les résultats sont les suivants : Efficacité de la stratégie DCI (par rapport à l'amiodarone) : 2,2 années de vie sauvée. Efficacité de la stratégie amiodarone (par rapport au traitement conventionnel) : 1,3 année de vie sauvée.</p> <p>Stratégie :</p> <ul style="list-style-type: none">- DCI : 29 200 \$ par année de vie sauvée (par rapport à l'amiodarone, base 1989).- amiodarone : 6 600 \$ par année de vie sauvée (par rapport au traitement conventionnel, base 1989). <p>L'âge du patient (de 45 à 65 ans) a peu d'influence sur les résultats.</p> <p>L'analyse de sensibilité montre que l'augmentation de la durée de vie du générateur améliore sensiblement le ratio (pour une durée estimée à 5 ans : baisse du coût de 40 %). La qualité de vie est aussi un facteur important de variation des résultats.</p> <p>Les résultats obtenus sont comparables à d'autres stratégies communément admises.</p>

Tableau 21. Etats-Unis. Cost effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator : effect of improved battery life and comparison with amiodarone therapy, Larsen, 1992 (64).

Méthodologie	<p>Modèle de Markov.</p> <p>Espérance de vie calculée à partir de la méthode "Declining Exponential Approximation of Life Expectancy", DEALE*. Taux d'actualisation des coûts et des bénéfices : 5%.</p> <p>Informations cliniques issues de la littérature publiée. Lorsque données indisponibles, recours à des experts.</p> <p>La qualité de vie est considérée comme identique dans les différentes stratégies, mais les auteurs déduisent de la durée de vie totale pour certains évènements une à deux semaines de vie (morbidité associée à la chirurgie, effets secondaires, hospitalisations répétées, etc.). Ainsi, les auteurs présentent leurs résultats sous forme de QALY.</p> <p>Analyse de sensibilité.</p>
Remarques	<p>Les coûts ont été établis sur un petit nombre de patients (21 implantés et 43 sous traitement à l'amiodarone).</p> <p>Les auteurs, au vu de la littérature publiée, considèrent que la mortalité autre que la mort subite d'origine cardiaque est plus élevée dans les groupes amiodarone et traitement conventionnel que dans le groupe implanté.</p> <p>L'indicateur retenu n'est, en réalité, pas un QALY.</p> <p>Comparaison sommaire avec d'autres stratégies.</p>

* Méthode de calcul de l'espérance de vie permettant de prendre en compte l'efficacité du traitement en cause (103).

Tableau 22. Grande-Bretagne. Cost effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator : a preliminary analysis, O'Brien, 1992 (65).

Perspective	NHS (National Health Service).
Type d'évaluation	Étude coût-efficacité. Étude rétrospective. Critère d'efficacité : l'année de vie sauvée.
Stratégies valorisées	DCI <i>versus</i> amiodarone.
Caractéristiques des cohortes et/ou Critères d'exclusion et d'inclusion des patients	Groupe DCI : <ul style="list-style-type: none">- moyenne d'âge : 58 ans, 80% d'hommes, 96% sujets à des tachycardies ventriculaires soutenues ou des fibrillations ventriculaires, 80% ont eu au moins un arrêt cardiaque, 96% ne répondent pas à un traitement antiarythmique conventionnel (104),- groupe amiodarone,- moyenne d'âge : 61 ans, 80% d'hommes, sujets à des tachycardies ventriculaires soutenues documentées ou des arrêts cardiaques, ne répondent pas à un traitement antiarythmique conventionnel (105).
Mode d'implantation	Voie transthoracique
Durée de fonctionnement	4 ans.
Mode de valorisation des coûts	Données nationales (coûts hospitaliers et ambulatoires) et rapport sur les coûts en chirurgie cardiaque.
Résultats	Efficacité de la stratégie DCI : <ul style="list-style-type: none">- 1,7 année de vie sauvée lorsque le taux de mortalité autre que la mort subite est identique dans les deux groupes (taux de mortalité ajusté) ;- 3,7 années de vie sauvée lorsque le taux de mortalité autre que la mort subite est supérieur dans le groupe amiodarone. <p>Stratégie DCI : 15 400 £ (base 1990 *) par année de vie sauvée avec un taux de mortalité ajusté, et 8 200 £ avec un taux de mortalité différencié.</p> <p>Les auteurs concluent au fait que le ratio coût-efficacité du DCI est similaire à d'autres interventions pratiquées dans le cadre du NHS. Les résultats sont peu sensibles à une baisse de prix du DCI de 20 %. En revanche, l'augmentation de la durée de vie du générateur de 4 à 6 ans permet une nette amélioration des ratios en faveur du défibrillateur.</p>

Tableau 22. Grande-Bretagne. Cost effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator : a preliminary analysis, O'Brien, 1992 (65).

