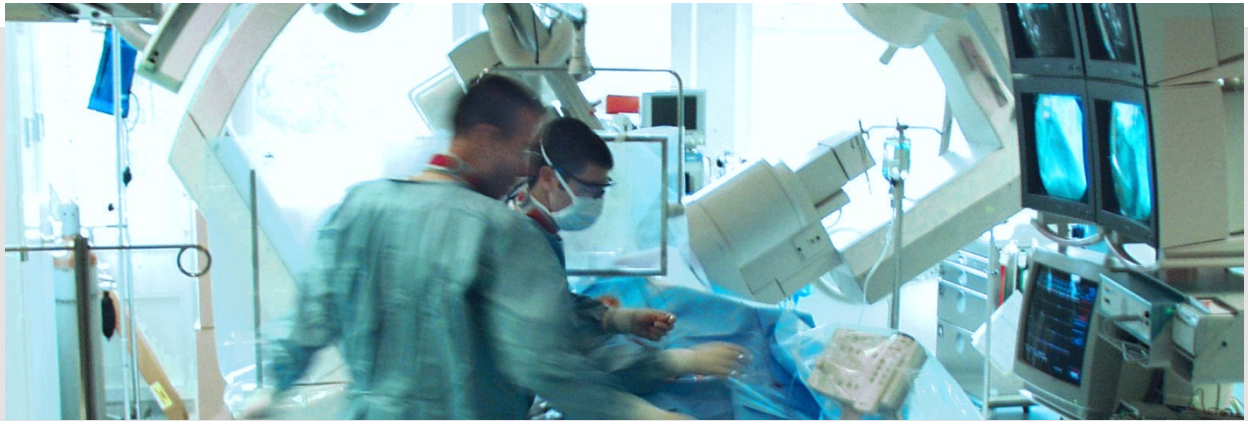


Le stimulateur cardiaque de resynchronisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque



Rapport du 23 avril 2015

Organe scientifique du Swiss Medical Board

Conseil d'experts du Swiss Medical Board :

- Nikola Biller-Andorno, Prof. Dr. méd. Dr. phil., professeure ordinaire d'éthique biomédicale, Université de Zurich
- Eva Cignacco, Dr. (PhD, Nursing Sciences), sage-femme diplômée, Institut des sciences infirmières, Université de Bâle (*jusqu'à fin 2013*)
- Stefan Felder, Prof. Dr. rer. pol., professeur ordinaire d'économie de la santé, Université de Bâle
- Peter Meier-Abt, Prof. Dr. méd., professeur ém. de pharmacologie clinique et de toxicologie, président de l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM)
- Urs Metzger, Prof. Dr. méd. Dr. h.c., médecin-chef en chirurgie, Zurich
- Brigitte Tag, Prof. Dr. iur. utr., professeure ordinaire de droit pénal, procédure pénale et droit de la médecine, Université de Zurich

Secrétariat du Swiss Medical Board :

- Max Baumann, Prof. Dr. iur, RA, Institut Dialog Ethik
- Ruth Baumann-Hölzle, Dr. théol., Institut Dialog Ethik
- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, Ernst Basler + Partner
- Brida von Castelberg, Dr. méd., Institut Dialog Ethik (*jusqu'à fin 2013*)
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, NDS MiG, Ernst Basler + Partner
- Danielle Stettbacher, sociologue M.A., Ernst Basler + Partner
- Christian Weber, Dr. méd., MPH, Ernst Basler + Partner

Mentions légales

Organe scientifique Swiss Medical Board

Secrétariat

Zollikerstrasse 65

8702 Zollikon

info@medical-board.ch

www.swissmedicalboard.ch

Kurzfassung

Eine Herzinsuffizienz ist dadurch gekennzeichnet, dass der Herzmuskel nicht mehr hinreichend in der Lage ist, die vom Körper benötigte Blutmenge mit einem adäquaten Druckniveau in den Körper zu pumpen. Bei den schweren, chronischen Verlaufsformen (sogenanntes Stadium „NYHA III oder IV“) handelt es sich um eine für den Patienten sehr belastende Erkrankung, die letztlich zum Tode führt. Es wird geschätzt, dass in der Schweiz zur Zeit insgesamt ca. 150'000 Personen von einer Herzinsuffizienz (alle Stadien) betroffen sind.

Bei einer kleinen Gruppe dieser Patienten kann mittels spezieller Herzschrittmacher (biventrikuläre Elektrostimulation oder „kardiale Resynchronisationstherapie“, im englischen cardiac resynchronisation therapy, CRT) die Pumpfunktion des Herzens verbessert werden.

Im Rahmen der vorliegenden Fragestellung wird untersucht, ob eine zusätzliche Therapie mit CRT-Schrittmachern für die betroffenen Patienten mit einem relevanten Vorteil bezüglich Überlebensdauer und Lebensqualität verbunden ist. Hierbei werden auch die potenziell negativen Wirkungen des Therapieverfahrens untersucht und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis dieser Geräte beurteilt.

Auf Basis der bestehenden Literatur kann gefolgert werden, dass sich bei Patienten mit einer höhergradigen Herzinsuffizienz (Stadium NYHA III oder IV) und einer CRT-Therapie die Gesamtmortalität und die Hospitalisationsrate verringern und sich zusätzlich die kardialen Funktionsparameter verbessern. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis fällt für diese Patientengruppe in einen eher günstigen Bereich.

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen:

- **Die Therapie mit CRT-Schrittmachern ist bei geeigneten Patienten der Patientengruppe NYHA III oder IV grundsätzlich sinnvoll.**
- **Die meisten Patienten der Patientengruppe III oder IV sind im fortgeschrittenen Alter und weisen weitere schwerwiegende Krankheiten auf, welche die Lebensqualität ebenfalls beeinträchtigen. Entsprechend wichtig sind**
 - **die sorgfältige Abklärung durch und die Absprache zwischen den behandelnden Ärzten, insbesondere dem Hausarzt und dem Kardiologen,**
 - **die umfassende Aufklärung des Patienten bzw. seiner Stellvertretung, insbesondere auch bezüglich einer potenziellen Verlängerung von Leiden.**
- **Bei Patienten der Patientengruppe NYHA I und II ist die Therapie mit CRT-Schrittmachern in der Regel nicht zu empfehlen.**

Abrégé

L'insuffisance cardiaque se caractérise par l'incapacité du myocarde à pomper la quantité de sang dont l'organisme a besoin avec une pression suffisante. Dans sa forme chronique (stade appelé « NYHA III ou IV »), il s'agit d'une maladie grave, très pénible pour le patient et aboutissant au décès. On estime qu'à l'heure actuelle, en Suisse, environ 150 000 personnes sont atteintes d'insuffisance cardiaque (tous stades confondus).

Chez un petit groupe de ces patients, il est possible d'améliorer la fonction de pompe du cœur à l'aide d'un stimulateur cardiaque spécial (stimulation biventriculaire ou « thérapie de resynchronisation cardiaque » (TRC), cardiac resynchronisation therapy ou CRT en anglais).

Dans le cadre de la présente problématique, on examinera si un traitement supplémentaire par stimulateur de resynchronisation cardiaque offre un avantage appréciable aux patients concernés en termes de survie et de qualité de vie. On étudiera également les effets négatifs potentiels du procédé thérapeutique et on évaluera le rapport coût-efficacité de ces appareils.

Sur la base de la littérature existante, on peut conclure que, chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque sévère (stade NYHA III ou IV) et traités par resynchronisation cardiaque, la mortalité globale et le taux d'hospitalisation diminuent et les paramètres fonctionnels cardiaques s'améliorent. Pour ce groupe de patients, le rapport coût-efficacité descend à un niveau plutôt favorable.

Les réflexions exposées conduisent aux recommandations suivantes.

- **Le traitement par stimulateur de resynchronisation cardiaque est en principe pertinent pour les patients du groupe NYHA III ou IV qui le nécessitent.**
- **La plupart des patients du groupe III ou IV ont un âge avancé et présentent d'autres maladies graves, qui altèrent également la qualité de vie. Il est donc important que :**
 - **les médecins traitants, en particulier le médecin de famille et le cardiologue, donnent une information détaillée et se concertent entre eux ;**
 - **le patient ou son représentant soit pleinement informé, en particulier en ce qui concerne une possible prolongation des souffrances.**
- **Chez les patients des groupes NYHA I et II, le traitement par stimulateur de resynchronisation cardiaque est en général à déconseiller.**

Summary

Cardiac insufficiency is characterized by the fact that the heart muscle is no longer in a position to pump the quantity of blood that the body needs at an adequate pressure level into the body. In the severe chronic forms of the disorder (referred to as NYHA class III or IV), this is an illness that is severely debilitating for the patient, and which ultimately leads to death. It is estimated that at present there are some 150,000 people in Switzerland who are affected by cardiac insufficiency (in all stages).

With a small group of patients it is possible, by means of special pacemakers (biventricular electro-stimulation or “cardiac resynchronization therapy”, CRT), to improve the pump function of the heart.

Within the framework of this survey, the issue is examined as to whether additional treatment with CRT pacemakers provides a relevant advantage for those patients where survival and the quality of life are concerned. In this context, the potentially negative effects of the therapeutic procedure are also reviewed, and the cost-effectiveness ratio of these devices is assessed.

On the basis of the existing bibliography it can be deduced that for those patients with high-grade cardiac insufficiency (NYHA class III or IV) and CRT treatment, the overall hospitalization and mortality rate can be reduced, and the cardiac function parameters can be additionally improved. The cost-effectiveness ratio for this group of patients tends to be more favourable.

The considerations presented lead to the following recommendations:

- **Treatment with CRT pacemakers is basically sensible for the NYHA class III or IV group of patients.**
- **Most patients in the above group are of advanced age and exhibit other serious disorders, which also impair the quality of life. Important factors are therefore:**
 - **Careful clarification and agreement between the attending physicians, in particular the general practitioner and the cardiologist,**
 - **Providing the patient or his representative with comprehensive information, in particular with regard to a potential prolongation of the condition.**
- **Treatment with CRT pacemakers for patients suffering from NYHA class I and II is not normally recommended.**

Avant-propos

Le Swiss Medical Board analyse et évalue des méthodes de diagnostic et des interventions thérapeutiques du point de vue de la médecine, de l'économie, de l'éthique et du droit. Il s'agit essentiellement d'évaluer le rapport coût-efficacité des prestations médicales financées par l'assurance obligatoire des soins, puis de formuler des recommandations à l'intention des décideurs politiques et des prestataires. L'objectif est d'assurer l'utilisation optimale des moyens disponibles. Pour une explication des prémisses et de l'approche méthodologique, on se reportera au rapport « Evaluation des procédures thérapeutiques – approche méthodologique (situation au 31 octobre 2011) ». Ce rapport est consultable sur le site Internet du Swiss Medical Board (www.swissmedicalboard.ch).

L'organe scientifique interdisciplinaire, indépendant de l'administration, des prestataires et de l'industrie, se compose du Conseil d'experts et de l'équipe du Secrétariat, qui élaborent les rapports et formulent des recommandations servant de base de décision à l'organe responsable. Des spécialistes externes sont mis à contribution en fonction des thèmes. C'est l'organe responsable qui est chargé du choix des thèmes et de la mise en œuvre des recommandations.

Le présent rapport, intitulé « Le stimulateur cardiaque de resynchronisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque » a été élaboré entre juillet 2013 et août 2014. Le traitement de fond des différents chapitres ainsi que la formulation du rapport ont été confiés à l'équipe du Secrétariat. Les projets de rapports ont été examinés par le Conseil d'experts et discutés conjointement avec l'équipe du Secrétariat dans le cadre de trois ateliers du Swiss Medical Board. La version finale du rapport et de ses recommandations a été adoptée en mars 2015.

Les spécialistes suivants ont été mis à contribution, sur proposition de la FMH, pour la préparation du présent rapport :

- Ferenc Follath, Prof. Dr. méd., Université de Zurich
- Omer Dzemali, privat-docent, Dr. méd., Hôpital municipal Triemli, Zurich

Ces spécialistes ont été interrogés, au cours d'un entretien de deux heures environ, par deux représentants de l'équipe du Secrétariat, sur les divers aspects de la problématique, et invités à prendre position sur la partie médicale du présent rapport (chapitres 1 à 4).

Les personnes suivantes ont en outre pris position sur les chapitres 1 à 4 :

- CC Dr Haran Burri, Hôpitaux universitaires de Genève
- Dr Vincent Garnière, Hôpital de St-Loup
- Dr Beat Schär, privat-docent, Hôpital universitaire de Bâle

Le Swiss Medical Board remercie toutes les personnes impliquées pour leur précieuse contribution. Ces dernières n'ont pas été associées à l'établissement de la version finale du rapport. Le rapport et en particulier les recommandations ont été élaborés et adoptés par le Secrétariat et le Conseil d'experts du Swiss Medical Board et ne reflètent donc pas nécessairement l'opinion des autres personnes impliquées.

Sommaire

Kurzfassung	I
Abrégé	II
Summary	III
Avant-propos.....	IV
1 Introduction.....	1
1.1 Situation initiale.....	1
1.1.1 L'insuffisance cardiaque.....	1
1.1.2 Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.....	3
1.2 Problématique.....	5
1.3 Recherche de littérature.....	6
1.3.1 Résultats de la recherche de littérature.....	9
1.3.2 Evaluation de la qualité de la littérature identifiée.....	10
2 Effets médicaux	12
2.1 Effets souhaités	12
2.1.1 Résultats des méta-analyses.....	12
2.1.2 Résultats d'études primaires significatives.....	15
2.1.3 Discussion des résultats relatifs aux effets souhaités	17
2.2 Effets indésirables.....	18
2.2.1 Résultats des études.....	19
2.2.2 Discussion des résultats relatifs aux effets indésirables.....	19
2.3 Evaluation de l'effet en QALY.....	20
2.3.1 Qualité de vie.....	20
2.3.2 Hypothèses et calculs.....	21
2.3.3 Analyses de sensibilité	26
3 Coûts	27
3.1 Coûts liés à l'insuffisance cardiaque NYHA III ou IV.....	27
3.2 Coûts liés à l'insuffisance cardiaque NYHA II.....	28
4 Comparaison coût-effet.....	30

4.1	Rapport coût-efficacité.....	30
4.2	Analyse de sensibilité.....	30
4.3	Discussion	31
5	Considération des aspects éthiques	33
5.1	Evaluation des fondements scientifiques.....	33
5.2	Considérations d'éthique sociale.....	34
5.3	Considérations d'éthique individuelle.....	35
6	Considération des aspects juridiques.....	37
6.1	Fondements juridiques.....	37
6.1.1	Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins	37
6.1.2	Directives.....	38
6.1.3	Problématique des références statiques.....	40
6.2	Conformité EAE.....	41
6.3	Résumé	42
7	Résumé, appréciation globale et recommandations	43
7.1	Résumé et appréciation globale.....	43
7.2	Recommandations	49
A1	Bibliographie.....	1
A2	Synthèse des études incluses dans les méta-analyses.....	1
A3	Représentation des résultats des études CARE-HF et COMPANION.....	1
A4	Résumé des directives applicables en cardiologie.....	1

1 Introduction

1.1 Situation initiale

1.1.1 L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque se caractérise par l'incapacité du myocarde à pomper la quantité de sang dont l'organisme a besoin avec une pression suffisante. Dans sa forme grave, il s'agit d'une maladie très pénible pour le patient¹ et aboutissant au décès.

Il convient d'établir une distinction fondamentale entre insuffisance cardiaque **aigüe** et **chronique**.

L'**insuffisance cardiaque aigüe**, qui se développe en quelques heures, voire en quelques jours, est due à des événements cardiaques aigus (tels qu'une embolie pulmonaire ou la rupture d'une valve cardiaque déjà endommagée). L'insuffisance cardiaque aigüe **ne fait pas** l'objet du présent rapport.

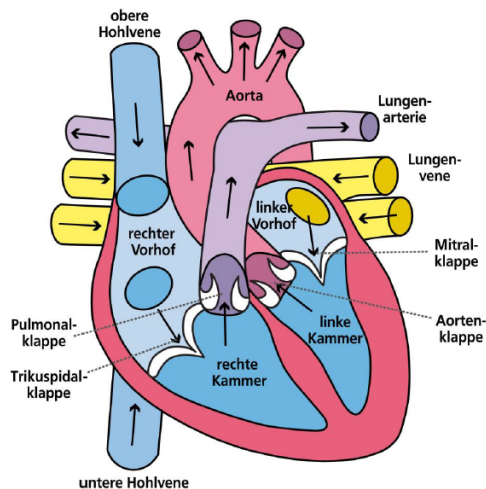


Fig. 1 : Structure schématique du cœur

L'**insuffisance cardiaque chronique** se développe sur plusieurs mois, voire plusieurs années, à la suite de maladies cardiaques préexistantes, telles qu'une cardiopathie coronarienne, une hypertension artérielle (hypertension) ou des maladies du myocarde (cardiomyopathies). Sur le plan physiopathologique, l'accumulation de sang dans les vaisseaux pulmonaires (veines pulmonaires, artères pulmonaires, cf. Fig. 1) prédomine. Cette accumulation de sang provoque toux et difficultés respiratoires, voire une accumulation d'eau dans les poumons (œdème pulmonaire). La résistance physique est limitée et la tension artérielle systémique peut être abaissée. De plus, le sang peut également ne plus circuler dans les veines du corps (veines caves supérieure et inférieure). L'augmentation de la pression veineuse entraîne une accumulation

¹ Seule la forme masculine est utilisée dans le présent rapport. Ces indications valent bien sûr également pour les patientes.

d'eau dans les tissus, en particulier ceux de la partie inférieure du corps (œdème des jambes), mais aussi dans la cavité abdominale (ascite) et la cavité pleurale (épanchement pleural). La pression veineuse augmentée par l'accumulation de sang peut également affecter le fonctionnement du foie, de l'estomac et des reins. Tous ces symptômes entraînent une souffrance importante chez le patient.