Méthodologie	Modèle sur 20 ans. Espérance de vie calculée à partir de la méthode DEALE. Taux d'actualisation des coûts et des bénéfices : 6%. Protocole des stratégies définies par des experts. Données cliniques issues de la littérature publiée (104,105). Analyse de sensibilité.
Remarques	Le modèle n'est pas détaillé. Les auteurs reconnaissent qu'il est difficile de s'assurer de la validité de leurs données. Les épisodes d'arythmie sous amiodarone et certains effets secondaires liés aux deux stratégies ne sont pas valorisés : - Groupe DCI : infections, chocs inutiles ; - Groupe amiodarone : répétition d'arythmies, intolérance au traitement. Par ailleurs, exception faite des explorations électrophysiologiques, les examens effectués ne sont pas explicités, mais semblent intégrés dans les coûts hospitaliers ou ambulatoires. L'année de référence de calcul des coûts est mal définie.

* - Année supposée de recueil des coûts

Tableau 23. Etats-Unis. Evaluating and improving the cost effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator, Kupersmith, 1995 (66).

Perspective	Medicare.		
Type d'évaluation	Étude coût-efficacité. Étude rétrospective. Critère d'efficacité : l'année de vie sauvée.		
Stratégies valorisées	DCI <i>versus</i> antiarythmique (dont l'amiodarone).		
Caractéristiques des cohortes et/ou Critères d'exclusion et d'inclusion des patients	Caractéristiques des cohortes (106): - au moins un épisode d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire ou cas de tachycardies ventriculaires soutenues récurrentes non associés à un infarctus du myocarde ; - tachyarythmies réfractaires aux antiarythmiques ou intolérance ; - moyenne d'âge : 56,5 ans.		
Mode d'implantation	Voie transthoracique principalement et veineuse (taux de complication, nombre de ré-hospitalisation, etc. identiques quel que soit le mode d'implantation).		
Durée de fonctionnement	4 ans.		
Mode de valorisation des coûts	Sur la base de tarifs de Medicare.		
Résultats	Efficacité de la stratégie DCI : 1,72 année de vie sauvée. Stratégie (voie transthoracique) DCI : 31 100 \$ par année de vie sauvée (base 1993) Autres résultats (analyse de sensibilité et étude de coût complémentaire) :		
	DCI <i>versus</i> antiarythmique	<u>Voie transthoracique</u>	<u>Voie veineuse</u>
	Modèle de base	31 100 \$	25 700 \$
	Sans EP	18 100 \$	14 200 \$
	Fraction d'éjection < 0,25	44 000 \$ (pour 1,35 année)	33 700 \$
	Fraction d'éjection ≥ 0,25	27 200 \$ (pour 1,81 année)	22 400 \$

Tableau 23. Etats-Unis. Evaluating and improving the cost effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator, Kupersmith, 1995 (66).

	<p>Les résultats sont peu sensibles au type d'antiarythmique prescrit. Il en est de même pour les variations de la mortalité périopératoire et surtout de l'hypothèse suivante : le 1^{er} choc signifie la mort pour le groupe non implanté. Les résultats deviennent très défavorables pour le défibrillateur lorsque le 1^{er} choc signifie la mort dans moins de 38 % des cas.</p> <p>Ce sont donc les modifications de la fraction d'éjection, des explorations électrophysiologiques et du mode d'implantation qui ont le plus d'influence sur les résultats.</p> <p>Les auteurs concluent au fait que le ratio coût-efficacité du DCI est similaire à d'autres interventions communément admises.</p>
Méthodologie	<p>Modèle de Markov sur 6 ans. Taux d'actualisation des coûts et des bénéfices : 5%.</p> <p>Données cliniques sur groupe DCI issues de la littérature publiée et courbe de survie déterminée par la méthode Kaplan-Meier.</p> <p>Protocole des stratégies défini par des experts et à partir de la littérature.</p> <p>Hypothèse posée : date du 1^{er} choc reçu par les patients implantés = date de la mort pour les patients non implantés.</p> <p>Analyse de sensibilité.</p>
Remarques	<p>Le modèle n'est pas détaillé.</p> <p>La durée de l'hospitalisation initiale pour le groupe « voie veineuse » n'est fondée que sur 20 patients dont la moyenne d'âge (65,9 ans) diffère du groupe « voie transthoracique » (56,5 ans). Quant aux autres données cliniques, elles sont considérées comme équivalentes dans les 2 groupes, hypothèse contestable selon les auteurs.</p> <p>La courbe théorique de survie des patients non implanté repose sur une hypothèse discutable : le 1^{er} choc avec DCI = la mort sans DCI. La mortalité autre que la mort subite est identique dans les deux populations.</p> <p>Le type d'antiarythmique a peu d'importance puisque tout repose sur l'hypothèse : le 1^{er} choc = la mort pour les patients non implantés.</p> <p>Comparaison sommaire avec d'autres stratégies.</p>

EP : Explorations Électrophysiologiques

Tableau 24. Pays-Bas. Cost effectiveness of implantable defibrillator as first choice therapy strategy in postinfarct sudden death survivors a randomized study, Wever 1996 (68), Hauer 1996 (70).