L'insuffisance cardiaque chronique (par comparaison à l'insuffisance cardiaque aiguë) se caractérise surtout par le fait que l'organisme, en raison d'une évolution progressive lente, peut développer des processus de compensation (accélération du rythme cardiaque, dilatation des cavités cardiaques, augmentation du volume sanguin, augmentation de la tension artérielle, par exemple), qui peuvent compenser, pendant un certain temps, la diminution de la capacité de pompage du cœur. A ce stade, on parle d'« insuffisance cardiaque compensée », et les symptômes précités se manifestent à peine ou seulement en cas d'effort physique plus intense. Au stade décompensé (« insuffisance cardiaque décompensée »), ces symptômes apparaissent lors d'un effort minime ou au repos.

L'insuffisance cardiaque est divisée, selon le degré de gravité, en différentes « classes » ou stades. La classification de la New York Heart Association (NYHA) vise principalement les symptômes subjectifs² liés à l'insuffisance cardiaque :

Stade NYHA	Symptômes subjectifs
I	Absence de symptômes, capacité physique normale
II	Symptômes en cas d'effort physique plus intense
III	Symptômes au moindre effort
IV	Symptômes au repos

Tableau 1 : Stades NYHA de l'insuffisance cardiaque

Outre cette classification de l'insuffisance cardiaque, la distinction entre « insuffisance cardiaque diastolique » et « insuffisance cardiaque systolique » revêt une importance pour le présent rapport. Dans l'insuffisance cardiaque systolique, la fraction d'éjection (FE) est réduite (ICFEr ou HFrEF, Heart Failure with reduced Ejection Fraction). Elle peut être mesurée par échographie. Elle est calculée à partir du volume télédiastolique (VTD) et du volume télésystolique (VTS), selon la formule : $FE = (VTD - VTS) / VTD^3$. Chez les personnes dont le cœur est sain, la valeur de la FE doit être comprise entre 55 % et 65 %. Le présent rapport se concentre sur les patients atteints d'une insuffisance cardiaque systolique car la question de la resynchronisation cardiaque ne concerne que ces patients.

Il existe également une insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection préservée (ICFep ou HFpEF, Heart Failure with preserved Ejection Fraction), appelée « insuffisance cardiaque diastolique ». Cette deuxième forme concerne environ 40 % des insuffisants cardiaques

² Il convient de noter que les classes NYHA sont cependant corrélées à des critères objectifs comme la capacité d'effort (en watts/kg), le débit cardiaque ou la consommation maximale d'oxygène possible.

³ La systole désigne la phase d'éjection du cycle cardiaque, et la diastole la phase de relâchement.

[Braunwald., 2013]. Pour les patients présentant une ICFEp, aucun traitement électrique approprié n'est disponible.

L'insuffisance cardiaque chronique est la maladie cardiovasculaire qui progresse le plus rapidement dans le monde. On estime qu'à l'heure actuelle, en Suisse, environ 150 000 personnes en sont atteintes⁴. L'insuffisance cardiaque survient essentiellement chez les personnes âgées. En 2008, en Suisse, le taux d'hospitalisation des hommes de plus de 70 ans s'élevait à 9,97 pour 1 000 habitants et celui des femmes du même groupe d'âge à 7,0 pour 1 000 habitants, pour une moyenne de 8,2 pour 1 000 habitants (en 2002, le taux moyen était de 6,9 pour 1 000 habitants [Office fédéral de la statistique, 2010]). L'insuffisance cardiaque connaît le taux de réhospitalisation le plus élevé de toutes les maladies chroniques : trois mois après leur sortie, de 29 % à 47 % des patients doivent déjà être réhospitalisés [Azevedo et al., 2002]. Elle a un moins bon pronostic que bon nombre de cancers malins [Stewart et al., 2001], et 50 % des personnes atteintes décèdent dans les cinq ans qui suivent le diagnostic [Ho et al., 1993 ; Roger et al., 2004]. La mortalité semble toutefois avoir diminué en Suisse en raison de nouvelles possibilités thérapeutiques (elle est passée de 11,4 % à 9,6 % entre 2002 et 2008 [Office fédéral de la statistique, 2010]). Les chances de survie des patients semblent donc s'améliorer, bien que les taux d'hospitalisation augmentent.

1.1.2 Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

Chez tous les patients, le traitement des différents stades de l'insuffisance cardiaque chronique est médicamenteux, et on traite la maladie sous-jacente responsable en priorité. Pour traiter les symptômes spécifiques de l'insuffisance cardiaque chronique, on dispose d'un certain nombre de médicaments⁵.

Thérapie de resynchronisation cardiaque

Même après avoir épuisé tous les traitements médicamenteux, l'insuffisance cardiaque chronique peut s'accompagner d'une aggravation de la symptomatologie. Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique en particulier, le fonctionnement normal du système de conduction du cœur peut être affecté. Le système de conduction génère et transmet des signaux électriques qui régulent l'action de pompe du cœur.

⁴ http://www.swissheart.ch/uploads/media/04_06_01_Herzinsuffizienz_ZahlenFakten_D.pdf, dernière consultation : 20.8.2014

⁵ Agents déshydratants (diurétiques), bêta-bloquants, inhibiteurs de l'ECA, par exemple.

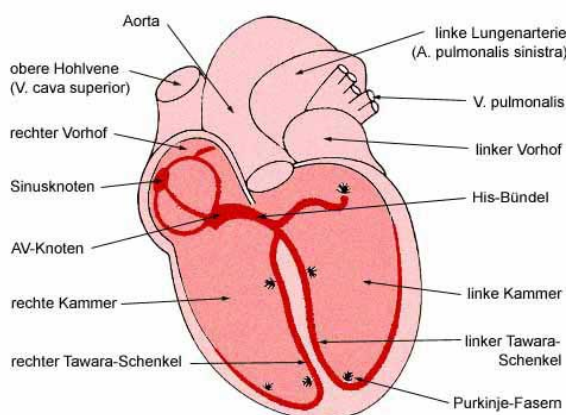


Fig. 2: Structure du système de conduction

Même si les impulsions de stimulation se produisent encore régulièrement (« rythme sinusal préservé »), et que la conduction du système est affectée (cf. Fig. 2, « bloc de branche gauche », par exemple), les ventricules gauche et droit ne se contractent souvent plus de façon synchrone dans la phase d'éjection (systole) du cycle cardiaque, ce qui entraîne une nouvelle diminution de la capacité de pompage du cœur. Sur l'électrocardiogramme (ECG), cela se présente sous la forme d'un allongement du « complexe QRS ». Selon les données de la littérature, cette complication n'apparaît toutefois pas chez tous les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique, mais seulement chez 10 % à 20 % d'entre eux [Farwell et al., 2000].

Grâce à un stimulateur cardiaque spécial (stimulation biventriculaire ou « thérapie de resynchronisation cardiaque » (TRC), cardiac resynchronisation therapy ou CRT en anglais), il est possible de rétablir cette synchronisation dans la phase d'éjection et d'améliorer la fonction de pompe du cœur⁶. On place (implante) ainsi sous la peau du patient, en général sous anesthésie locale et par une petite incision, un appareil thérapeutique qui émet des impulsions électriques vers le cœur au moyen d'électrodes. L'oreillette droite, ainsi que les ventricules droit et gauche du cœur sont ainsi stimulés et coordonnés (synchronisés). Ce procédé est comparable à l'implantation d'un stimulateur cardiaque « classique ». Il existe toutefois une différence essentielle, qui réside dans le fait que les électrodes de l'appareil de resynchronisation ne sont pas seulement placées dans l'oreillette et le ventricule droits, mais aussi dans le ventricule gauche (appareil appelé « stimulateur triple chambre »).

Défibrillateurs automatiques implantables

S'il existe un risque accru d'autres arythmies malignes (tachycardies ventriculaires, par exemple), la pose d'un « défibrillateur automatique implantable » (DAI) peut être nécessaire. Un DAI est un appareil implanté comme un stimulateur cardiaque et équipé d'une « unité de diagnostic » et d'une « unité de traitement ». Il a été mis au point pour éviter la mort cardiaque

⁶ Comme évoqué plus haut, cela n'est possible que chez les patients atteints d'ICFcr, c'est-à-dire en cas d'insuffisance cardiaque systolique. Pour les patients présentant une ICDFc, c'est-à-dire en cas d'insuffisance cardiaque diastolique, aucun traitement électrique approprié n'est disponible.

subite après une fibrillation ventriculaire (diagnostiquée par l'appareil) au moyen d'un choc électrique de haute énergie (de 30 à 40 joules) délivré automatiquement. L'indication d'un DAI diffère toutefois clairement de l'indication d'une TRC (car elle ne constitue pas un traitement de l'insuffisance cardiaque), raison pour laquelle, dans le présent rapport, l'efficacité et les coûts d'un DAI sont au second plan et ne sont pas examinés séparément.

Recours à la TRC associée à un DAI

Il existe cependant également des patients qui souffrent non seulement d'arythmies malignes, mais aussi d'une insuffisance cardiaque systolique de différents degrés de gravité. Se pose ici la question de savoir s'il est judicieux de recourir à la TRC en combinaison avec un DAI. Ainsi, on trouve sur le marché une série d'appareils combinés (TRC-DAI, appelés aussi « CRT-D », par opposition aux « CRT-P », qui ne comportent que la fonction de stimulateur de resynchronisation).

Il convient donc de distinguer quatre catégories différentes de patients en fonction du type de traitement :

- Patients sous traitement médicamenteux seul (« TMO⁷ seul »)
- Patients sous TRC complémentaire (« TMO+TRC »)
- Patients sous traitement complémentaire par DAI (« TMO+DAI »)
- Patients sous TRC complémentaire et traitement complémentaire par DAI (« TMO+TRC+DAI »).

Situation en Suisse

En 2012, en Suisse, le taux d'implantation d'appareils de TRC était de 34 par million d'habitants et celui d'appareils combinés de 75 par million d'habitants. Ces chiffres se situent dans la moyenne européenne (dans une fourchette, pour la TRC, allant de 68 au Danemark à 5 en Grèce)⁸.

Compte tenu du poids de la souffrance (« burden of disease ») des personnes atteintes (cf. page 2) et du coût élevé du traitement de l'insuffisance cardiaque dans son ensemble (estimation pour la Suisse : 650 millions de francs par an [Szucs., 2003]), il convient d'accorder une importance particulière aux perspectives d'éthique sociale et individuelle, ainsi qu'aux aspects juridiques et économiques, lors de l'évaluation de l'effet de la resynchronisation cardiaque.

1.2 Problématique

Dans le cadre de la présente problématique, on examinera si un traitement supplémentaire par stimulateur cardiaque de resynchronisation présente un avantage appréciable, pour les patients atteints, en termes de survie et de qualité de vie, par rapport à un traitement médicamenteux

⁷ OMT ou optimal medical treatment en anglais

⁸ Chiffres de l'association EUKOMED, mis à disposition par la fédération FASMED

seul. On étudiera également les effets négatifs potentiels du procédé thérapeutique et on évaluera le rapport coût-efficacité de ces appareils.

Sur la base des études réalisées, on a également pris en compte les études sur la technique du DAI associée à la technique de la resynchronisation, mais uniquement dans la perspective de la problématique précitée.

L'évaluation est basée sur le document « Evaluation des procédures thérapeutiques – approche méthodologique – situation au 31 octobre 2011 ».

La première partie est par conséquent descriptive et s'efforce :

- de recueillir et de vérifier les données et les faits,
- de déterminer les effets médicaux (souhaités et indésirables),
- de déterminer les coûts et
- d'analyser le rapport coût-efficacité.

Ce document s'appuie principalement sur des études et des enquêtes. Afin de dégager des indications concrètes, des valeurs quantitatives ont été calculées ou estimées pour les effets et les coûts. Certaines hypothèses ont également été établies à divers endroits.

Les résultats obtenus ont ensuite été examinés sur le plan de leurs

- aspects éthiques et
- aspects juridiques.

Le document s'appuie sur ces conclusions pour se livrer à une appréciation globale et formuler des recommandations.

1.3 Recherche de littérature

Afin d'évaluer l'effet de la thérapie de resynchronisation cardiaque, des revues et des méta-analyses systématiques de qualité ont d'abord été recherchées comme base de départ. Les auteurs se sont en outre appuyés sur des études contrôlées randomisées (ECR) qui n'apparaissaient pas dans les revues et méta-analyses identifiées. Les ECR et les méta-analyses d'ECR présentent les résultats les moins incertains, lorsqu'elles sont méthodologiquement adéquates et adaptées à la problématique en question.

Ont été retenues les publications dans lesquelles :

- les participants à l'étude ont été assignés, de façon randomisée, à un groupe où l'on a procédé à une thérapie active de resynchronisation en complément du traitement médicamenteux, tandis que le groupe témoin n'a reçu qu'un traitement médicamenteux ; dans un deuxième temps, on a examiné également des études dans lesquelles a été réalisé un autre traitement d'électrostimulation (DAI, par exemple) ou un traitement factice dans le groupe témoin (l'administration d'un traitement médicamenteux optimal est cependant une condition préalable pour tous les participants).

- l'analyse a permis de tirer des conclusions sur la mortalité et/ou les taux d'hospitalisation dans chaque groupe.

On trouvera, à titre complémentaire, la présentation des résultats de certaines études d'observation pertinentes.

La recherche de publications s'est appuyée sur les banques de données suivantes :

- Bibliothèque Cochrane
- PubMed / Medline
- EMBASE

à partir des mots de recherche « heart failure » et « cardiac resynchronization therapy » (et de leurs combinaisons, sous forme de texte libre, dans les titres, les abrégés et en tant que terme MeSH)⁹.

Le choix des publications a été limité à la littérature anglophone, francophone et germanophone publiée au cours des cinq dernières années. La recherche a cependant été effectuée uniquement à partir des termes de recherche anglais susmentionnés. Les listes de références des publications consultées dans leur version intégrale ont été examinées en vue d'identifier d'autres publications.

La procédure de recherche de littérature est présentée à la Fig. 3.

⁹ Exemple de combinaison de recherche pour PubMed : ("cardiac resynchronization therapy"[MeSH Terms] OR ("cardiac"[All Fields] AND "resynchronization"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "cardiac resynchronization therapy"[All Fields]) AND ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])

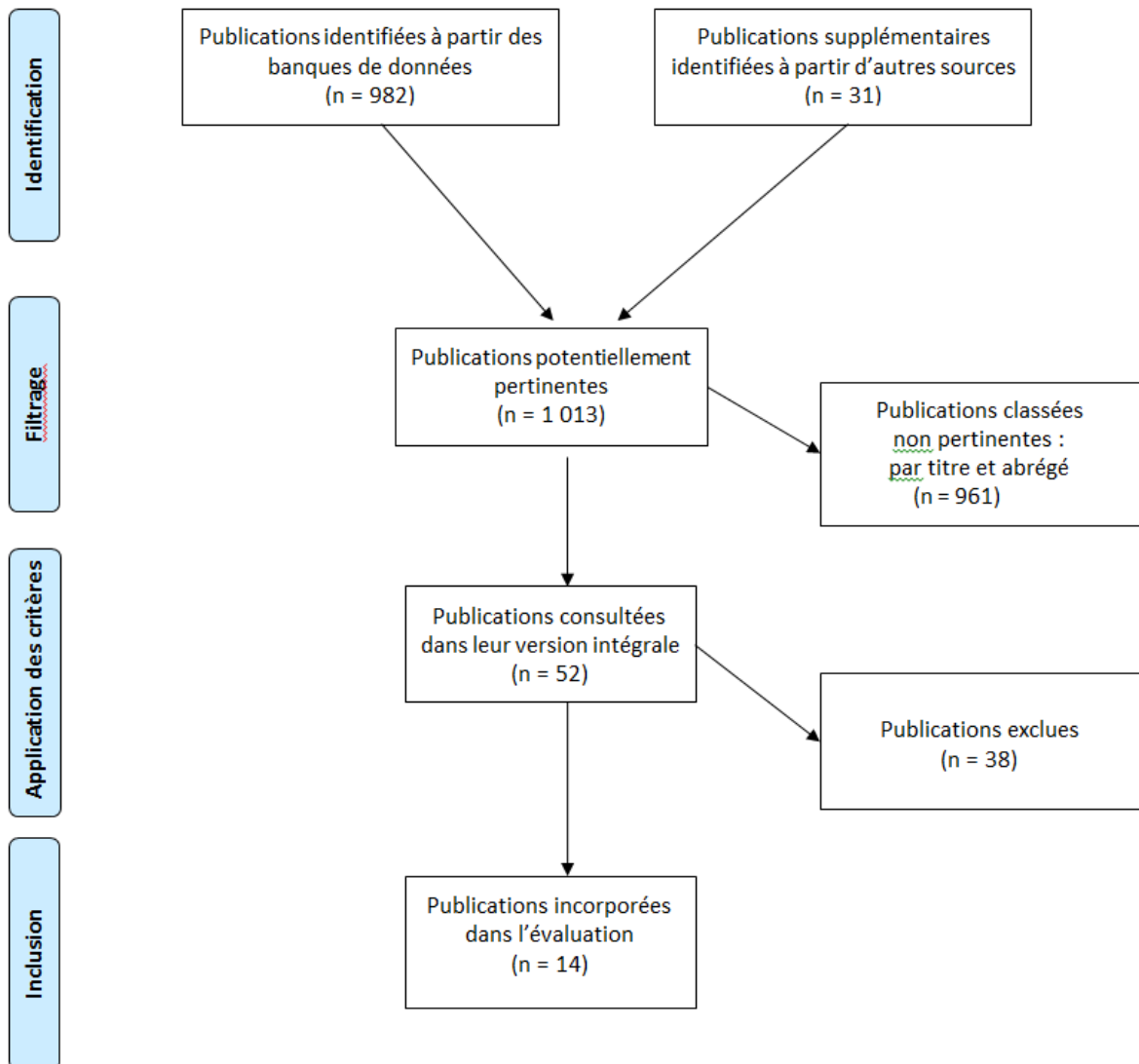


Fig. 3 : Procédure de recherche de littérature (date de référence : 15.04.2014)

Une liste contenant les publications que nous avons retenues a été soumise aux deux spécialistes susmentionnés à des fins d'évaluation et communiquée pour consultation aux décanats des cinq facultés de médecine suisses ainsi qu'à la Fédération des associations suisses du commerce et de l'industrie de la technologie médicale (FASMED). Cette procédure de consultation a permis d'identifier d'autres travaux de littérature secondaire et des informations complémentaires sur les grilles quantitatives de la thérapie de resynchronisation cardiaque en Suisse. Aucune autre étude publiée répondant à nos critères d'inclusion n'a pu être ainsi identifiée.

1.3.1 Résultats de la recherche de littérature

Neuf méta-analyses ont pu être identifiées au total ; elles se basent essentiellement sur un ensemble de 21 études primaires (cf. Annexe A2) sur l'efficacité de la thérapie de resynchronisation cardiaque chez des patients présentant les stades NYHA III et IV, et de 6 études primaires menées sur des patients présentant le stade NYHA I ou II. Une méta-analyse a pour objet les effets indésirables de la resynchronisation cardiaque à tous les stades NYHA (van Rees, voir chapitre 2.2.1). Les études sont très hétérogènes en ce qui concerne le nombre de participants, la méthodologie et la forme de thérapie étudiée.

Dans les études sur les patients des **stades NYHA III et IV**,

- 4 études ont comparé le traitement « TMO+TRC » au traitement uniquement médicamenteux « TMO seul »,
- 4 études ont comparé le traitement « TMO+TRC » en mode activé (« CRT on ») au traitement « TMO+TRC » en mode désactivé (« CRT off »),
- 4 études ont comparé le traitement « TMO+TRC » à une autre technique du stimulateur, et
- 9 études ont comparé le traitement « TMO+TRC+DAI » à un traitement « TMO+DAI ».

Seules 7 des 21 études comportaient plus de 100 participants dans chaque bras d'étude (voir Annexe A2, n° 3, 5, 6, 7, 11, 12 et 19).

Dans les études sur les patients des **stades NYHA I et II**,

- 1 étude a comparé le traitement « TMO+TRC » en mode activé (« CRT on ») au traitement « TMO+TRC » en mode désactivé (« CRT off »),
- 1 étude a comparé le traitement « TMO+TRC » à une autre technique du stimulateur, et
- 4 études ont comparé le traitement « TMO+TRC+DAI » à un traitement « TMO+DAI ».

Seules 3 des 6 études comportaient plus de 100 participants dans chaque bras d'étude (voir Annexe A2, n° 10, 16 et 18).

Aucune étude n'a directement comparé le traitement « TMO+TRC » chez les patients des stades NYHA I et II à un traitement uniquement médicamenteux (« TMO seul »). Cela tient au fait que, chez les patients des stades NYHA I et II, ce n'est que lorsqu'il existe en plus des arythmies malignes que l'on envisage l'association d'une thérapie de resynchronisation et d'un traitement par DAI.

Les résultats des 9 méta-analyses sont dans un premier temps présentés aux chapitres 2.1.1 et 2.2.1. Les méta-analyses présentent cependant en partie les résultats d'études dont les participants sont concernés par les quatre classes NYHA, et incluent également de nombreuses études qui ne font apparaître aucun résultat statistiquement significatif. C'est pourquoi les résultats de 5 études primaires significatives sont en outre présentés au chapitre 2.1.2.

1.3.2 Evaluation de la qualité de la littérature identifiée

L'appréciation de la qualité de la littérature identifiée et incluse dans l'évaluation a été confiée à deux experts indépendants l'un de l'autre, conformément à la procédure du réseau SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)¹⁰ et a ensuite été classée selon l'une des quatre catégories suivantes :

Hypothèse de biais faible	A	La totalité ou la grande majorité des critères d'évaluation sont remplis. Il n'y a pas lieu de s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis.
Hypothèse de biais basse à modérée	B1	Certains des critères d'évaluation sont remplis. Il n'y a guère lieu de s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis ou décrits de façon adéquate.
Hypothèse de biais modérée à élevée	B2	Certains des critères d'évaluation sont remplis. On peut éventuellement s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis ou décrits de façon adéquate.
Hypothèse de biais élevée	C	Certains des critères d'évaluation sont remplis. On peut s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis ou décrits de façon adéquate.

Tableau 2 : Catégories d'évaluation de la qualité

¹⁰ <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>. Les listes de contrôle suivent aujourd'hui le schéma d'évaluation du GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Les études identifiées sont réparties comme suit :

Auteur principal	Type	Catégorie
Adabag et al.	MA	B1
Al-Majed et al.	MA	A
Bertoldi et al.	MA	A
Huang et al.	MA	A
Lubitz et al.	MA	B1
Santangeli et al.	MA	B1
Tu et al.	MA	B1
Van Rees et al.	MA	B1
Wells et al.	MA	A
Abraham et al.	EP	A
Bristow et al.	EP	B1
Cleland et al.	EP	B1
Moss et al.	EP	B1
Tang et al.	EP	A

MA : méta-analyse ; EP : étude primaire

Tableau 3 : Evaluation de la qualité des études

2 Effets médicaux

2.1 Effets souhaités

Les principales mesures des effets souhaités dans le traitement de l'insuffisance cardiaque par TRC sont la mortalité globale, l'amélioration de l'état fonctionnel (classe NYHA) et la qualité de vie. Le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque est difficile à interpréter car il dépend également du médecin référent/traitant. L'amélioration des paramètres cardiaques seule n'est pas très parlante car elle peut, mais pas nécessairement, s'accompagner d'une amélioration de l'état fonctionnel¹¹ et/ou de la qualité de vie.

2.1.1 Résultats des méta-analyses

Adabag et ses collaborateurs [Adabag et al., 2011a] ont comparé, dans une méta-analyse de 5 ECR (cf. Annexe A2, n° 6, 10, 12, 16 et 18), l'effet de la TRC à l'effet du DAI chez des patients présentant une insuffisance cardiaque légère (classe NYHA I ou II), une FE \leq 40 % et une durée du QRS \geq 120 ms. La mortalité globale dans le groupe TRC était de 8 %, contre 11,5 % dans le groupe DAI (rapport de risques : 0,81 % ; intervalle de confiance à 95 % : 0,65 – 0,99, p=0,04). Le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque était également inférieur, avec 11,6 % contre 18,2 % dans le groupe TRC (rapport de risques : 0,68 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,59 – 0,79, p<0,001). Dans le sous-groupe des patients présentant une insuffisance cardiaque NYHA I, la mortalité n'a pas différé de façon significative entre les deux groupes (6,0 % contre 7,1 %) ; mais là aussi, le nombre des hospitalisations a été inférieur dans le groupe TRC (11,9 % contre 20,5 % ; rapport de risques : 0,57 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,34 – 0,97, p=0,04).

En 2011, Al-Majed et al. [Al-Majed et al., 2011] ont effectué une mise à jour d'une revue systématique antérieure réalisée par [McAlister et al., 2007]. Ils ont pris en compte, dans leur méta-analyse, 6 ECR portant sur des patients atteints d'une insuffisance cardiaque NYHA I ou II et 19 ECR portant sur des patients de la classe NYHA III ou IV (Annexe A2, n° 1-20, et cinq autres études). Tous les patients présentaient une FE \leq 40 % et ont reçu un TMO. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque légère (NYHA I ou II), la TRC a réduit la mortalité globale (RR : 0,83 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,72 – 0,96) et le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (RR : 0,71 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,57 – 0,87) de façon significative, sans toutefois avoir d'impact sur les paramètres fonctionnels cardiaques ou la qualité de vie¹². De même, chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque plus sévère, la mortalité globale (RR : 0,78 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,67 – 0,91) et le taux d'hospitalisation (RR : 0,65 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,50 – 0,86) ont diminué, et les paramètres fonctionnels cardiaques se sont en outre améliorés. Dans 4 études sur des patients

¹¹ La TRC entraîne souvent une modification favorable de la structure du cœur, ce qui constitue l'un des principaux mécanismes d'action de la resynchronisation.

¹² Mesurée sur des échelles spécifiques de la qualité de vie comme le « Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire » (MLHFQ) ou le « Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire ».

atteints d'une insuffisance cardiaque NYHA III ou IV, une amélioration de la symptomatologie d'une classe NYHA a été décrite (RR : 1,6 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,34 – 1,92).

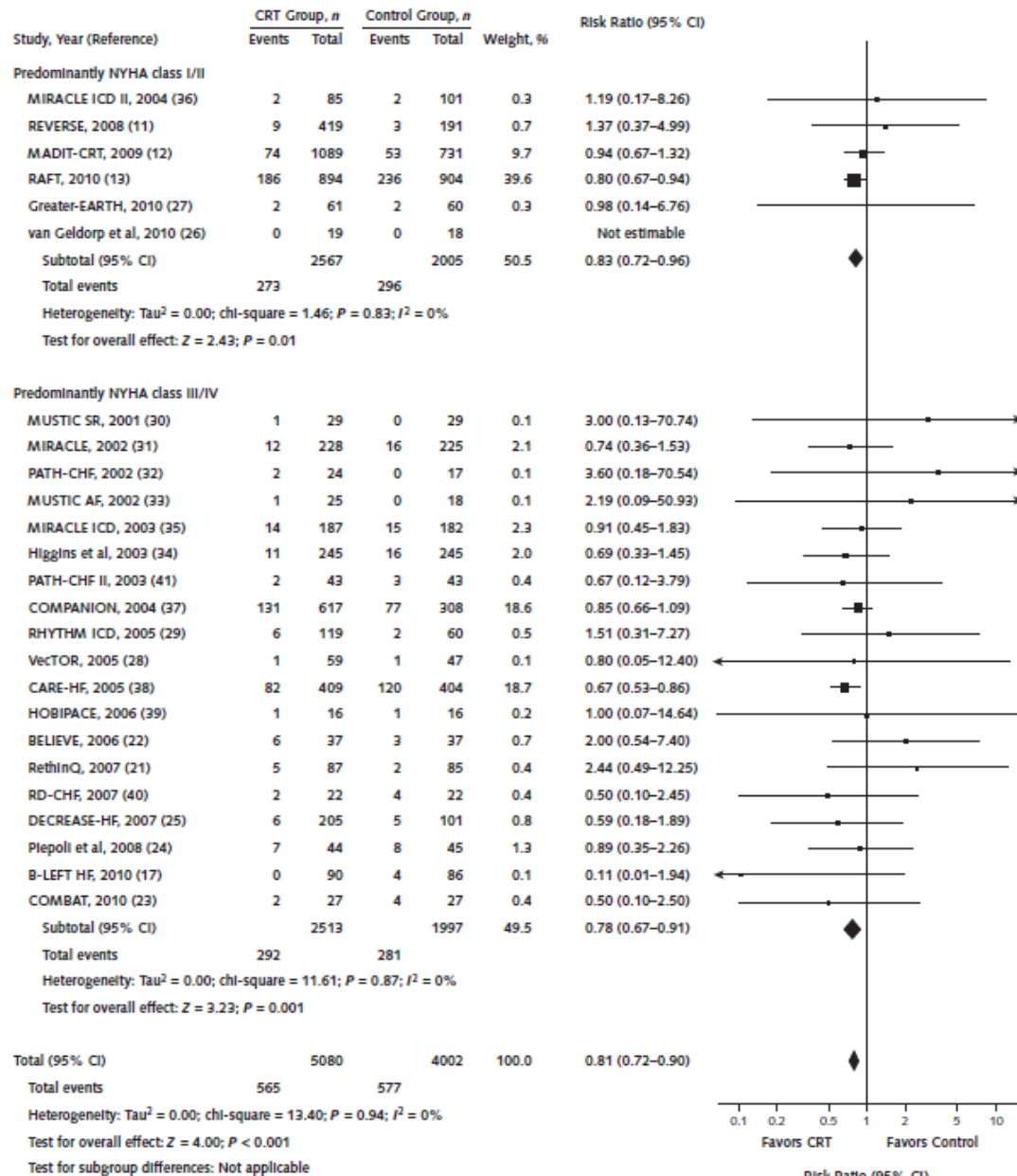


Fig. 4 : Mortalité globale dans le groupe TRC vs le groupe témoin (source : Al-Majed et al., 2011)

Bertoldi et al. [Bertoldi et al., 2011] ont analysé, dans une méta-analyse, l'efficacité de la TRC seule, respectivement la combinaison de la TRC et du DAI avec la mise en œuvre du DAI seul, à chaque fois en association avec un traitement TMO. Douze études ont été incluses au total (Annexe A2, n° 3, 5, 6, 9, 10, 12I/II, 13, 14, 16, 18). La FE moyenne était < 30 %, le durée du QRS dépassait 150 ms à chaque fois. Tant dans le groupe « TMO seul+TRC » que dans le groupe « TMO+TRC+DAI », on a observé, comparé au traitement « TMO seul+DAI », une diminution

significative de la mortalité globale, l'effet chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque NYHA III ou IV étant cependant plus prononcé.

Huang et al. [Huang et al., 2010] ont étudié l'influence du traitement « TMO+TRC+DAI » sur la mortalité. Ils ont inclus, dans leur évaluation, 7 ECR (Annexe A2, n° 5, 6, 12 I/II, 15 et deux autres études). La fraction d'éjection des patients était inférieure à 25 %, la durée du QRS supérieure à 150 ms. L'analyse combinée a révélé une réduction significative de la mortalité globale dans le traitement « TRC+DAI+TMO » (odds ratio [OR] : 0,55 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,40 – 0,76, $p=0,0002$). Cela a également été le cas pour la comparaison du traitement « TRC+DAI+TMO » avec un traitement « TRC seule+TMO » (odds ratio : 0,48 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,31 – 0,75, $p=0,001$) ou un traitement purement médicamenteux (odds ratio : 0,64 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,46 – 0,9, $p=0,009$).

Lubitz et al. [Lubitz et al., 2010] ont analysé l'effet de la TRC chez des patients présentant une insuffisance cardiaque NYHA I ou II au bout d'un an, et ont pu identifier deux études (Annexe A2, n° 10 et 18). La fraction d'éjection des patients était $< 40\%$, et la durée du QRS > 120 ms. La TRC a réduit le nombre de cas d'insuffisance cardiaque (odds ratio : 0,57 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,46 – 0,70), sans toutefois avoir d'impact sur la mortalité globale (OR : 0,96 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,67 – 1,36).

Santangeli et al. [Santangeli et al., 2011] ont étudié la TRC chez des patients présentant une insuffisance cardiaque légère (NYHA I ou II). La fraction d'éjection était $< 40\%$, et la durée du QRS dépassait 120 ms. Les résultats globaux de 5 études (Annexe A2, n° 6, 10, 12, 16 et 18) montrent que la TRC diminue la mortalité globale (OR : 0,78 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,63 – 0,97 ; $p=0,024$) et le nombre de cas d'insuffisance cardiaque (OR : 0,63 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,52 – 0,76, $p<0,001$). En outre, la fraction d'éjection s'est améliorée et la progression de la maladie vers une classe NYHA plus sévère a été évitée.

Tu et al. [Tu et al., 2011 ; Tu et al., 2013] ont également étudié l'effet de la TRC dans le groupe présentant une insuffisance cardiaque légère (NYHA I ou II), en incluant cependant 8 études au total (Annexe A2, n° 3, 6, 8, 10, 12/II, 16, 18 et van Geldorp 2010). La fraction d'éjection était inférieure à 40 %, et la durée QRS dépassait 120 ms. Ce groupe de travail a lui aussi constaté que la TRC diminue la mortalité globale (RR : 0,79 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,67 – 0,93) et le nombre de cas d'insuffisance cardiaque (RR : 0,69 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,60 – 0,79). Ils ont cependant constaté, dans le groupe de patients traités par TRC, un taux de complication plus élevé (RR : 1,74 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,44 – 2,11) que dans le groupe témoin.

Wells et al. [Wells et al., 2011] ont analysé l'effet de la TRC à l'aide de 12 études portant au total sur 7 538 participants (Annexe A2, n° 3, 5, 10, 11, 12 I/II, 14, 16, 18, 19, 20 et Lozano et al., 2000). La fraction d'éjection était inférieure à 30 %, et la durée du QRS supérieure à 150 ms. L'administration complémentaire d'une TRC, comparée à un traitement médicamenteux optimal seul, a réduit la mortalité globale de façon significative (RR : 0,73 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,62 – 0,85). Par comparaison à un traitement « TMO+DAI », le traitement « TMO+TRC+DAI » a également diminué la mortalité globale (RR : 0,83 ; intervalle de confiance à

95 % : 0,72 – 0,96). Cet avantage du traitement « TMO+TRC+DAI » n'a cependant été statistiquement significatif que chez les patients présentant une insuffisance cardiaque légère (NYHA I ou II) (RR : 0,8, intervalle de confiance à 95 % : 0,67 – 0,96), mais ne l'a plus été chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque d'un stade plus sévère (NYHA III ou IV) (RR : 0,84 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,69 – 1,07).

2.1.2 Résultats d'études primaires significatives

La partie qui suit présente les résultats d'études primaires significatives sur l'effet de la thérapie de resynchronisation cardiaque¹³.