Perspective	Assurance maladie
Type d'évaluation	Étude de coûts. Étude prospective.
Stratégies valorisées	DCI en première intention <i>versus</i> antiarythmique avec explorations électrophysiologiques. Groupe antiarythmique divisé en trois sous-groupes : antiarythmique, antiarythmique plus chirurgie cardiaque et antiarythmique plus DCI. Dans le groupe antiarythmique, les patients évoluaient vers la chirurgie cardiaque et/ou le DCI si nécessaire.
Caractéristiques des cohortes et/ou Critères d'exclusion et d'inclusion des patients	Moyenne de la fraction d'éjection : 0,30. Critères d'inclusion : au moins un arrêt cardiaque consécutif à une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie. Induction de tachycardies ventriculaires. Critères d'exclusion : plus de 75 ans ; espérance de vie inférieure à 1 an (cause autre que le rythme) ; autre maladie grave nécessitant des hospitalisations et/ou des interventions ; porteur d'un stimulateur unipolaire.
Mode d'implantation	Voie transthoracique.
Durée de fonctionnement	3 ans.
Mode de valorisation des coûts	Valorisation fondée sur la fourchette basse des tarifs des systèmes d'assurance privés.
Résultats	Groupe DCI en première intention : 63 \$ par jour (coût médian, base 1992). Groupe antiarythmique : 94 \$ par jour (coût médian, base 1992). D'où un gain de coût de 11 315 \$ par année de vie sauvée pour la stratégie DCI et un coût médian par année de vie sauvée de 23 000 \$. Le coût du groupe DCI est supérieur au coût du groupe antiarythmique pendant les trois premiers mois seulement. A la fin de l'étude, plus de la moitié du groupe antiarythmique a été finalement implantée, ce qui bien sûr alourdit le coût global de cette stratégie. Le coût sur la période de suivi est le plus bas pour le sous-groupe de patients n'ayant bénéficié que d'antiarythmique, mais la mortalité de ce groupe étant très importante, le ratio coût-efficacité est défavorable aux antiarythmiques : 196 \$ par jour de vie vécu. Le coût par année de vie sauvée pour la stratégie DCI est comparable ou inférieur à d'autres stratégies couramment utilisées. Compte tenu des évolutions de la technologie, les auteurs ont construit à partir des données cliniques de la première évaluation un nouveau scénario pour les années 1996-2000 (70). L'allongement de la durée de fonctionnement du DCI à 5 ans minimum et les nouvelles techniques d'implantations entraînent une baisse des coûts, améliorant ainsi le ratio coût-efficacité du défibrillateur.

Tableau 24. Pays-Bas. Cost effectiveness of implantable defibrillator as first choice therapy strategy in postinfarct sudden death survivors a randomized study, Wever 1996 (68), Hauer 1996 (70).

Méthodologie	Recueil de coût au cours d'une étude clinique randomisée (100). Pour le groupe antiarythmique, en cas d'échec : chirurgie ou DCI en deuxième intention (52 % des cas). Calcul d'un coût médian par patient et par jour. Analyse de sensibilité.
Remarques	Le mode de valorisation sur la base d'une tarification ne permet pas toujours de couvrir la réalité de l'ensemble des coûts engagés. Courte durée de l'étude (suivi de 729 jours en moyenne), l'importance du coût du remplacement du DCI est donc sous-évaluée (même dans le scénario 1996-2000 puisque sur ces années aucun remplacement n'est considéré). Cependant les auteurs montrent que les résultats concernant les 4 cas de remplacement de générateur ne sont pas sensiblement différents du résultat global. Comparaison sommaire avec d'autres stratégies.

* La stratégie DCI en première intention s'adresse à des patients pour qui l'implantation n'est pas consécutive à l'échec d'un traitement antiarythmique, contrairement à la stratégie DCI en deuxième intention.

Tableau 25. Etats-Unis. Cost effectiveness of implantable cardioverter defibrillators relative to amiodarone for prevention of sudden cardiac death (67).