Patients en insuffisance cardiaque chronique de stade III ou IV

Cleland et al. [Cleland et al., 2005] ont étudié 813 patients présentant une insuffisance cardiaque chronique de stade NYHA III ou IV, qui avaient déjà reçu un traitement médicamenteux standard (« étude CARE-HF », voir Annexe A2, n° 3 et Annexe A3). La durée moyenne de suivi était de 29,4 mois. Ce traitement médicamenteux a été poursuivi seul chez 404 patients (groupe témoin), et une TRC a été effectuée en complément chez 409 patients. Les groupes étudiés étaient comparables en ce qui concerne les paramètres fondamentaux : âge (66/67 ans), sexe masculin (73 %/74 %), fraction d'éjection (25 % chez les deux groupes), durée du QRS (160 ms chez les deux groupes) ; la médication était elle aussi comparable chez les deux groupes.

En termes de mortalité globale, on a observé 82 événements mortels chez les 409 patients (82/409 = 0,20049) du groupe TRC, mais 120 événements chez les 404 patients (120/404 = 0,29903) du groupe témoin (= traitement médicamenteux seul). La réduction du risque absolu grâce à la TRC a donc été de (0,29903 – 0,20049 =) 0,09654. Cela correspond à un « nombre de sujets à traiter » pour éviter un événement mortel de 10,4, pour une durée moyenne de suivi de 29,4 mois.

En termes de taux de réhospitalisation, on a observé 72 événements chez les 409 patients (72/409 = 0,17604) du groupe TRC, mais 133 événements chez les 404 patients (133/404 = 0,32921) du groupe témoin. La réduction du risque absolu grâce à la TRC a donc été de (0,32921 – 0,17604 =) 0,15317. Cela correspond à un « nombre de sujets à traiter » pour éviter une réhospitalisation de 6,5, pour une durée moyenne de suivi de 29,4 mois.

Abraham et al. [Abraham et al., 2002] ont étudié, chez 453 patients présentant pour la plupart (90 %) une insuffisance cardiaque NYHA III, l'effet de la TRC (étude MIRACLE, cf. Annexe A2, n° 11). Tous les patients présentaient une fraction d'éjection ≤ 35 % et un intervalle QRS > 130 ms. Une TRC a été réalisée chez 228 patients, tandis que 225 patients ont été assignés à un groupe témoin. Au bout de 6 mois, seuls 18 patients du groupe de traitement, mais 34 patients du groupe témoin ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque aggravée (hazard ratio [HR] : 0,5 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,28 – 0,88, p=0,02). La courte durée de suivi relativise la validité de cette étude.

¹³ On entend ici par études « significatives », les études évaluées qui ont eu, dans le cadre des méta-analyses (Al Majed et al., 2011, par exemple, cf. p. 12), un poids déterminant.

Bristow et al. ont analysé, dans l'**étude COMPANION** (cf. Annexe A2, n° 5 et Annexe A3, [Bristow et al., 2004]) l'influence de la thérapie de resynchronisation sur la mortalité et le taux d'hospitalisation chez 1 520 patients présentant une insuffisance cardiaque NYHA III ou IV et un intervalle QRS d'au moins 120 ms. Tous les patients ont reçu un traitement médicamenteux optimal (TMO). Ils ont ensuite été randomisés, dans un rapport 1:2:2, dans un groupe « TMO seul », « TMO+TRC » et « TMO+TRC+DAI ». La période de suivi était de 12 mois. En termes de critère composite (décès ou hospitalisation), on a constaté un avantage pour le traitement « TMO+TRC » (hazard ratio : 0,81, $p=0,014$) et le traitement « TMO+TRC+DAI » (hazard ratio : 0,80, $p=0,01$) par rapport au traitement « TMO seul ». Si l'on considère uniquement les décès, on a observé dans le groupe « TMO+TRC » 131 cas (21,2 %, pour $n = 617$) et 77 cas (25,0 %, pour $n = 308$) dans le groupe « TMO seul ». En termes de mortalité seule, l'avantage du traitement « TMO+TRC » a certes pu être encore prouvé dans la tendance, mais sans être statistiquement significatif ($p=0,059$).

Patients en insuffisance cardiaque chronique de stade I ou II

Tang et al. [Tang et al., 2010] se sont penchés, dans leur étude, sur la réduction de la mortalité globale et du taux de réhospitalisation chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de stade NYHA II et des arythmies malignes (**étude RAFT**, cf. Annexe A2, 16). Ainsi, 1 438 patients ont été randomisés soit dans un groupe traité par DAI (« DAI+TMO »), soit dans un groupe traité par « DAI+TRC+TMO ». La durée moyenne de suivi était de 40 mois. La fraction d'éjection moyenne était de 23 %, et la durée moyenne du QRS de 158 ms. En termes de mortalité globale, on a observé 110 événements mortels chez 708 patients ($110/708 = 0,155$) dans le groupe « TMO+TRC+DAI », mais 154 événements chez 730 patients ($154/730 = 0,211$) dans le groupe témoin (= « TMO+DAI » seul). La réduction du risque absolu grâce à la TRC a donc été de ($0,211 - 0,155 =$) 0,06. Cela correspond à un « nombre de sujets à traiter » pour éviter un événement mortel de 18, pour une durée moyenne de suivi de 40 mois.

En termes de taux de réhospitalisation, on a observé 115 événements chez 708 patients ($115/708 = 0,162$) dans le groupe « TMO+TRC+DAI », mais 159 événements chez 730 patients ($159/730 = 0,218$) dans le groupe témoin. La réduction du risque absolu grâce au traitement « TMO+TRC » a donc été de ($0,218 - 0,162 =$) 0,06. Cela correspond à un « nombre de sujets à traiter » pour éviter une réhospitalisation de 18, pour une durée moyenne de suivi de 40 mois.

Il convient de souligner que, dans cette étude, on a comparé un groupe de patients traités par « TRC+DAI+TMO » à un groupe ayant reçu un traitement « TMO+DAI ». La transférabilité directe des résultats à la comparaison des groupes « TMO+TRC » et « TMO seul » (et donc comme dans l'étude sur les patients en insuffisance cardiaque NYHA III ou IV) n'est que partielle ; les résultats peuvent cependant donner une indication sur l'efficacité d'une TRC complémentaire dans ce groupe de patients.

La plus vaste étude publiée jusqu'à présent est l'**étude MADIT-CRT** (cf. Annexe A2, n° 10) [Moss et al., 2009], une étude en simple aveugle, qui a assigné, de manière randomisée, 1 820 patients en insuffisance cardiaque NYHA I ou II à un groupe sous « TMO+DAI » ou un groupe sous

« DAI+TRC+TMO ». La durée moyenne de suivi était de 2,4 ans. L'étude MADIT-CRT a pu prouver une réduction pour le traitement « TMO+TRC+DAI » en ce qui concerne le critère primaire d'évaluation (décès **ou** aggravation aigüe de l'insuffisance cardiaque) : ce critère primaire a été atteint chez 17,2 % des patients sous traitement « TMO+TRC+DAI », par comparaison avec les 25,3 % des patients du groupe « DAI+TMO » seul. La mortalité était en revanche comparable entre les groupes, avec 6,8 % des patients dans le groupe « TMO+TRC+DAI », contre 7,3 % dans le groupe « DAI+TMO », et n'était pas significative statistiquement.

2.1.3 Discussion des résultats relatifs aux effets souhaités

Méta-analyses

Les méta-analyses des ECR concluent presque toutes qu'un traitement « TMO+TRC » est associé à un bénéfice pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique. La plupart des méta-analyses ont inclus les études primaires décrites au chapitre 2.1.2. Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec prudence car les ECR sur lesquelles reposent les méta-analyses sont liées à plusieurs restrictions :

- Dans toutes les études de base, aussi bien les patients de la classe NYHA I que ceux de la classe NYHA IV, qui **ne** peuvent être traités **en ambulatoire**¹⁴, sont largement sous-représentés. La preuve de l'efficacité du traitement « TMO+TRC » chez ces groupes de patients n'a pas été suffisamment établie par les ECR.
- Presque toutes les études ont utilisé comme critères d'inclusion la coexistence d'une insuffisance cardiaque, d'une FE ≤ 40 % (ou $\leq 35\%$ dans certains cas) et d'un allongement du complexe QRS ≥ 120 ms. Dans ce contexte, on signalera l'étude la plus récente (et probablement la plus vaste) de [Ruschitzka et al., 2013], qui démontre qu'un traitement « TMO+TRC » administré chez des patients présentant un complexe QRS étroit (< 130 ms) n'est pas efficace, voire qu'il a un effet indésirable. L'effet le plus important du traitement « TMO+TRC » se voit chez les patients ayant une durée du QRS supérieure à 150 ms [Cleland et al., 2013 ; Sipahi et al., 2011 ; Stavrakis et al., 2012]. Cette restriction d'indication s'est ensuite retrouvée dans les directives actuellement en vigueur [Brignole et al., 2013 ; Russo et al., 2013].
- La répartition des âges et des sexes, dans les études, diffère considérablement de la réalité des soins dans le « monde réel ». On doit en tout cas se demander si les patients âgés, qui se trouvent déjà proches de l'espérance de vie naturelle, bénéficient autant de la réduction de la mortalité que les participants plus jeunes des populations des études. Trois études d'observation ont toutefois révélé une grande concordance en ce qui concerne les paramètres fonctionnels cardiaques entre les populations des études et les cohortes du « monde réel » [Bank et al., 2012 ; Dickstein et al., 2009 ; Hürlimann et al., 2010].
- Certaines méta-analyses incluent un nombre très faible de patients (moins de 50) et une durée de suivi de seulement 6 mois, ce qui limite aussi nettement l'interprétabilité des

¹⁴ Il s'agit de patients présentant une insuffisance cardiaque très avancée qui, dans le cadre d'un traitement hospitalier, nécessitent un traitement **intraveineux** par diurétiques et inotropiques ou d'autres mesures de soutien.

données rapportées concernant la mortalité. Les résultats de ces études individuelles incluses n'ont pas atteint de signification statistique.

- Quasiment toutes les méta-analyses indiquent essentiellement une réduction du risque relatif bien que, pour l'identification des effets, c'est la réduction du risque absolu qui doit être prioritaire.

Etudes primaires

Chez les patients en insuffisance cardiaque NYHA III ou IV, toutes les études primaires significatives démontrent qu'un traitement « TMO+TRC » conduit à une réduction du taux de (ré)hospitalisation. Pour ce qui est de la mortalité, l'étude CARE-HF a révélé un effet significatif, mais pas l'étude COMPANION, bien que, dans cette dernière, on ait observé aussi une tendance à cet effet. Cela est probablement dû aux durées de suivi différentes (29,4 mois pour CARE-HF contre 12 mois pour COMPANION) et à un taux de crossover élevé dans l'étude COMPANION.

Chez les patients en insuffisance cardiaque NYHA I ou II, seule l'étude RAFT a révélé un effet favorable en ce qui concerne la mortalité, tandis que l'étude MADIT-CRT, d'une ampleur à peu près identique, n'a démontré aucune différence. Les raisons de ces différences de résultats en termes de mortalité ne sont pas très claires. Les patients de l'étude RAFT étaient bien plus gravement malades (NYHA II et III) que ceux de l'étude MADIT-CRT (NYHA I et II) : la mortalité annuelle de référence, dans chaque groupe témoin, était nettement plus élevée dans l'étude RAFT que dans l'étude MADIT-CRT (7,9 % par an contre 3,3 % par an). Il est donc probable que les différences de mortalité s'expliquent par une population de patients plus graves et une durée de suivi plus longue dans RAFT (40 mois contre 2,4 ans). Il faut en outre tenir compte du fait que l'étude MADIT-CRT présentait un taux d'abandon/crossover élevé.

2.2 Effets indésirables

Parmi les effets indésirables de la resynchronisation cardiaque figurent surtout les hématomes, qui apparaissent au moment de l'implantation de l'appareil ou après, les infections au niveau du site d'implantation, les déplacements d'électrodes et la stimulation postopératoire du diaphragme. Ces effets secondaires peuvent être généralement traités et supprimés par des mesures simples.

Parmi les complications graves figurent la perforation du ventricule droit, une lésion des vaisseaux du cœur (dissection du sinus coronaire) et l'affaissement d'un poumon (pneumothorax) lors de l'implantation de l'appareil. Le traitement de ces complications est plus complexe et nécessite, dans certains cas, une intervention cardiaque ; elles peuvent même avoir une issue fatale.

2.2.1 Résultats des études

Van Rees et ses collaborateurs [van Rees et al., 2011] ont étudié, dans une revue systématique, l'incidence des complications dans 11 études « TMO+DAI » et 7 études « TMO+TRC ». Le taux de mortalité dans les 30 jours suivant l'implantation de l'appareil était de 0,7 % chez les patients sous « TMO+TRC » et de 0,6 % dans le groupe sous DAI¹⁵. Des lésions des vaisseaux du cœur sont survenues chez 2,0 % des patients du groupe « TMO-TRC » ; et le taux de pneumothorax ne différait pas entre le groupe sous « TMO+TRC » et celui sous DAI (0,9 % chacun). Les déplacements d'électrodes ont été, avec 5,7 % dans le groupe sous « TMO+TRC », plus de trois fois plus nombreux que dans le groupe sous DAI. Cette observation a également été confirmée par un autre groupe de travail [Schuchert et al., 2013]. De même, les méta-analyses indiquées au chapitre 2.1.1 aboutissent, dans la mesure où cela est précisé, à des résultats similaires [Adabag et al., 2011b ; Al-Majed et al., 2011 ; Bertoldi et al., 2011] à ceux du groupe de travail de van Rees et de ses collaborateurs.

2.2.2 Discussion des résultats relatifs aux effets indésirables

L'incidence des effets indésirables n'est certainement pas à négliger, même si des effets secondaires graves (pouvant aller jusqu'au décès), par rapport au pronostic général de l'évolution de l'insuffisance cardiaque chronique, sont des événements très rares. Lors de l'évaluation, il convient de tenir compte du fait qu'il s'agit, d'une part, principalement de patients très gravement atteints, et d'autre part, de patients issus d'une population d'étude sélectionnée.

En 2009 ont été publiées des données issues d'une étude d'observation portant sur 2 438 patients traités par « TMO+TRC » et répartis dans 140 centres de 13 pays européens. Le taux de mortalité, pendant leur séjour à l'hôpital, était ici de 0,5 % [Dickstein et al., 2009], et se situe donc dans une fourchette comparable à l'étude de van Rees et al.

Les données spécifiques à la Suisse sont indiquées dans une publication de l'université de Zurich [Hürlimann et al., 2010]. Ainsi, chez les 208 patients traités successivement entre 2003 et 2010 par « TMO+TRC » ou TRC-DAI, les taux de complication ont été les suivants : hématome (sans reprise chirurgicale) 5 %, hématome (avec reprise chirurgicale) 3,5 %, infection locale 1,9 %, infection avec retrait du système 0,5 %, déplacement d'électrodes 5,3 %, lésion du sinus coronaire 2,4 %, perforation du ventricule droit 0,5 % et pneumothorax 2,4 %.

Globalement, on peut donc conclure, sur la base des données du « monde réel », que l'implantation d'appareils de TRC est une mesure thérapeutique potentiellement dommageable, qui doit cependant être considérée par rapport aux risques globaux de la maladie.

¹⁵ Chez des patients sans thoracotomie, c'est-à-dire sans ouverture chirurgicale de la cage thoracique.

2.3 Evaluation de l'effet en QALY

2.3.1 Qualité de vie

La qualité de vie des patients en insuffisance cardiaque chronique est appréhendée à l'aide de la description des symptômes subjectifs dans chaque classe NYHA (cf. Tableau 1). On peut donc comprendre que, dans la littérature, aucune diminution de la qualité de vie ou, tout au plus, une légère diminution ne soit décrite pour les classes NYHA I et II, mais que ce soit le cas pour les classes NYHA III et IV [Gastelurrutia et al., 2013]. Deux publications indiquent également que la réalisation d'un traitement « TMO+TRC » en classes NYHA III ou IV est liée à une amélioration de la qualité de vie (amélioration d'une classe NYHA), mais pas en classes NYHA I et II [Calvert et al., 2005 ; Chen et al., 2012].

L'indice de Karnofsky a été utilisé pour évaluer la qualité de vie, conformément à la méthodologie du Swiss Medical Board ; il faut toutefois avoir conscience que l'utilisation de cet indice représente, en règle générale, une forte simplification puisqu'il s'agit d'une échelle purement « fonctionnelle », qui ne tient pas compte des aspects émotionnels. L'indice de Karnofsky offre, d'autre part, une variable de mesure plutôt « objectivable » à des fins de comparaison, au regard des bases de décision de l'assurance obligatoire des soins (AOS).

Valeur	Description
1.0	Le patient ne présente aucun signe ou symptôme de la maladie.
0.9	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie.
0.8	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs.
0.7	Le patient est capable de se prendre en charge, mais est incapable de mener une vie normale ou de travailler.
0.6	Le patient nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart des soins personnels.
0.5	Le patient nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents.
0.4	Le patient est handicapé et nécessite une aide et des soins particuliers presque quotidiennement.
0.3	Le patient est sévèrement handicapé. L'hospitalisation est nécessaire.
0.2	Le patient, très malade, nécessite un traitement de soutien actif.
0.1	Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement.
0.0	Décès.

Tableau 4 : Indice de Karnofsky [Karnofsky et al., 1949]

2.3.2 Hypothèses et calculs

Pour établir un modèle d'effet (simplifié), on a distingué trois groupes de patients :

1. les patients qui ne présentent pas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque pendant la période d'observation, ou qui montrent une amélioration de la symptomatologie grâce au traitement « TMO+TRC » ;
2. les patients qui doivent être réhospitalisés plusieurs fois pendant la période d'observation ;
3. les patients qui décèdent pendant la période d'observation.

Les trois groupes figurent dans les quatre catégories de patients indiquées au chapitre 1.1.2 (« TMO seul », « TMO+TRC », « TMO+DAI » et « TMO+TRC+DAI »).

Patients en insuffisance cardiaque chronique de stade III ou IV

Pour établir le modèle d'effet chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, on a d'abord représenté les résultats concernant l'effet rapportés à 100 patients en stade NYHA III ou IV. Il convient de rappeler que ces chiffres se rapportent à une période d'observation de 30 mois (selon l'étude de Cleland et al., 2005).

	TMO+TRC	TMO seul
	Sur 100 patients dans chaque groupe	
Groupe 1 : patients qui ne présentent pas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque pendant la période d'observation, ou qui montrent une amélioration de la symptomatologie	62 ¹	37 ¹
Groupe 2 : patients qui doivent être réhospitalisés plusieurs fois pendant la période d'observation	18	33
Groupe 3 : patients qui décèdent pendant la période d'observation	20	30

¹ valeur calculée (en pourcentage)

Tableau 5 : Effets avec traitement « TMO+TRC » par rapport au traitement médicamenteux seul (« TMO seul »)

La détermination du QALY passe en outre par toute une série d'hypothèses :

- Groupe 1 :
Les patients de ce groupe ont en moyenne une qualité de vie de 0,75 selon l'indice de Karnofsky. La thérapie de resynchronisation cardiaque conduit à une amélioration de la symptomatologie d'une classe NYHA ; la qualité de vie des patients sous « TMO+TRC » est en moyenne de 0,85 ; elle demeure inchangée (0,75) chez les patients sous « TMO seul ».

- Groupe 2 :
Les patients de ce groupe sont hospitalisés plusieurs fois pendant la période d'observation. C'est pourquoi ils ont en moyenne une moins bonne qualité de vie, soit 0,6 selon l'indice de Karnofsky.
- Groupe 3 :
Les patients de ce groupe décèdent à un moment ou à un autre de la période d'observation. Pour simplifier le calcul, il est supposé que le décès survient au milieu de la période d'observation. Les patients ont donc (pour une valeur de départ de 0,75), pendant la moitié de la période d'observation, une qualité de vie de 0,75 selon l'indice de Karnofsky, ou de 0,375 si l'on considère l'ensemble de la période d'observation.

Le modèle d'effet peut être représenté sous forme de graphique (NYHA III ou IV) comme suit :

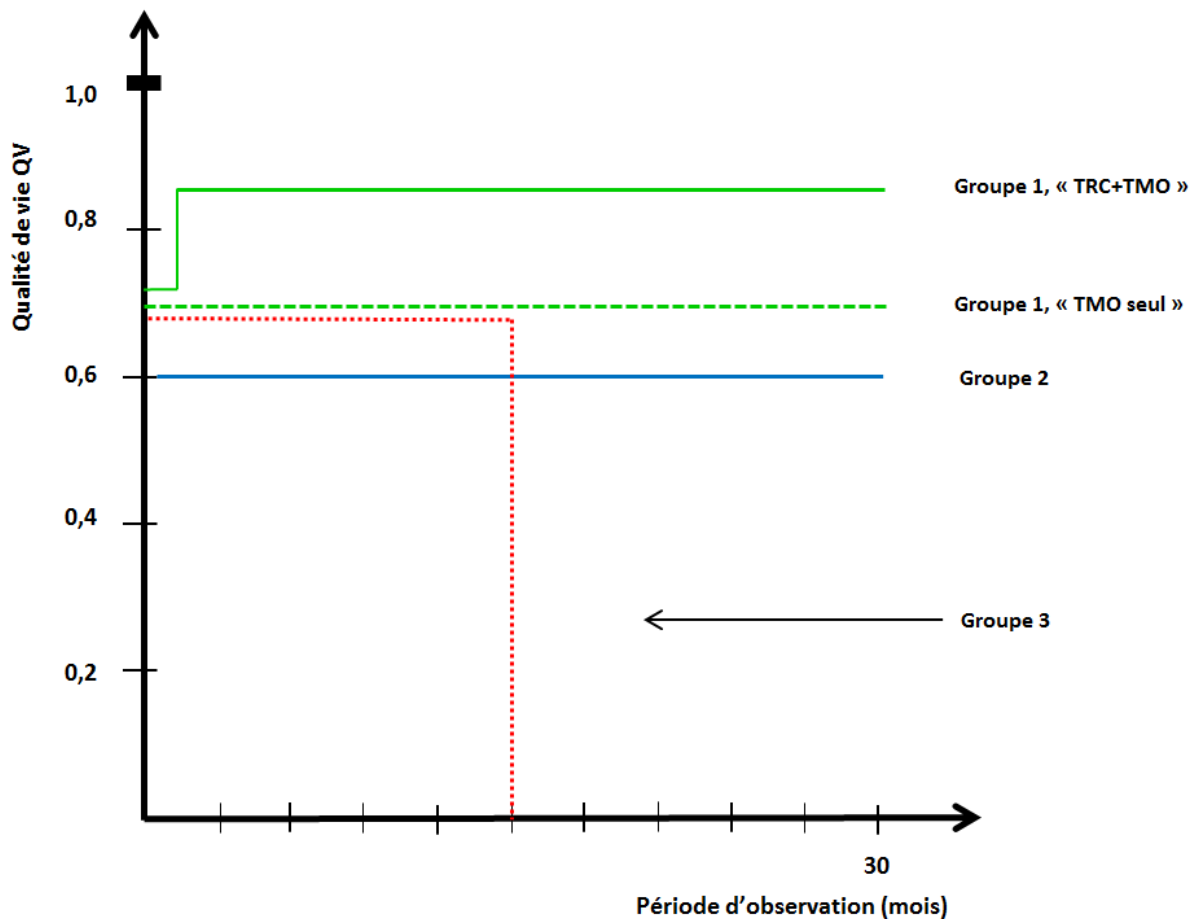


Fig. 5 : *Modèle d'effet du traitement « TMO+TRC » vs le traitement « TMO » dans l'insuffisance cardiaque NYHA III ou IV*

Compte tenu des hypothèses établies, on calculera comme suit, chez les patients en insuffisance cardiaque NYHA III ou IV :

l'effet W du traitement « TMO+TRC » :

$$\begin{aligned}
 W_{[\text{« TMO+TRC »}]} &= W_{[\text{« TMO+TRC »}]} \text{ groupe 1} + W_{[\text{« TMO+TRC »}]} \text{ groupe 2} + W_{[\text{« TMO+TRC »}]} \text{ groupe 3} = \\
 &(62 \text{ personnes} \times 0,85 \times 2,5 \text{ ans}) + (18 \text{ personnes} \times 0,6 \times 2,5 \text{ ans}) + (20 \text{ personnes} \times 0,75 \times \\
 &1,25 \text{ an}) = \\
 &131,75 + 27 + 18,75 = \\
 &177,5 / 100 \text{ personnes} = \\
 &\mathbf{1,78 \text{ QALY}} \text{ (chiffre arrondi)}
 \end{aligned}$$

l'effet W du traitement « TMO seul » :

$$\begin{aligned}
 W_{[\text{TMO}]} &= W_{[\text{TMO}]} \text{ groupe 1} + W_{[\text{TMO}]} \text{ groupe 2} + W_{[\text{TMO}]} \text{ groupe 3} = \\
 &(37 \text{ personnes} \times 0,75 \times 2,5 \text{ ans}) + (33 \text{ personnes} \times 0,6 \times 2,5 \text{ ans}) + (30 \text{ personnes} \times 0,75 \times \\
 &1,25 \text{ an}) = \\
 &69,375 + 49,5 + 28,125 = \\
 &147 / 100 \text{ personnes} = \\
 &\mathbf{1,47 \text{ QALY}}
 \end{aligned}$$

Sur la base des hypothèses établies ci-dessus, la réalisation du traitement « TMO+TRC » chez les patients en insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV se traduit par un effet W = 1,78 QALY - 1,47 QALY =

0,31 QALY par patient.

Patients en insuffisance cardiaque chronique de stade I ou II

Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque de stade NYHA I ou II, on ne dispose pas d'étude significative ayant directement comparé le traitement « TRC+TMO » au traitement « TMO seul ». Cela tient principalement au fait que, chez ces patients sans arythmies malignes supplémentaires, la thérapie de resynchronisation cardiaque par appareil de TRC n'est en général pas indiquée. Mais s'il y en avait une, la question se poserait de savoir si on a recours à un traitement par DAI seul ou à une resynchronisation associée à un DAI. Cette question a déjà été explorée dans différentes études. Les auteurs se sont ici appuyés sur l'étude de Tang et de ses collaborateurs, en raison de son ampleur et de sa durée ; cette étude compare, chez des patients en insuffisance cardiaque NYHA II, un groupe traité par « TRC+DAI+TMO » à un groupe traité par « DAI+TMO ». Cette étude révèle un avantage pour le traitement associant la TRC au DAI, avec les chiffres suivants rapportés à 100 patients (Tableau 6).

	TMO+TRC+DAI	TMO seul+DAI
	Sur 100 patients dans chaque groupe	
Groupe 1 : patients qui, pendant la période d'observation, ne présentent ni aggravation de l'insuffisance cardiaque, ni amélioration de la symptomatologie	68 ¹	57 ¹
Groupe 2 : patients qui doivent être réhospitalisés plusieurs fois pendant la période d'observation	16	22
Groupe 3 : patients qui décèdent pendant la période d'observation	16	21

¹valeur calculée (en pourcentage)

Tableau 6 : Effets du traitement « TMO+TRC+DAI » par rapport au traitement « TMO seul+DAI » dans l'hypothèse où les résultats de l'étude Tang et al. sont transférables

La détermination du QALY passe en outre par toute une série d'autres hypothèses :

- Groupe 1 :

Les patients de ce groupe ont en moyenne une qualité de vie de 0,9 selon l'indice de Karnofsky. Les traitements ne conduisent pas à une amélioration de la qualité de vie.

Groupe 2 :

Les patients de ce groupe sont hospitalisés plusieurs fois pendant la période d'observation. C'est pourquoi ils ont, dans l'ensemble, une qualité de vie un peu moins bonne, soit 0,7 selon l'indice de Karnofsky.

- Groupe 3 :

Les patients de ce groupe décèdent à un moment ou à un autre de la période d'observation. Pour simplifier le calcul, il est supposé que les décès surviennent parmi les patients hospitalisés et au milieu de la période d'observation. Les patients ont donc (pour une valeur de départ de 0,7), pendant la moitié de la période d'observation, une qualité de vie de 0,7 selon l'indice de Karnofsky, ou de 0,35 si l'on considère l'ensemble de la période d'observation.

Le modèle d'effet peut être représenté sous forme de graphique (NYHA II) comme suit :

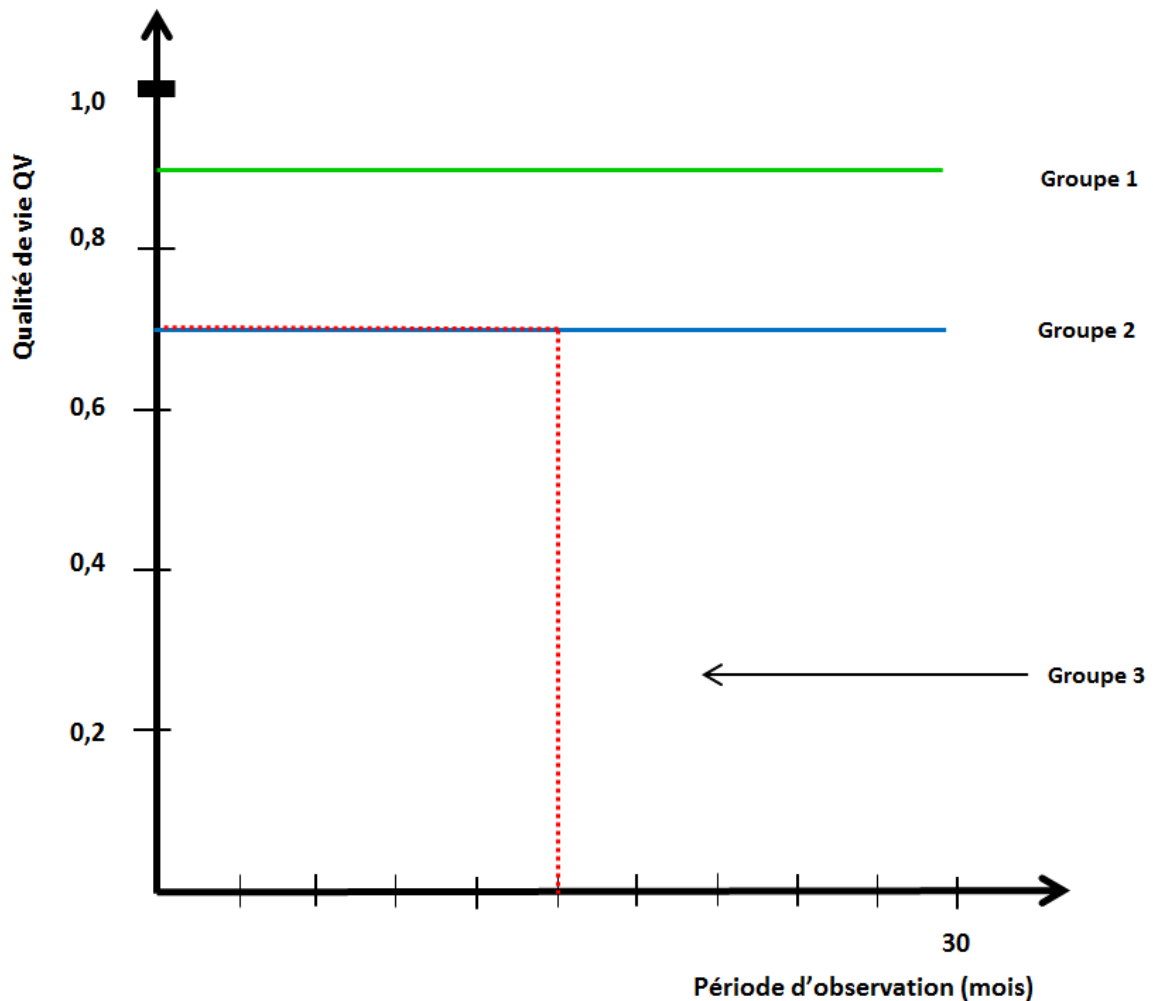


Fig. 6 : *Modèle d'effet du traitement « TMO+TRC+DAI » vs le traitement « TMO+DAI » dans l'insuffisance cardiaque NYHA II*

On calculera comme suit, chez les patients en insuffisance cardiaque NYHA II, l'effet W du traitement « TMO+TRC+DAI » :

$$W_{[\text{« TMO+TRC+DAI »}]} = W_{[\text{« TMO+TRC+DAI »}]} \text{ groupe 1} + W_{[\text{« TMO+TRC+DAI »}]} \text{ groupe 2} + W_{[\text{« TMO+TRC+DAI »}]} \text{ groupe 3} =$$

$$(68 \text{ personnes} \times 0,9 \times 2,5 \text{ ans}) + (16 \text{ personnes} \times 0,7 \times 2,5 \text{ ans}) + (16 \text{ personnes} \times 0,7 \times 1,25) =$$

$$153 + 28 + 14 =$$

$$195 / 100 \text{ personnes} =$$

1,95 QALY (chiffre arrondi)

l'effet W du traitement « TMO+DAI » :

$$W_{[\text{« TMO+DAI »}]} = W_{[\text{« TMO+DAI »}]} \text{ groupe 1} + W_{[\text{« TMO+DAI »}]} \text{ groupe 2} + W_{[\text{« TMO+DAI »}]} \text{ groupe 3} =$$

$$(57 \times 0,9 \times 2,5 \text{ ans}) + (22 \times 0,7 \times 2,5 \text{ ans}) + (21 \times 0,7 \times 1,25 \text{ an}) =$$

$$128,25 + 38,5 + 18,375 =$$

$$185,12 / 100 \text{ personnes} =$$

1,85 QALY (chiffre arrondi)

Sur la base des hypothèses établies ci-dessus, la réalisation du traitement « TMO+TRC+DAI » chez les patients en insuffisance cardiaque de stade NYHA II se traduit par un effet $W = 1,95 \text{ QALY} - 1,85 \text{ QALY} =$

0,10 QALY par patient.

2.3.3 Analyses de sensibilité

Durée d'action plus longue

Les calculs effectués au chapitre 2.3.2 se réfèrent à une durée d'observation de 30 mois (conformément à la « durée moyenne de suivi ») dans l'ECR de Cleland et al. Cette durée d'observation devrait également refléter la durée de traitement dans la réalité des soins en Suisse, où la population de patients est en général nettement plus âgée que celle de la plupart des études sur la resynchronisation. Selon les indications des spécialistes consultés et d'après les données de la littérature ([Linde et al., 2013 ; Bossard et al., 2014 ; Finegold et al., 2013 ; Gasparini et al., 2014 ; Gold et al., 2013 ; Goldenberg et al., 2014], par exemple), on peut toutefois partir du principe que l'effet positif d'un traitement « TMO+TRC » dure plus longtemps que la période d'observation des études susmentionnées¹⁶. Dans le cadre d'une analyse de sensibilité, l'effet W est calculé ici comme si l'effet était observé sur une durée de 5 ans. Cela refléterait également le cas d'une thérapie de resynchronisation administrée à des patients plus jeunes.

Selon le calcul décrit au chapitre 2.3.2, la réalisation d'un traitement « TMO+TRC » chez des patients en insuffisance cardiaque NYHA III ou IV donnerait un effet de 0,62 QALY (au lieu de 0,31) par patient.