Perspective	L'hôpital	
Type d'évaluation	Étude coût-efficacité. Étude rétrospective. Critère d'efficacité : l'année de vie sauvée pondérée par la qualité de vie (QALY).	
Stratégies valorisées	Trois stratégies sont comparées : DCI en première intention, amiodarone seule et enfin DCI en seconde intention après un échec de l'amiodarone *.	
Caractéristiques des cohortes et/ou Critères d'exclusion et d'inclusion des patients	Moyenne d'âge de 57 ans. Deux groupes sont distingués : - patients ayant survécu à un arrêt cardiaque, considérés comme à haut risque de mort subite. - patients à risque moyen pour lesquels la probabilité de survenue d'une arythmie ventriculaire et d'une mort cardiaque n'ayant pas pour origine un trouble du rythme est diminuée de 50 % par rapport aux patients à haut risque.	
Mode d'implantation	Voie veineuse	
Durée de fonctionnement	4 ans (3 ^e génération de DCI).	
Mode de valorisation des coûts	Données publiées (64,107,108), issues d'hôpitaux de Californie du Nord et d'une H.M.O. Utilisation d'un logiciel de gestion visant à déterminer des coûts standards. Si hypothèse que le DCI réduit la mortalité globale de 20% par rapport à l'amiodarone et que la qualité de vie est identique dans les trois groupes :	
Résultats	<p><u>Patients à haut risque</u></p> <p>Stratégie DCI : 4,18 QALY, 88 400 \$</p> <p>Stratégie amiodarone : 3,68 QALY, 51 000 \$</p> <p>Stratégie amio. puis DCI : 3,71 QALY, 54 600 \$</p> <p>(base 1995)</p> <p>Ces résultats montrent que la stratégie « amiodarone puis DCI » apporte peu de bénéfices supplémentaires par rapport à "amiodarone" seule tout en étant plus coûteuse. Les auteurs se prononcent donc pour des implantations en première intention.</p> <p>Ratio coût-efficacité marginal (DCI <i>versus</i> amiodarone) en fonction de l'hypothèse de baisse de la mortalité globale :</p>	<p><u>Patients à risque moyen</u></p> <p>6,32 QALY, 110 500 \$</p> <p>5,81 QALY, 71 400 \$</p> <p>5,83 QALY, 74 100 \$</p>

Tableau 25. Etats-Unis. Cost effectiveness of implantable cardioverter defibrillators relative to amiodarone for prevention of sudden cardiac death (67).

Résultats	<p><u>Patients à haut risque</u> Baisse de mortalité de 20% : 74 400 \$/QALY ou 54 000 \$/année de vie sauvée de 40% : 37 300 \$/QALY ou 27 300 \$/année de vie sauvée</p> <p><u>Patients à risque moyen</u> Baisse de mortalité de 20% : 76 800 \$/QALY ou 56 000 \$/année de vie sauvée de 40% : 36 300 \$/QALY ou 26 700 \$/année de vie sauvée Les ratios varient peu en fonction de la catégorie de patients. Au total, les auteurs considèrent que le ratio coût-efficacité marginal du DCI est de 50 000 \$ par QALY. Les résultats sont sensibles à :</p> <ul style="list-style-type: none">- la baisse de la mortalité globale ;- l'allongement de la durée de vie du générateur ;- la qualité de vie ;- l'augmentation du taux d'actualisation (pour un taux de 5 %, le ratio est moins favorable, passant de 74 400 \$/QALY à 85 900 \$/QALY).
Méthodologie	<p>Modèle de Markov. Simulation de la technique du "time-trade off"[↑] pour calculer les QALY Taux d'actualisation de 3%. Données cliniques sur groupe DCI issues de la littérature publiée. Analyse de sensibilité.</p>
Remarques	<p>Peu de précision sur les coûts pris en compte, seules les grandes catégories de coûts sont précisées. Par exemple, nous ne savons pas si des explorations électrophysiologiques sont prises en compte. Concernant les QALY, il ne s'agit pas d'une interrogation de patients sur la base de "time-trade off", mais d'hypothèses posées par les auteurs. Les auteurs considèrent qu'une réduction relative de la mortalité totale de 30% est une hypothèse raisonnable.</p>

* Les patients sont traités initialement à l'amiodarone, mais, en cas de rechute, tous les patients survivants d'une fibrillation ventriculaire et 50% des survivants d'une tachycardie ventriculaire sont implantés, ainsi que les cas d'intolérance à l'amiodarone

[↑] Le "time trade off" est une technique d'élaboration d'une échelle de préférence. Elle consiste par exemple à demander à un sujet dont l'espérance de vie est de x années s'il souhaiterait vivre son temps x avec handicap ou vivre un temps y moins long en bonne santé. Le quotient (x-y)/x est alors considéré comme étant la valeur de préférence attribuée au handicap

Tableau 26 États-Unis The cost effectiveness of an implanted cardiac defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia Mushlin, 1998 (69).

Perspective	Medicare et Medicaid.
Type d'évaluation	Étude coût-efficacité. Étude prospective. Critère d'efficacité : l'année de vie sauvée.
Stratégies valorisées	DCI <i>versus</i> antiarythmique.
Caractéristiques des cohortes et/ou Critères d'exclusion et d'inclusion des patients	Critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - tachycardie ventriculaire non soutenue documentée ; - et tachyarythmie ventriculaire inducible et non supprimée par la procainamide ou autres médicaments de la classe IA ; - et fraction d'éjection < 35 % ; - et antécédents d'infarctus du myocarde. Critères d'exclusion : Patients ayant déjà présenté une mort subite ou une indication de revascularisation coronarienne de moins de 3 mois.
Mode d'implantation	Voie transthoracique et voie veineuse.
Durée de fonctionnement	4 ans.
Mode de valorisation des coûts	Coûts standards hospitaliers.
Résultats	Efficacité marginale de la stratégie DCI : 0,80. Stratégie DCI : 27 000 \$ par année de vie sauvée (base 1995). L'analyse de sensibilité montre que le coût par année de vie sauvée pourrait être ramené à 23 000 \$ pour des implantations par voie veineuse. Si on exclut de l'analyse de coût 4 patients du groupe antiarythmique ayant nécessité des dialyses ou une transplantation cardiaque au cours de l'étude, le coût marginal de la stratégie DCI est de 39 600 \$ par année de vie sauvée. Les auteurs concluent que la stratégie DCI a un coût raisonnable comparée à d'autres stratégies couramment admises.
Méthodologie	Recueil de coût au cours d'une étude clinique randomisée (101). Calcul économique effectué sur 4 ans de suivi et sur 181 des 196 patients inclus dans l'étude clinique randomisée. Taux d'actualisation des coûts et des bénéfices : 3 %. Courbe de survie déterminée par la méthode Kaplan-Meier. Analyse de sensibilité.
Remarques	Patients sélectionnés non répondeurs au procainamide, sélection prédictive de la mauvaise réponse à d'autres antiarythmiques. Protocole globalement en défaveur des antiarythmiques. L'âge des patients n'est pas précisé. La représentativité de la population sélectionnée par rapport à la population cible n'est pas démontrée.

REFERENCES

1. Nicolas G, Lecomte D. La mort subite d'origine cardiaque chez l'adulte. *Epidémiologie. Bull Acad Nat Med* 1999;183:1573-80
2. Spaulding C, Rozenberg A, Laurent I. Arrêt cardiaque extra-hospitalier. *Rev Prat* 2000;50:36-9
3. Petit P. Mort subite d'origine cardiaque : la chaîne de survie en France. *Bull Acad Nat Med* 1999;183:1581-91
4. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7
5. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13
6. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Dell'Orfano JT, Patel HM, Luck JC. Amiodarone: what have we learned from clinical trials? *Clin Cardiol* 2000;23:73-82
7. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE Study). *Am J Cardiol* 1993;72:280-7
8. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, Camm AJ, Cairns JA, Julian DG, et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. *Circulation* 1999;99:2268-75
9. Exner DV, Reiffel JA, Epstein AE, Ledingham R, Reiter MJ, Yao Q, et al. Beta-blocker use and survival in patients with ventricular fibrillation or symptomatic ventricular tachycardia: the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:325-33
10. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:598-604
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17
12. Wolfe DA, Kosinski D, Grubb BP. Update on implantable cardioverter- defibrillators. New, safer devices have led to changes in indications. *Postgrad Med* 1998;103:115-30
13. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Les défibrillateurs cardiaques implantables. Paris: ANAES; 1997.
14. O'Callaghan PA, Ruskin JN. Current status of implantable cardioverter-defibrillators. *Curr Probl Cardiol* 1997;22:641-707
15. Le Franc P, Klug D, Lacroix D, Kouakam C, Jarwé M, Kacet S. Le défibrillateur automatique implantable double chambre. Expérience à propos de 16 cas. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998;91:739-44
16. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant l'électrophysiologie diagnostique et interventionnelle, la stimulation cardiaque permanente et la défibrillation automatique implantable. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999;92:243-51
17. Aliot E, Sadoul N, Pinelli G, de Chillou C, Dodinot B. Le défibrillateur implantable aspects cliniques: indication. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87:1609-16
18. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83
19. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, Hallstrom AP, Brodsky MA, Kim S, et al.