La réalisation d'une TRC complémentaire chez des patients en insuffisance cardiaque NYHA II donnerait un effet de 0,20 QALY (au lieu de 0,10) par patient.

Effet souhaité plus faible

Par comparaison avec les résultats de l'étude CARE-HF [Cleland et al., 2005], on constate dans l'étude COMPANION [Bristow et al., 2004], en ce qui concerne le critère « décès », une efficacité moindre de la thérapie de resynchronisation. Pour l'analyse de sensibilité, il est postulé que la diminution de l'effet souhaité décrit dans l'étude CARE-HF est de 30 %. Dans cette hypothèse, l'effet sur des patients en insuffisance cardiaque NYHA III ou IV sous traitement « TRC+TMO » est de 0,22 (au lieu de 0,31) QALY par patient.

¹⁶ Voir également la note de bas de page 12

3 Coûts

Les présents calculs tiennent compte des coûts directs, c'est-à-dire de l'ensemble des coûts¹⁷ qui surviennent lors du diagnostic et du traitement éventuel de la personne. Ceux-ci incluent l'ensemble des coûts afférents aux séjours hospitaliers, aux consultations médicales, au diagnostic et au traitement. Les coûts directs comprennent l'ensemble des dépenses prises en charge par les répondants des coûts du système de santé publique (c'est-à-dire les assureurs, cantons et patients (quote-part, franchise)). Les coûts indirects (à la suite d'une perte de travail, par exemple) ne sont pas analysés dans cette étude. L'apparition et le traitement d'une insuffisance cardiaque chronique se situent, dans la grande majorité des cas, à une période de la vie où les patients concernés ne sont plus en activité professionnelle.

Les coûts intangibles sont en partie couverts par la prise en compte de la qualité de vie. Ils ne sont pas examinés séparément dans cette section, mais sont abordés dans le chapitre sur les considérations éthiques.

Il convient en outre de prendre en compte dans cette problématique les coûts de traitement de resynchronisation qui ont été évités (réhospitalisations évitées).

3.1 Coûts liés à l'insuffisance cardiaque NYHA III ou IV

1. Coût du traitement « TMO+TRC »

L'implantation d'appareils de TRC, DAI et TRC-DAI a toujours lieu dans le cadre d'un séjour hospitalier. L'implantation d'un appareil de resynchronisation seule est normalement décomptée selon la position DRG F12A, avec un cost-weight de 3,263 (DRG 4.0, 2015), les coûts des appareils et des consommables étant inclus dans le poste.¹⁸ Si l'on établit une valeur de base du cas de 10 600 CHF, la TRC engendre, dans ce groupe de patients, un coût de :

CHF 10 600 (valeur de base du cas) x 3,263 (cost-weight) = CHF 34 600 (chiffre arrondi).

Les coûts du traitement médicamenteux optimal ne diffèrent pas de ceux du groupe sous traitement « TMO seul ». Les effets indésirables de la thérapie de resynchronisation surviennent le plus souvent en rapport direct avec le moment de l'intervention et sont donc également couverts par la position DRG.

2. Coût des réhospitalisations (évitées)

¹⁷ Selon la théorie économique, il conviendrait de différencier les « coûts » du « prix ». Les coûts sont déterminés par un processus de production (les dépenses en ressources matérielles et en personnel d'un prestataire, par exemple), tandis que les prix sont fixés de façon tarifaire (le remboursement d'une prestation par les répondants des coûts, par exemple). Pour des raisons de simplification, le concept de coût a été utilisé tout au long du présent document, et ce bien que le terme de « prix » soit plus approprié dans la plupart des cas.

¹⁸ Selon les spécialistes consultés, on applique normalement, pour l'implantation d'un appareil combiné (« TRC+DAI »), le numéro de décompte F01C avec un cost-weight de 7,387. Comme indiqué dans le chapitre 1.1.1, on implante actuellement, en Suisse, plus d'appareils combinés que non combinés. Dans ce cas, les coûts, avec 78 300 CHF, seraient bien plus élevés. On ne trouvera pas ici d'indications sur le rapport coût-efficacité dans l'implantation d'un appareil combiné car il faudrait alors prendre en compte un effet souhaité supplémentaire de la partie DAI.

Selon l'étude de Cleland et al., un traitement « TMO+TRC » administré aux patients en insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV entraîne une diminution de 15 % des réhospitalisations. De l'avis des spécialistes consultés, le taux de réhospitalisation est au minimum de deux séjours par an ; cela correspond à cinq séjours en 2,5 ans. Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chronique sont généralement décomptées selon la position DRG F62C, avec un cost-weight de 0,914. Si l'on établit une valeur de base du cas de 10 600 CHF, le traitement « TMO+TRC », dans ce groupe de patients, entraîne des économies de

CHF 10 600 (valeur de base du cas) x 0,914 (cost-weight) x 5 (nombre de séjours) x 0,15 =

CHF 7 270 (chiffre arrondi).

Si l'on se basait sur l'hypothèse de l'analyse de sensibilité (« durée d'action plus longue, c'est-à-dire 5 au lieu de 2,5 ans », voir chapitre 2.3.3), des économies d'environ 14 500 CHF seraient réalisées.

3. Coût total

Pour obtenir l'effet souhaité W (cf. chapitre 2.3.1), le coût du traitement « TMO+TRC » doit donc être de 34 600 CHF, déduction faite d'un coût de réhospitalisations évitées de 7 270 CHF.

Sur une période d'observation de 2,5 ans, le coût total s'élève donc à 27 300 CHF (chiffre arrondi).

Si l'on se base sur l'hypothèse de l'analyse de sensibilité (« durée d'action plus longue, c'est-à-dire 5 au lieu de 2,5 ans », voir chapitre 2.3.3), le coût total est de 20 100 CHF.

3.2 Coûts liés à l'insuffisance cardiaque NYHA II

1. Coût de la « TRC » complémentaire

Selon l'hypothèse retenue dans le chapitre 3.1, la TRC complémentaire, dans ce groupe de patients, engendre un coût de¹⁹

CHF 10 600 (valeur de base du cas) x 3,263 (cost-weight) = CHF 34 600 (chiffre arrondi).

Les coûts du traitement médicamenteux optimal ne diffèrent pas de ceux du groupe sous traitement « TMO seul ».

¹⁹ La note de bas de page 17 s'applique par analogie.

2. Coût des réhospitalisations (évitées)

Selon l'hypothèse du chapitre 2.3.2, un traitement « TMO+TRC » administré aux patients en insuffisance cardiaque de stade NYHA II entraîne une diminution de 6 % des réhospitalisations. D'après l'hypothèse retenue, le traitement « TMO+TRC », dans ce groupe de patients, entraîne des économies de

CHF 10 600 (valeur de base du cas) x 0,914 (cost-weight) x 5 (nombre de séjours) x 0,06 =

CHF 2 900 (chiffre arrondi).

Si l'on se base sur l'hypothèse de l'analyse de sensibilité (« durée d'action plus longue, c'est-à-dire 5 au lieu de 2,5 ans », voir chapitre 2.3.3), les économies s'élèvent à 5 800 CHF.

3. Coût total

Pour obtenir l'effet souhaité W (cf. chapitre 2.3.1), le coût du traitement « TMO+TRC » doit donc être de 34 600 CHF, déduction faite d'un coût de réhospitalisations évitées de 2 900 CHF.

Sur une période d'observation de 2,5 ans, le coût total s'élève donc à 31 700 CHF.

Si l'on se base sur l'hypothèse de l'analyse de sensibilité (« durée d'action plus longue, c'est-à-dire 5 au lieu de 2,5 ans », voir chapitre 2.3.3), le coût total s'élève à 28 800 CHF.

4 Comparaison coût-effet

4.1 Rapport coût-efficacité

Un traitement « TMO+TRC » administré chez des patients en insuffisance cardiaque NYHA III ou IV permet d'obtenir, sur une période d'observation de 2,5 ans, un effet W de 0,31 QALY.

Pour parvenir à cet effet, il convient de dépenser, sur une période d'observation de 2,5 ans, 27 300 CHF.

Le rapport coût-efficacité est donc de

$\text{CHF } 27\,300 / 0,31 \text{ QALY} = \text{CHF } 88\,100 \text{ par QALY (chiffre arrondi)}$.

Le rapport coût-efficacité est favorable.

Une TRC complémentaire administrée chez des patients en insuffisance cardiaque NYHA II permet d'obtenir, sur une période d'observation de 2,5 ans, un effet W de 0,10 QALY.

Pour parvenir à cet effet, il convient de dépenser, sur une période d'observation de 2,5 ans, 31 700 CHF.

Le rapport coût-efficacité est donc de

$\text{CHF } 31\,700 / 0,10 \text{ QALY} = \text{CHF } 317\,000 \text{ par QALY}$.

Le rapport coût-efficacité est défavorable.

4.2 Analyse de sensibilité

Un traitement « TMO+TRC » administré chez des patients en **insuffisance cardiaque NYHA III ou IV** permet d'obtenir, sur une période d'observation de 5 ans, un effet W de 0,62 QALY.

Pour parvenir à cet effet, il convient de dépenser 20 100 CHF.

Le rapport coût-efficacité est donc de

$\text{CHF } 20\,100 / 0,62 \text{ QALY} = \text{CHF } 32\,400 \text{ par QALY (chiffre arrondi)}$.

Si l'on postule une efficacité moindre du traitement « TRC+TMO » pour une insuffisance cardiaque NYHA III ou IV (selon [Bristow et al., 2004], cf. chapitre 2.3.3), le rapport coût-efficacité, pour une période d'observation de 2,5 ans, est de

$\text{CHF } 27\,300 / 0,22 \text{ QALY} = \text{CHF } 124\,100 \text{ par QALY (chiffre arrondi)}$.

Une TRC complémentaire administrée chez des patients en **insuffisance cardiaque NYHA II** permet d'obtenir, sur une période d'observation de 5 ans, un effet W de 0,20 QALY.

Pour parvenir à cet effet, il convient de dépenser 28 800 CHF.

Le rapport coût-efficacité est donc de

$\text{CHF } 28\,800 / 0,20 \text{ QALY} = \text{CHF } 144\,000 \text{ par QALY (chiffre arrondi)}$.

La Fig. 7 ci-dessous résume, sous forme de graphique, le rapport entre l'effet du traitement « TRC+TMO » administré aux différents stades de l'insuffisance cardiaque et les coûts supplémentaires qui y sont associés.

Effet [Qaly]

Coûts supplémentaires [CHF]

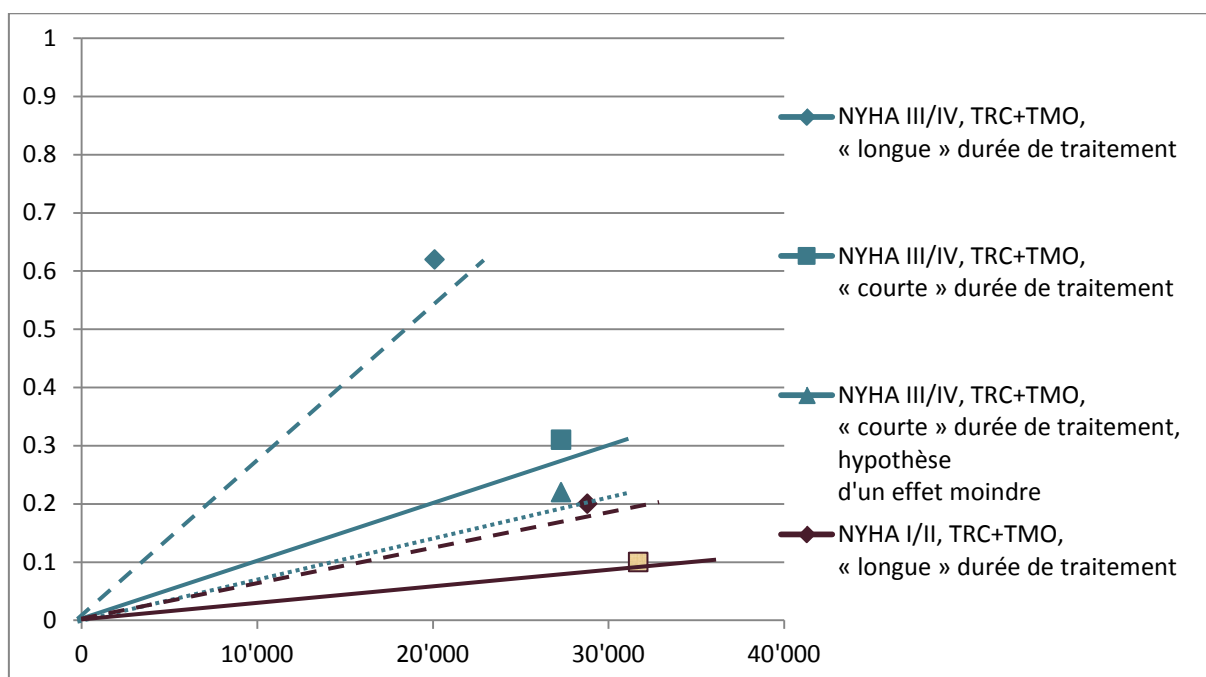


Fig. 7 : Effets et coûts supplémentaires de la TRC dans l'insuffisance cardiaque en comparaison avec le traitement médicamenteux seul (« TMO seul »)

4.3 Discussion

Ces dernières années, de nombreuses analyses coût-efficacité sur la thérapie de resynchronisation ont été publiées dans la littérature. Colquitt et ses collaborateurs citent 19 publications au total [Colquitt et al., 2013]. Les résultats présentent un vaste continuum (de CHF 5 900 / QALY pour la Finlande à CHF 97 000 / QALY pour le Canada). Les différences s'expliquent essentiellement par des approches méthodologiques différentes (analyse basée sur des études vs simulation par chaîne de Markov, par exemple), ainsi que par les populations de patients étudiées (classe NYHA). Pour la Suisse, aucune analyse n'a encore été publiée. Une étude sur le rapport coût-efficacité dans un environnement allemand [Banz., 2005] calcule un rapport coût-efficacité de 36 600 € (45 100 CHF) / QALY. Une étude allemande plus récente

[Aidelsburger et al., 2008] conclut que le rapport coût-efficacité du traitement « TMO+TRC » dépend essentiellement de la durée d'utilisation de l'appareil. Selon les auteurs, le rapport coût-efficacité du traitement « TMO+TRC » des patients atteints d'une insuffisance cardiaque NYHA III ou IV est de 88 100 € (109 000 CHF) / QALY au bout de 2 ans, mais tombe à 24 600 € (30 300 CHF) / QALY au bout de 7 ans. L'analyse confirme donc la tendance décrite dans l'analyse de sensibilité sur la « durée d'action plus longue » (voir chapitre 2.3.3).

Les résultats du rapport coût-efficacité du traitement « TMO+TRC » dans l'insuffisance cardiaque de stade NYHA II doivent être interprétés avec prudence. L'évaluation de l'effet se fonde sur les données d'une ECR (Tang et al., 2010), qui a étudié l'association d'un traitement « TRC-DAI + TMO » à un traitement DAI+TMO seul. L'étude porte donc sur une population de patients très ciblée. Le rapport coût-efficacité calculé permet de conclure que, chez les patients présentant des arythmies malignes et une insuffisance cardiaque chronique de stade NYHA II, la TRC complémentaire ne devrait pas être considérée comme avantageuse. Les données disponibles ne permettent pas de juger de la rentabilité du traitement « TMO+TRC » chez les patients en insuffisance cardiaque NYHA II – mais sans arythmie maligne – par rapport à un traitement médicamenteux optimal seul.

5 Considération des aspects éthiques

Le vécu de la maladie qu'est l'insuffisance cardiaque chronique et son traitement ont une grande importance, sur le plan de l'éthique sociale et individuelle, en raison de sa fréquence dans la population, du poids de la souffrance qu'elle engendre dans les stades avancés (NYHA III et IV) et des problèmes psychosociaux dont elle s'accompagne souvent [Buser P., 2003]. La question posée dans le présent rapport est donc significative du point de vue éthique : dans quelle mesure un traitement complémentaire par des appareils de TRC, comparé à un traitement médicamenteux seul, est associé à un avantage important en termes de durée de survie et de qualité de vie des patients concernés ? A cela s'ajoutent la question spécifiquement éthique des appareils de TRC dans les soins palliatifs et les décisions de fin de vie [Carlsson et al., 2012 ; Mottu F., 2003].

5.1 Evaluation des fondements scientifiques

Les méta-analyses indiquent que le traitement complémentaire par appareil de TRC dans l'« insuffisance cardiaque systolique »²⁰ agit mieux que le traitement médicamenteux seul. Ainsi, dans les stades NYHA III et IV, la qualité de vie est améliorée et la durée de vie prolongée. De plus, des réhospitalisations peuvent être évitées. Malheureusement, les données disponibles sont insatisfaisantes à de nombreux égards et ne permettent pas de répondre à la problématique posée. Il n'existe, en particulier, aucune étude sur les patients des stades NYHA I et II, pour la question spécifique de l'effet du traitement « TMO+TRC » comparé au « TMO seul ». Dans le présent rapport, l'effet du stade NYHA II est donc déduit de l'étude de Tang et de ses collaborateurs.

Il convient en outre de prendre en compte le fait que de nombreuses études ont examiné l'effet de la TRC en complément d'un DAI et d'un TMO. Cela s'applique aussi en particulier à l'étude de Tang et al. mentionnée ci-dessus. Le traitement par DAI permet d'éviter des décès (c'est-à-dire qu'il empêche un arrêt cardiaque spontané dû à des arythmies cardiaques malignes). Sa fonction de stimulateur conduit également à un certain soulagement des symptômes, en particulier en cas de bradycardie²¹. L'effet supplémentaire de la TRC chez ces patients est difficile à évaluer.