Relative effectiveness of the implantable cardioverter- defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1090-5

20. Kim SG, Hallstrom A, Love JC, Rosenberg Y, Powell J, Roth J, et al. Comparison of clinical characteristics and frequency of implantable defibrillator use between randomized patients in the Antiarrhythmics Vs Implantable Defibrillators (AVID) trial and nonrandomized registry patients. *Am J Cardiol* 1997;80:454-7

21. Causes of death in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1552-9

22. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-302

23. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2000;101:1660-4

24. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The cardiac arrest study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54

25. Moss AJ. Background, outcome, and clinical implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT). *Am J Cardiol* 1997;80:28F-32F

26. Moss AJ. Update on MADIT : the Multicenter Automatic Defibrillator Implementation Trial. *Am J Cardiol* 1997;79:16-9

27. Moss AJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most. *Circulation* 2000;101:1638-40

28. Bigger JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75

29. Bigger JT, Parides MK, Rolnitzky LM, Meier P, Levin B, Egan DA. Changes in sample size and length of follow-up to maintain power in the coronary artery bypass graft (CABG) patch trial. *Control Clin Trials* 1998;19:1-14

30. Fruchter O. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft stenting. *N Engl J Med* 1998;338:1227-8

31. Bigger JT, Whang W, Rottman JN, Kleiger RE, Gottlieb CD, Namerow PB, et al. Mechanisms of death in the CABG Patch trial: a randomized trial of implantable cardiac defibrillator prophylaxis in patients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999;99:1416-21

32. Buxton AE, Fisher JD, Josephson ME, Lee KL, Pryor DB, Prystowsky EN, et al. Prevention of sudden death in patients with coronary artery disease : the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Prog Cardiovasc Dis* 1993;36:215-26

33. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EU, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90

34. Klein HU, Reek S. The MUSTT study : evaluating, testing and treatment. *J Intervent Cardiac Electrophysiol* 2000;4:45-50

35. Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C. New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction : SCD-HEFT and MADIT-II. *Am J Cardiol* 1999;83:91D-7D

36. Moss AJ, Cannom DS, Daubert JP, Hall WJ, Higgins SL, Klein H. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II):

- design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1999;4:83-91
37. Raviele A, Bongiorni MG, Brignole M, Cappato R, Capucci A, Gaita F, et al. Which strategy is "best" after myocardial infarction? The Beta-blocker Strategy plus Implantable Cardioverter Defibrillator Trial: rationale and study design. *Am J Cardiol* 1999;83:104D-11D
38. Kadish A, Quigg R, Schaechter A, Anderson KP, Estes M, Levine J. Defibrillators in nonischemic cardiomyopathy treatment evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:338-43
39. Hohnloser SH, Connolly SJ, Kuck KH, Dorian P, Fain E, Hampton JR, et al. The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT): study protocol. *Am Heart J* 2000;140:735-9
40. Bocker D, Breithardt G. Evaluating AVID, CASH, CIDS, CABG-Patch and MADIT: are they concordant? *J Intervent Cardiac Electrophysiol* 2000;4:103-8
41. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *N Engl J Med* 1999;340:1855-62
42. Maron BJ, Shen W-K, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365-73
43. Grimm W, Menz V, Hoffmann J, Timmann U, Funck R, Moosdorf R, et al. Complications of third-generation implantable cardioverter defibrillator therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:206-11
44. Wolfhard UF, Splittgerber FH, Knocks M, Sack S, Gunnicker M. Early and late surgical complications in subpectorally implanted cardioverter-defibrillator systems (ICD): Experience in more than 100 patients. *Eur J Card Pacing Electrophysiol* 1997;7:30-2
45. Rosenqvist M, Beyer T, Block M, den Dulk K, Minten J, Lindemans F. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: a prospective multicenter study. *Circulation* 1998;98:663-70
46. Trappe HJ, Wenzlaff P, Pfitzner P, Fieguth H-G. Long term follow up of patients with implantable cardioverter-defibrillators and mild, moderate, or severe impairment of left ventricular function. *Heart* 1997;78:243-9
47. Gold MR, Peters RW, Johnson JW, Shorofsky SR. Complications associated with pectoral cardioverter-defibrillator implantation: comparison of subcutaneous and submuscular approaches. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1278-82
48. Gold MR, Peters RW, Johnson JW, Shorofsky SR. Complications associated with pectoral implantation of cardioverter-defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:208-11
49. Smith PN, Vidaillet HJ, Hayes JJ, Wethington PJ, Stahl L, Hull M, et al. Infections with nonthoracotomy implantable cardioverter defibrillators: can these be prevented? *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:42-55
50. Lai KK, Fontecchio SA. Infections associated with implantable cardioverter defibrillators placed transvenously and via thoracotomies: epidemiology, infection control, and management. *Clin Infect Dis* 1998;27:265-9
51. O'Nunain S, Perez I, Roelke M, Osswald S, McGovern BA, Brooks DR, et al. The treatment of patients with infected implantable cardioverter- defibrillator systems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:121-9
52. Korte T, Jung W, Schlipper U, Wolpert C, Esmailzadeh B, Fimmers R, et al. Prospective evaluation of shoulder-related problems in patients with pectoral cardioverter-defibrillator implantation. *Am Heart J* 1998;135:577-83
53. Groh WJ, Boschee SA, Engelstein ED, Miles WM, Burton ME, Foster PR, et al. Interactions between electronic article surveillance systems and implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 1999;100:387-92

54. McIvor ME, Reddinger J, Floden E, Sheppard RC. Study of Pacemaker and Implantable Cardioverter Defibrillator Triggering by Electronic Article Surveillance Devices (SPICED TEAS). *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1847-61
55. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Ferguson TB, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee on pacemaker implantation). *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1175-209
56. European Society of Cardiology. Guidelines for the use of implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J* 1992;13:1304-10
57. Société Européenne de Cardiologie. Recommandations pour l'utilisation des défibrillateurs implantables. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993;86:491-8
58. Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias de Andalucia. Desfibriladores automaticos implantables. Indicaciones de uso y criterios para su introduccion entre las prestaciones de un centro sanitario. Sevilla: AETSA; 1999.
59. New Zealand Health Technology Assessment. Outcomes from the use of the implantable cardiac defibrillator: a critical appraisal of the literature. Christchurch: NZHTA; 1997.
60. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of implantable cardioverter defibrillators for arrhythmias. London: NICE; 2000.
61. Leclercq JF, Levy S. Recommandations de la Société Française de Cardiologie. Indications du défibrillateur automatique implantable ventriculaire. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:1227-32
62. Levy S, Hauer RN, Raviele A, Daubert JC, Campbell RW, Breithardt G. Recommendations for qualification of centres implanting and following defibrillators. *Eur Heart J* 1996;17:1796-9
63. Kuppermann M, Luce BR, McGovern B, Podrid PJ, Bigger JT, Ruskin JN. An analysis of the cost effectiveness of the implantable defibrillator. *Circulation* 1990;81:91-100
64. Larsen GC, Manolis AS, Sonnenberg FA, Beshansky JR, Estes NA, Pauker SG. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator: effect of improved battery life and comparison with amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1323-34
65. O'Brien BJ, Buxton MJ, Rushby JA. Cost effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator: a preliminary analysis. *Br Heart J* 1992;68:241-5
66. Kupersmith J, Hogan A, Guerrero P, Gardiner J, Mellits ED, Baumgardner R, et al. Evaluating and improving the cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator. *Am Heart J* 1995;130:507-15
67. Owens DK, Sanders GD, Harris RA, McDonald KM, Heidenreich PA, Dembitzer AD, et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators relative to amiodarone for prevention of sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1997;126:1-12
68. Wever EF, Hauer RN, Schrijvers G, van Capelle FJ, Tijssen JG, Crijns HJ, et al. Cost-effectiveness of implantable defibrillator as first-choice therapy *versus* electrophysiologically guided, tiered strategy in postinfarct sudden death survivors. A randomized study. *Circulation* 1996;93:489-96
69. Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, Gajary E, Andrews M, Marron R, et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. *Circulation* 1998;97:2129-35
70. Hauer RN, Derksen R, Wever EF. Can implantable cardioverter- defibrillator therapy reduce healthcare costs? *Am J Cardiol* 1996;78:134-9