L'évaluation est rendue encore plus difficile par le fait que les études évaluent aussi bien les traitements « TMO+TRC+DAI », « TMO+TRC » et « TMO seul » que des traitements de durées de suivi différentes. Il manque également des études comparant des mesures thérapeutiques recourant à l'adoption de nouveaux comportements à des traitements médicamenteux et mécaniques. Un autre problème du contrôle d'efficacité réside dans la population d'étude choisie : bien que l'insuffisance cardiaque chronique survienne surtout à un âge avancé, les options thérapeutiques ont été testées sur des groupes de population plus jeunes. L'influence

²⁰ Heart failure with reduced ejection fraction = HFrEF

²¹ La bradycardie est un trouble du rythme caractérisé par une fréquence cardiaque lente.

des aspects de la multimorbidité, qui sont importants, chez les personnes d'un âge avancé, pour juger de l'efficacité des mesures thérapeutiques, n'est pas étudiée.

Alors que, dans les stades NYHA III et IV, on peut partir du principe que l'efficacité du traitement « TMO+TRC » est plus grande que celle du traitement « TMO seul », cela n'est pas démontré pour les stades NYHA I et II. Les indications sur l'effet de la thérapie complémentaire par appareil de TRC par comparaison à un traitement médicamenteux seul sur la mortalité divergent pour tous les stades NYHA (de I à IV). Il serait également intéressant d'étudier le potentiel des changements de comportement comme mesure unique, dans les groupes NYHA I et II, par comparaison ou en concomitance avec le traitement TMO seul, la TRC seule ou le traitement « TMO+TRC », sur l'évolution de l'insuffisance cardiaque chronique [Milani et al., 2011].

5.2 Considérations d'éthique sociale

En raison de sa prévalence élevée et de son incidence croissante dues à la forte augmentation du nombre de personnes âgées, l'insuffisance cardiaque chronique, avec ses nombreux effets secondaires psychosociaux, surtout aux stades NYHA III et IV, revêt une grande importance sur le plan de l'éthique sociale : beaucoup de personnes souffrent de cette maladie, qui engendre de surcroît des coûts directs et indirects élevés. D'une part, parce qu'un grand nombre de personnes sont traitées, et de l'autre, parce que les proches sont très nombreux à en être affectés.

Groupe de patients NYHA III et IV

Dans ce groupe de patients, le rapport coût-efficacité est favorable. Le rapport coût-efficacité favorable concerne du moins les groupes de personnes sans comorbidités qui ne réduisent pas déjà gravement la qualité de vie. Ni les effets indésirables légers de la TRC, ni les effets indésirables graves, possibles mais rares, comme la perforation du ventricule droit, la lésion des vaisseaux du cœur (dissection du sinus coronaire) et l'affaissement d'un poumon, n'ont d'incidence grave sur le rapport coût-efficacité. On peut supposer que, dans ces groupes NYHA III et IV également, diverses mesures (modification de l'alimentation, amélioration du suivi du traitement médicamenteux, par exemple) peuvent améliorer la qualité de vie et réduire la mortalité. Le degré de gravité de la maladie dans ce groupe est cependant tel que de telles options thérapeutiques alternatives ne peuvent compenser les effets positifs du traitement « TMO+TRC » par comparaison au « TMO seul ».

Groupe de patients NYHA I et II

Dans le groupe NYHA I et II, la situation se présente différemment de celle des stades NYHA III et IV : la qualité de vie de ce groupe est à peine ou peu affectée par une insuffisance cardiaque chronique à son début. Chez ces patients, la question d'une TRC complémentaire ne se pose qu'en cas d'arythmie maligne, pour laquelle un traitement par DAI est indiqué. Le rapport coût-efficacité, chez le groupe de patients NYHA II étudié, est cependant défavorable. Les possibles effets indésirables graves de la thérapie complémentaire de resynchronisation sont assez faibles

compte tenu de la bonne qualité de vie des patients de ce groupe. Les premiers résultats d'études montrent également que les modifications de comportement, comme l'arrêt du tabagisme, une activité physique accrue, le changement des habitudes alimentaires, etc., peuvent influencer favorablement l'évolution de l'insuffisance cardiaque chronique [Milani et al., 2011 ; Wisloff et al., 2007]. Les faibles preuves médicales d'une réduction de la mortalité grâce à la thérapie complémentaire de resynchronisation par stimulateur cardiaque pèsent dans la comparaison, sur le plan de l'éthique sociale, entre un traitement « TMO+TRC » et un traitement « TMO seul ». Le traitement des patients du groupe NYHA I et II par « TMO+TRC » implique une médicalisation importante de ces groupes NYHA. Compte tenu des effets secondaires possibles, des ressources toujours limitées du système de santé publique et des possibilités de comportement alternatives, l'utilisation du stimulateur n'est pas justifiable, sur le plan de l'éthique sociale, pour des raisons de solidarité et d'équité dans les stades NYHA I et II. L'argument selon lequel les couches de la population ayant un plus faible niveau de formation et/ou de revenu ont moins de possibilités de modifier leur comportement et que se manifestent plus souvent parmi elles des comportements nuisibles à la santé, ne légitime pas le recours à des mesures médicales potentiellement dommageables. En revanche, les efforts visant un comportement bénéfique pour la santé sont à orienter particulièrement vers ces couches de la population, pour des raisons d'équité d'accès.

Résumé d'ordre socio-éthique

Le recours à un traitement complémentaire « TMO+TRC » par rapport à un traitement TMO seul ne peut être justifié, sur le plan de l'éthique sociale, que dans le groupe NYHA III ou IV. Mais même dans ces deux groupes de patients, ce recours doit être soigneusement examiné au cas par cas.

5.3 Considérations d'éthique individuelle

C'est dans le cadre de chaque relation médecin-patient que doit être clarifiée la question de savoir dans quelle mesure l'implantation d'un appareil de TRC est appropriée chez des patients en insuffisance cardiaque chronique NYHA III ou IV, en complément d'un traitement médicamenteux. Ainsi, on établira un rapport entre, d'une part, l'état de santé du patient avec l'existence d'éventuelles comorbidités et une espérance de vie plus ou moins prévisible et, d'autre part, les contraintes spécifiques à l'implantation complémentaire d'un appareil de TRC. Le patient prend alors une décision informée en commun accord avec le médecin traitant, selon les valeurs personnelles du patient. Les proches doivent – dans la mesure où le patient est d'accord – être associés à la décision et au traitement. Les stades NYHA III ou IV sans autres comorbidités sont toutefois rares et n'apparaissent que chez des patients plus jeunes chez lesquels l'insuffisance cardiaque repose sur une cardiomyopathie.

La plupart des patients du groupe III ou IV atteints d'insuffisance cardiaque chronique ont un âge déjà avancé et ont de nombreuses autres pathologies. Ces dernières sont en majorité traitées par le médecin de famille, tandis que l'insuffisance cardiaque chronique à un stade avancé est

prise en charge par le cardiologue. L'accord entre le cardiologue et le médecin de famille est donc très important pour la prise de décision.

Le patient présentant le stade NYHA III ou IV est gravement souffrant et son entourage est lui aussi très affecté. Il en résulte de nombreux problèmes psychosociaux qui influencent la décision pour ou contre l'implantation d'un appareil de TRC.

Chez les patients présentant des comorbidités, l'insuffisance cardiaque chronique constitue une maladie parmi d'autres. A cela s'ajoute le plus souvent un âge avancé qui, en soi, conduit déjà à un ralentissement et à des restrictions des activités de la vie quotidienne. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque chronique n'affectent pas le mode de vie de la même façon que chez les patients sans comorbidités et n'ont plus la même importance que chez les patients plus jeunes ne présentant pas de pathologies associées. Dans une telle situation, les effets indésirables et, éventuellement graves, du traitement « TMO+TRC » ont plus de poids. Car ils peuvent détériorer davantage une qualité de vie déjà réduite, à tel point qu'un traitement plus léger des symptômes par « TMO seul » peut être plus approprié. Mais seul le patient peut en décider. Il sait ce qui est cohérent pour lui et ce qui ne l'est pas. C'est précisément chez les patients âgés, dont l'espérance de vie est statistiquement plus courte, qu'il faut accorder plus de place au problème de la mort. Et la question de la réanimation ainsi que de l'effet négatif de la TRC sur le processus de la mort doit être impérativement abordée. Car l'appareil de TRC pourrait prolonger le processus de mort et la souffrance du patient.

Dans ce contexte particulier, l'évolution de l'insuffisance cardiaque chronique doit être abordée avec le patient dès les stades NYHA I ou II, et il convient de discuter des possibilités de traitement et de leurs limites le plus tôt possible.

6 Considération des aspects juridiques

6.1 Fondements juridiques

6.1.1 Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins

La « thérapie de resynchronisation cardiaque sur la base d'un stimulateur cardiaque à triple chambre, implantation et changement d'agrégat en cas d'insuffisance cardiaque chronique sévère réfractaire avec asynchronisme interventriculaire » est, en vertu de l'alinéa 2.2 de l'annexe 1 de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS, RS 832.112.31, situation au 1.12.2014), depuis 2003-2004, une prestation obligatoirement à la charge des caisses-maladie, lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- insuffisance chronique sévère (NYHA III ou IV) avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 % malgré traitement médicamenteux adéquat ;
- bloc de branche gauche avec allongement du QRS ≥ 130 millisecondes ;
- investigation et implantation seulement dans un centre de cardiologie qualifié, disposant d'une équipe interdisciplinaire avec les compétences requises en électrophysiologie cardiaque et de l'infrastructure nécessaire (échocardiographie, console de programmation, laboratoire de cathétérisme cardiaque).

Le libellé de l'indication « sur la base d'un stimulateur cardiaque à triple chambre » ne mentionne pas explicitement les appareils combinés de TRC-DAI ; mais le mot « base » peut être considéré comme une couverture AOS pour cette prestation élargie. Cette prestation « élargie » est en tout cas également décomptée par l'AOS (assurance obligatoire des soins) selon les positions DRG correspondantes (cf. chapitre 3)

L'OPAS ne contient pas, à cet endroit, de disposition sur qui peut se désigner « centre de cardiologie qualifié » (ni comment), conformément à la disposition mentionnée en 6.1. Quoiqu'il en soit, à d'autres endroits du même alinéa 2.2 de l'annexe 1 de LAMal, il est fait référence (en ce qui concerne les systèmes implantables pour l'enregistrement d'un électrocardiogramme sous-cutané) aux « recommandations sur les bonnes pratiques dans le diagnostic et le traitement des arythmies par stimulation cardiaque, défibrillation interne et ablation percutanée par cathéter » du groupe de travail « Stimulation cardiaque et électrophysiologie » de la Société suisse de cardiologie (SSC) du 26 mai 2000. Ces recommandations ont été à nouveau révisées pour la dernière fois (après 2005) en 2011 par ce groupe de travail (ci-après : Directives CH 2011). Dans cette version, elles comprennent aussi désormais les dispositions pour « la thérapie de resynchronisation (TRC), qui nécessite des connaissances et des formations spécifiques »²².

²² Dans l'introduction des Directives CH 2011 (publiées dans Cardiovascular Medicine 2011 ; 14(3):86-91), il est écrit que « les progrès constants effectués dans le diagnostic et le traitement des arythmies cardiaques justifient l'actualisation des recommandations publiées en 2000 et 2005 par le groupe de travail « Stimulation cardiaque et électrophysiologie ». Les présentes recommandations ont été élaborées par le comité du groupe de travail « Stimulation cardiaque et électrophysiologie » de la Société suisse de cardiologie (SSC) en collaboration avec le comité et la commission « Contrôle de qualité » de la SSC. Elles

Les directives européennes de 2007, qui font référence aux Directives CH 2011, (cf. note de bas de page 22), ont été quant à elles révisées en 2013 (ci-après Directives ESC 2013)²³ en collaboration avec des représentants de la Société suisse de cardiologie. D'après les spécialistes impliqués, le traitement de l'insuffisance cardiaque et la pose de l'indication d'une stimulation cardiaque en Suisse se font conformément aux Directives ESC 2013 et aux Directives CH 2011.

6.1.2 Directives

Les Directives CH 2011 et les Directives ESC 2013 résument l'état actuel des connaissances qui guident le travail pratique des cardiologues²⁴, quand elles ne sont pas directement contraignantes juridiquement. Les recommandations proposent aux patients traités tout un arsenal de différentes actions possibles. Pour les interventions qui sortent de ce cadre, l'effet juridique le plus important est sans doute le « renversement de la charge de la preuve ». Cela signifie aussi que les interventions qui sortent du cadre des recommandations des Directives ESC peuvent être objectivement fondées et appropriées ; en cas de litige, elles doivent cependant pouvoir être justifiées, tandis qu'une action effectuée dans le cadre des recommandations a pour elle la présomption d'avoir été menée dans les règles de l'art.

Les nouvelles Directives ESC 2013 sont considérées en Suisse comme des consignes « techniques », tandis que pour ce qui est des questions « organisationnelles » – les « exigences imposées aux opérateurs, telles que le nombre minimal d'interventions à effectuer », par exemple (cf. note de bas de page 22) ou l'infrastructure des centres – il convient de prendre en compte les Directives CH 2011.

Dans les Directives CH 2011, les exigences concernant les volumes d'activité/le nombre minimum de cas imposés aux centres de cardiologie qualifiés (selon LAMal) sont précisées comme suit :

- a) Une distinction est d'abord établie entre :
- centres d'implantation de stimulateurs cardiaques,
 - centres de formation, et
 - centres de contrôle.

Aux trois niveaux, on distingue les centres d'implantation « ordinaires » des centres de DAI.

s'inspirent des recommandations récemment publiées des sociétés savantes européennes et nord-américaines, et décrivent les exigences imposées aux opérateurs, telles que le nombre minimal d'interventions à effectuer. »

²³ « 2013 ESC-Guidelines on Cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy », ainsi que « 2013 ESC-Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Addenda »

²⁴ « Guidelines summarize and evaluate all available evidence, at the time of the writing process, on a particular issue, with the aim of assisting physicians in selecting the best management strategies for an individual patient with a given condition, taking into account the impact on outcome, as well as the risk-benefit ratio of particular diagnostic or therapeutic means ». ESC-Guidelines 2013, Preamble.

b) Nombre minimum de cas pour l'implantation de TRC, DAI et DAI-TRC par centre

	Implantation de TRC	Implantation de DAI/DAI-TRC
Centre d'implantation	15 ²⁵	15 ²⁶
Centre de contrôle	20 ²⁷	30
Centre de formation	Centres A ²⁸	50

Les qualifications médicales requises, en termes de volume, sont décrites, dans les Directives CH 2011 (pour ce qui est des conditions du contrôle des stimulateurs cardiaques et des défibrillateurs), en ces termes :

Avoir effectué au moins 250 contrôles de pacemakers dans l'espace de 3 ans consécutifs. Pour les médecins suivant des patients porteurs de CRT-P, au moins 50 contrôles doivent avoir été effectués durant cette même période. Pour ceux suivant des patients porteurs de défibrillateurs internes, au moins 100 contrôles doivent avoir été effectués durant cette période²⁹.

Les nombres minimums suivants s'appliquent au maintien des droits de qualification médicale :

- systèmes de resynchronisation : au moins 20 patients/année (cumulables avec contrôles de pacemakers ou défibrillateurs internes) ;
- défibrillateurs internes : au moins 30 patients/année.

Il est à noter, à propos de ces nombres de cas fixés, qu'ils sont relativement bas. D'après un spécialiste consulté, pour ce qui est du « taux d'échec » dans les implantations, on observe une « nette "courbe d'apprentissage" » ; le taux diminue sensiblement après 50 cas effectués pour se situer ensuite aux alentours de 1 %³⁰.

Les Directives CH 2011 ne prévoient pas de sanctions pour le cas où les exigences qu'elles fixent en matière de formation et perfectionnement des médecins, ainsi que de volume d'activité

²⁵ Directives CH 2011 : « La technique d'implantation des systèmes de resynchronisation nécessite une expertise et des connaissances particulières exigeant la présence d'un opérateur responsable implantant au moins 15 appareils/année. »

²⁶ Directives CH 2011 : « L'implantation d'un DAI reste du domaine exclusif des cardiologues FMH – en général des électrophysiologues – formés à cette technique, des chirurgiens cardiovasculaires FMH ou encore des chirurgiens FMH (chirurgie générale) en collaboration étroite avec un cardiologue FMH formé à ces techniques.

Seul un cardiologue FMH avec formation spécifique peut implanter un DAI avec resynchronisation par voie transveineuse. Vu la polymorbidité des patients candidats à un DAI avec ou sans resynchronisation, la présence d'un anesthésiste FMH peut être indiquée dans certains cas. »

²⁷ Directives CH 2011 : pour les centres de contrôle, le nombre minimal de patients est fixé à 50 (tous systèmes). Pour les centres qui n'effectuent pas d'implantations, une collaboration active avec un centre d'implantation est souhaitée.

²⁸ C'est-à-dire les cliniques universitaires de Genève, Lausanne (CHUV), Bâle, Zurich, Berne (Insel), ainsi que l'hôpital municipal Triemli de Zurich.

²⁹ Et le texte poursuit : « Un logbook des contrôles doit être tenu », et « les médecins remplissant les conditions stipulées dans les directives 2005, avant la publication des directives 2011, sont exemptés des rubriques b) et c) ». La rubrique c) contient les nombres minimaux de cas présentés ici, tandis que dans la rubrique b) (supplémentaire), il est demandé d'« avoir réussi l'examen théorique d'accréditation EHRA » (EHRA = European Heart Rhythm Association).