71. Saksena S. The impact of implantable cardioverter defibrillator therapy on health care systems. *Am Heart J* 1994;127:1193-200
72. Valenti R, Schlapfer J, Fromer M, Fischer A, Kappenberger L. Impact of the implantable cardioverter-defibrillator on rehospitalizations. *Eur Heart J* 1996;17:1565-71
73. Mushlin AI, Zwanziger J, Gajary E, Andrews M, Marron R. Approach to cost-effectiveness assessment in the MADIT trial. *Am J Cardiol* 1997;80:33F-41F
74. Stanton MS, Bell GK. Economic outcomes of implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2000;101:1067-74
75. Roberts PR, Betts TR, Morgan JM. Cost effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator. *Eur Heart J* 2000;21:712-9
76. Obel OA, Camm AJ. Economic aspects of implantable cardioverter-defibrillator therapy. In: Aliot E, Clementy J, Prystowsky EN, editors. *Fighting sudden cardiac death: a worldwide challenge*. Armonk (NY): Futura Publishing Company;2000. p. 671-87.
77. O'Brien BJ. Cost effectiveness of ICD therapy : a review of published evidence. *Can J Cardiol* 2000;16:1307-12
78. Parkes J, Bryant J, Milne R. Implantable cardioverter defibrillators : arrhythmias. A rapid and systematic review. *Health Technol Ass* 2000;4:1-69
79. Larsen B, McAnulty JH, Hallstrom A, Marchant C, Shein M, Akiyama T., et al. Hospitalization charges in the Antiarrhythmics *Versus* Implantable Defibrillators (AVID) trial [abstract]. *Circulation* 1997;96 suppl S:I-77
80. O'Brien B, Connolly S, Goeree R, Blackhouse G, Willan A, Yee R. Cost-effectiveness of the implantable defibrillator: results from Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:152A-153A
81. O'Brien BJ, Yee R. Current evidence on the cost effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator. *Can J Cardiol* 2000;16 Suppl C:45C-47C
82. Gold MR, Froman D, Kavesh NG, Peters RW, Foster AH, Shorofsky SR. A comparison of pectoral and abdominal transvenous defibrillator implantation: analysis of costs and outcomes. *J Intervent Cardiac Electrophysiol* 1998;2:345-9
83. Bollmann A, Kanuru NK, DeLurgio D, Walter PF, Burnette JC, Langberg JJ. Comparison of three different automatic defibrillator implantation approaches: pectoral implantation using conscious sedation reduces procedure times and cost. *J Intervent Cardiac Electrophysiol* 1997;1:221-5
84. Wolpert C, Jung W, Herwig S, et al. Quality of life in patients with implantable cardioverter-defibrillators. In: Aliot E, Clementy J, Prystowsky EN, editors. *Fighting sudden cardiac death: a worldwide challenge*. Armonk (NY): Futura Publishing Company; 2000. p. 661-9.
85. Gallagher RD, McKinley S, Mangan B, Pelletier D, Squire J, Mitten-Lewis S. The impact of the implantable cardioverter defibrillator on quality of life. *Am J Crit Care* 1997;6:16-24
86. Irvine J, Newman D. Quality of life issues in the management of patients with ventricular arrhythmias. *Can J Cardiol* 2000;16 Suppl C:41C-44C
87. Herrmann C, Von zur Muhlen F, Schaumann A, Buss U, Kemper S, Wantzen C, et al. Standardized assessment of psychological well-being and quality-of-life in patients with implanted defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:95-103
88. Ahmad M, Bloomstein L, Roelke M, Bernstein AD, Parsonnet V. Patients' attitudes toward implanted defibrillator shocks. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:934-8
89. Sears SF, Todaro JF, Urizar G, Lewis TS, Sirois B, Wallace R, et al. Assessing the psychosocial impact of the ICD. A national survey of implantable cardioverter defibrillator health care providers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:939-45

90. Linde C. Quality-of-life in pacemaker and implantable cardioverter defibrillator recipients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:931-3
91. Le Heuzey JY, Guize L. L'évaluation des traitements invasifs non pharmacologiques en cardiologie: l'exemple du défibrillateur automatique implantable. *Thérapie* 1999;54:197-201
92. Leenhardt A. Aspects épidémiologiques et économiques du défibrillateur automatique implantable. *Réalités Cardiol* 1993;48:34-42
93. Levy S, Aliot E, Clementy J, Kacet S, Coumel P. Le défibrillateur implantable. Bon rapport coût-efficacité ou charge supplémentaire pour le budget de nos hôpitaux? *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999;92:289-91
94. Riou S. Chocs à volonté. *Impact Méd Hebdo* 1996;341:36-7
95. Electrophysiology and arrhythmia management. *MedPro Month* 1996;6:206-11
96. Defibrillators (implantable). *Medical and Healthcare Marketplace Guide* 1995;11:172
97. Device utilization; purchasing in Europe; DRGs; elderly care in Japan. *MedPro Month* 2000;10:218-9
98. Bourguignon A. Défibrillateurs implantables : le retard français inquiète les cardiologues. *Quot Méd* 2000;18 mai 2000:9
99. Higgins SL. Impact of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial on implantable cardioverter defibrillator indication trends. *Am J Cardiol* 1999;83:79D-82D
100. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy *versus* conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995;91:2195-203
101. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40
102. Drummond MF. Economic evaluation and the rational diffusion and use of health technology. *Health Policy* 1987;7:309-24
103. Beck JR, Kassirer JP, Pauker SG. A convenient approximation of life expectancy (the "DEALE"). I. Validation of the method. *Am J Med* 1982;73:883-8
104. Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, Gaudiani VA, Smith NA, Buch WS, et al. Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1353-61
105. Herre JM, Sauve MJ, Malone P, Griffin JC, Helmy I, Langberg JJ, et al. Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:442-9
106. Levine JH, Mellits ED, Baumgardner RA, Veltri EP, Mower M, Grunwald L, et al. Predictors of first discharge and subsequent survival in patients with automatic implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 1991;84:558-66
107. Kleman JM, Castle LW, Kidwell GA, Maloney JD, Morant VA, Trohman RG, et al. Nonthoracotomy- *versus* thoracotomy-implantable defibrillators. Intention-to-treat comparison of clinical outcomes. *Circulation* 1994;90:2833-42
108. Ferguson TB, Ferguson CL, Crites K, Crimmins-Reda P. The additional hospital costs generated in the management of complications of pacemaker and defibrillator implantations. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1996;111:742-52