³⁰ Voir également à ce sujet la « NICE technology appraisal guidance 120 », Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure, article 4.3.7 : « The Committee heard from the clinical specialists that implantation of a CRT-P device is more technically challenging than for standard pacemaker devices and that implantation of a CRT-D device is even more so. In addition, the success of implantation increases with operator experience ».

(nombres minimums de cas) et d'infrastructure ne sont pas remplies. Cela vaut également pour l'obligation de « maintenir à jour une banque de données des interventions et des complications » et de tenir un logbook³¹.

On peut en outre prévoir expressément, dans les contrats de prestations passés avec les hôpitaux, le respect des directives (Directives ESC 2013 et Directives CH 2011). Si tel est le cas et si les directives ne sont pas respectées, il y a simultanément violation du contrat de prestations.

6.1.3 Problématique des références statiques³²

Le fait que, en ce qui concerne la thérapie complexe de resynchronisation (autrement que par un système d'enregistrement, cf. 6.1.2 ci-dessus), il n'est pas fait référence aux Directives CH (actuelles) et/ou aux Directives ESC s'explique peut-être par le problème général que soulèvent les renvois statiques (les seuls admissibles) à des « recueils de normes privés »³³.

Il serait néanmoins souhaitable, ici, de renvoyer aux directives spécifiques de la société spécialisée compétente (SSC) et/ou aux directives internationales correspondantes. Une simple description (assez) « sommaire » des exigences institutionnelles dans LAMal permet des écarts trop importants en ce qui concerne les compétences individuelles demandées par les spécialistes aux opérateurs responsables et pourrait entraîner de grandes différences de qualité. L'inconvénient d'une telle approche « plus appropriée » est que l'évolution des connaissances décrites dans les Directives CH et ESC doit être suivie : à chaque modification de ces recueils de normes privés, il faut à nouveau examiner si elles peuvent être reprises comme référence dans LAMal³⁴. Dans le cas de la thérapie de resynchronisation, qui a été réglementée de manière explicite dans les Directives CH 2011 (et aussi pour ce qui est du contrôle de tels systèmes³⁵), une révision de la réglementation de LAMal aurait dû être prise en considération au plus tard lors de la parution de ces directives (2011).

Avec la reprise explicite des Directives CH 2011 dans LAMal, la saisie de données passerait d'une simple « obligation » (cf. chapitre 6.1.2) à un « devoir de registre assorti de sanctions », par lequel la prise en charge des coûts pourrait être refusée en cas de non-respect des exigences.

³¹ Sous le titre « Statistiques » (p. 3 des Directives CH 2011), il est écrit que : « Chaque centre est tenu de maintenir à jour une banque de données des interventions et des complications. Ces données seront remises annuellement au groupe de travail "stimulation cardiaque et électrophysiologie" afin d'établir les statistiques nationales (registre pacemaker) ». Cette formulation est trop faible pour pouvoir en déduire une obligation juridiquement contraignante des centres, d'autant plus qu'aucune sanction n'est prévue à ce sujet. Voir également la demande « polie » faite aux médecins de tenir un logbook (note de bas de page 29).

³² Les « références statiques » sont des références à une loi dans une certaine version dont la date est déterminée. A l'inverse, les « références dynamiques » sont des références à une loi dans sa version en vigueur ou à une loi ultérieure.

³³ En ce qui concerne les systèmes d'enregistrement d'événements, LAMal contient un renvoi aux directives suisses de l'année 2000, qui ont déjà été révisées à deux reprises (en 2005 et 2011) et davantage développées, et qui ont été « dépassées » par les nouvelles directives internationales.

³⁴ Les nouvelles directives – notamment celles d'organismes internationaux – peuvent être en conflit avec les réglementations nationales en vigueur (pour ce qui est des agréments ou des exigences techniques et de construction, par exemple).

³⁵ *Directives 2011 concernant les contrôles de patients porteurs de stimulateurs cardiaques et de défibrillateurs internes*, publiées dans : *Cardiovascular Medicine* 2011; 14(1):16-19.

6.2 Conformité EAE

Il convient d'abord de préciser que, selon la version actuellement en vigueur de LAMal, seules les thérapies de resynchronisation chez les patients présentant le stade NYHA III ou IV de la maladie peuvent être décomptées à la charge de l'AOS. La définition des conditions de l'obligation d'AOS pour la thérapie de resynchronisation dans LAMal (cf. chapitre 6.1.1) doit être complétée ; avec la formulation actuelle, le respect des critères EAE (efficacité, adéquation, économicité) n'est que partiellement garanti.

- **Efficacité** : selon les Directives CH 2011 et les Directives ESC 2013, la thérapie de resynchronisation présuppose une expertise et des connaissances particulières de la part de l'opérateur responsable. Les exigences institutionnelles décrites dans LAMal ne suffisent pas à garantir la compétence subjective évidemment nécessaire de l'opérateur responsable (cf. 6.1.6 ci-dessus). L'efficacité de la thérapie de resynchronisation n'est donc garantie que si, au-delà des exigences institutionnelles prévues dans LAMal (cf. 6.1.5 ci-dessus), les exigences individuelles minimums prévues dans les Directives CH 2011 sont elles aussi remplies.
- **Adéquation** : dans le cadre de ce critère, les questions de pertinence, du profil bénéfices-risques et, le cas échéant, des mesures d'accompagnement nécessaires pour garantir une utilisation appropriée de la prestation doivent être examinées. La pertinence du traitement TRC, du fait du grand nombre de personnes concernées (cf. chapitre 1.1.1), est assurée. Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque des classes NYHA III et IV, on a pu établir un profil bénéfices-risques favorable (cf. chapitres 2.1 et 2.2). Des questions se posent en revanche sur la nécessité de mesures d'accompagnement concernant le rapport atypique d'utilisation, en comparaison européenne, entre le traitement TMO+TRC et le traitement combiné TMO+TRC+DAI : alors que le taux d'implantation d'appareils de TRC se situe dans la moyenne (inférieure), la Suisse connaît un des plus forts taux de croissance pour les appareils combinés TRC-DAI (cf. chapitre 1.1). Il en résulte au moins une indication d'un possible « surtraitement » individuel, où, dans certains cas, un appareil combiné (plus cher) est implanté, bien qu'une indication ne soit pas (encore) donnée pour le traitement complémentaire par DAI. De telles utilisations ne seraient pas considérées comme adéquates selon LAMal et ne seraient donc pas obligatoirement prises en charge par l'AOS.
- **Economicité** : la description des « paramètres médicaux » pour la fourniture de cette prestation dans LAMal (pour les patients en insuffisance cardiaque NYHA III ou IV) correspond en grande partie aux constatations figurant dans les études sous revue dans le présent rapport (cf. chapitre 2.1.2). Pour ces patients, le présent rapport établit un rapport coût-efficacité favorable. Cela signifie que le critère est ici satisfait.

En vertu de LAMal, les traitements par TRC pour les patients des classes NYHA I et II ne sont pas remboursés par l'AOS. Cela concorde avec les constatations du présent rapport, selon lesquelles le rapport coût-efficacité pour les patients de la classe NYHA II est défavorable, et le critère d'économicité ne serait pas satisfait. En l'absence d'étude à ce sujet, on peut donc

partir du principe qu'un traitement par TRC pour les patients de la classe I aurait un rapport coût-efficacité encore plus défavorable.

6.3 Résumé

Sur la base des résultats présentés dans ce rapport, on peut dire que la limitation de l'obligation d'AOS pour le traitement de resynchronisation chez les patients des classes NYHA III et IV, en raison de l'état actuel des connaissances, semble appropriée. Les conditions d'utilisation sont en revanche « sous-réglées », telles qu'elles sont décrites dans LAMal. La compétence subjective des opérateurs utilisateurs jouant un rôle important, selon les directives spécialisées et les indications des spécialistes, une référence à ces directives serait ici indiquée ; et cela d'autant plus que d'autres endroits (cf. chapitre 6.1.1) de l'annexe 1 de LAMal renvoient déjà à ces directives (quand ils ne renvoient pas non plus à la version actuelle). Le rapport « atypique » – en comparaison européenne – entre une utilisation inférieure à la moyenne du traitement TMO+TRC par rapport au taux de croissance élevé de l'utilisation (au-dessus de la moyenne) des traitements combinés TMO+TRC+DAI devrait être encore clarifié.

7 Résumé, appréciation globale et recommandations

7.1 Résumé et appréciation globale

Situation initiale

L'insuffisance cardiaque chronique se développe sur plusieurs mois, voire plusieurs années, à la suite de maladies cardiaques préexistantes, telles qu'une cardiopathie coronarienne, une hypertension artérielle (hypertonie) ou des maladies du myocarde (cardiomyopathies). L'insuffisance cardiaque se caractérise par l'incapacité du myocarde à pomper, avec une pression suffisante, la quantité de sang dont l'organisme a besoin. Dans sa forme grave, il s'agit d'une maladie très pénible pour le patient et aboutissant au décès.

On estime qu'à l'heure actuelle, en Suisse, environ 150 000 personnes en sont atteintes. L'insuffisance cardiaque survient essentiellement chez les personnes âgées. Elle connaît le taux de réhospitalisation le plus élevé de toutes les maladies chroniques : trois mois après leur sortie, de 29 % à 47 % des patients doivent être déjà réhospitalisés. Elle a un moins bon pronostic que bon nombre de cancers malins, et 50 % des personnes atteintes décèdent dans les cinq ans qui suivent le diagnostic. La mortalité semble toutefois avoir diminué en Suisse en raison de nouvelles possibilités thérapeutiques. Les chances de survie des patients semblent donc s'améliorer, bien que les taux d'hospitalisation augmentent.

L'insuffisance cardiaque est divisée, selon le degré de gravité, en différentes « classes » ou stades. La classification de la New York Heart Association (NYHA) vise principalement les symptômes subjectifs liés à l'insuffisance cardiaque :

Stade NYHA	Symptômes subjectifs
I	Absence de symptômes, capacité physique normale
II	Symptômes en cas d'effort physique plus intense
III	Symptômes au moindre effort
IV	Symptômes au repos

Chez tous les patients, le traitement des différents stades de l'insuffisance cardiaque chronique est principalement médicamenteux, et on traite la maladie sous-jacente responsable en priorité (« traitement médicamenteux optimal », ci-après « TMO seul »).

Même après avoir épuisé tous les traitements médicamenteux, l'insuffisance cardiaque chronique peut s'accompagner d'une aggravation de la symptomatologie. Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique en particulier, le fonctionnement normal du système de conduction du cœur peut être affecté.

Lorsque certains paramètres fonctionnels cardiaques sont réunis, on peut essayer d'améliorer encore la situation clinique du patient à l'aide d'un stimulateur cardiaque spécial (stimulation biventriculaire ou « thérapie de resynchronisation cardiaque » (TRC), cardiac resynchronisation therapy ou CRT en anglais ; ci-après « TMO+TRC »). Selon les données de la littérature, cette combinaison de paramètres n'apparaît toutefois pas chez tous les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique, mais seulement chez 10 % à 20 % d'entre eux. Dans cette TRC, le procédé est comparable à l'implantation d'un stimulateur cardiaque « classique ». Il existe toutefois une différence essentielle, qui réside dans le fait que les électrodes de l'appareil de TRC ne sont pas seulement placées dans l'oreillette et le ventricule droits, mais aussi dans le ventricule gauche (appareil appelé « stimulateur triple chambre »).

S'il existe un risque accru d'autres arythmies malignes (tachycardies ventriculaires, par exemple), la pose d'un « défibrillateur automatique implantable » (DAI) peut être nécessaire. Il existe également des patients qui souffrent non seulement d'arythmies malignes, mais aussi d'une insuffisance cardiaque systolique de différents degrés de gravité. Se pose ici la question de savoir s'il est judicieux de recourir à la TRC en combinaison avec un DAI.

Dans le cadre de la présente problématique, on examinera si un traitement supplémentaire par appareils de TRC présente un avantage appréciable pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique appropriés, en termes de survie et de qualité de vie. On étudiera également les effets négatifs potentiels du procédé thérapeutique et on évaluera le rapport coût-efficacité de ces appareils coûteux. La technique du DAI et celle de la TRC-DAI sont prises en compte dans le rapport uniquement dans la perspective de la problématique précitée.

Afin d'évaluer l'effet de la thérapie de resynchronisation cardiaque, des revues et des méta-analyses systématiques de qualité ont d'abord été recherchées comme base de départ. Les auteurs se sont en outre appuyés sur des études contrôlées randomisées (ECR) qui n'apparaissaient pas dans les revues et méta-analyses identifiées. Ont été retenues les publications dans lesquelles les participants à l'étude ont été assignés, de façon randomisée, à un groupe où l'on a procédé à une thérapie active de resynchronisation en complément du traitement médicamenteux, tandis que le groupe témoin n'a reçu qu'un traitement médicamenteux. Dans un deuxième temps, on a examiné également des études dans lesquelles a été réalisé un autre traitement d'électrostimulation (DAI, par exemple) ou un traitement factice dans le groupe témoin (l'administration d'un traitement médicamenteux optimal est cependant une condition préalable pour tous les participants).

Effets souhaités

Sur la base de la littérature identifiée et prise en compte dans l'évaluation, il est possible de tirer les principaux enseignements suivants :

- chez les patients présentant une insuffisance cardiaque plus sévère (stade NYHA III ou IV), la mortalité globale et le taux d'hospitalisation ont diminué, et les paramètres fonctionnels cardiaques se sont en outre améliorés ;
- chez les patients présentant une insuffisance cardiaque légère (NYHA II principalement), la thérapie complémentaire de resynchronisation a permis de réduire la mortalité globale et le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les méta-analyses des ECR concluent presque toutes qu'un traitement « TMO+TRC » est associé à un bénéfice pour les patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique. Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec prudence car les ECR sur lesquelles reposent les méta-analyses sont liées à plusieurs restrictions :

- Dans toutes les études de base, aussi bien les patients de la classe NYHA I que ceux de la classe NYHA IV, qui ne peuvent être traités en ambulatoire, sont largement sous-représentés. La preuve de l'efficacité du traitement « TMO+TRC » chez ces groupes de patients n'a pas été suffisamment établie par les ECR.
- Presque toutes les études ont utilisé comme critère d'inclusion la coexistence d'une insuffisance cardiaque lorsque certains paramètres fonctionnels cardiaques étaient réunis. Il n'existe que peu de publications sur l'efficacité du traitement « TMO+TRC » lorsque ces paramètres ne sont pas réunis, et elles sont contradictoires.
- La répartition des âges et des sexes, dans les études, diffère considérablement de la réalité des soins dans le « monde réel ». On doit en tout cas se demander, de manière critique, si les patients âgés, qui se trouvent déjà proches de l'espérance de vie naturelle, bénéficient autant de la réduction de la mortalité que les participants plus jeunes des populations des études.

Effets indésirables

Parmi les effets indésirables de la resynchronisation cardiaque figurent surtout les hématomes, qui apparaissent au moment de l'implantation de l'appareil ou après, les infections au niveau du site d'implantation, les déplacements d'électrodes et la stimulation postopératoire du diaphragme. Ces effets secondaires peuvent être généralement traités et supprimés par des mesures simples.

Parmi les complications graves figurent la perforation du ventricule droit, une lésion des vaisseaux du cœur (dissection du sinus coronaire) et l'affaissement d'un poumon (pneumothorax) lors de l'implantation de l'appareil. Le traitement de ces complications est plus

complexe et nécessite dans certains cas une intervention cardiaque ; elles peuvent même avoir une issue fatale.

L'apparition d'effets indésirables dépend certainement aussi de l'expérience de l'opérateur. Les données suisses permettent de conclure que l'on peut s'attendre aux taux de complication suivants : hématome (sans reprise chirurgicale) 5 %, hématome (avec reprise chirurgicale) 3,5 %, infection locale 1,9 %, infection avec retrait du système 0,5 %, déplacement d'électrodes 5,3 %, lésion du sinus coronaire 2,4 %, perforation du ventricule droit 0,5 % et pneumothorax 2,4 %.

Globalement, on peut conclure, à partir de ces données, que l'implantation d'appareils de TRC est une mesure thérapeutique potentiellement dommageable, qui doit cependant être considérée par rapport aux risques globaux de la maladie.

Evaluation de l'effet en QALY

En ce qui concerne l'évaluation de l'effet en QALY, on distinguera, pour simplifier, trois groupes de patients :

1. les patients qui ne présentent pas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque pendant la période d'observation, ou qui montrent une amélioration de la symptomatologie grâce au traitement « TMO+TRC » ;
2. les patients qui doivent être réhospitalisés plusieurs fois pendant la période d'observation ;
3. les patients qui décèdent pendant la période d'observation.

Si l'on pose, pour chaque groupe, des hypothèses réalistes sur la qualité de vie selon l'indice de Karnofsky, on obtient par le calcul un effet positif de la thérapie complémentaire de resynchronisation. Cet effet positif est plus prononcé chez les patients en insuffisance cardiaque NYHA III ou IV que chez les patients en insuffisance cardiaque NYHA II. On peut dire en outre que l'effet positif de la TRC complémentaire augmente avec la durée d'observation (et donc la durée de vie).

Coûts et rapport coût-efficacité

Dans les coûts sont pris en compte, d'un côté, les coûts d'implantation d'un appareil de TRC et, de l'autre, les économies réalisées grâce aux réhospitalisations évitées en raison de l'implantation. Les coûts du traitement médicamenteux optimal ne diffèrent en revanche pas car ce traitement est également poursuivi chez les patients ayant un appareil de TRC.

L'implantation d'appareils de TRC a presque exclusivement lieu dans le cadre d'un séjour hospitalier. L'implantation d'un appareil de resynchronisation seule est normalement décomptée selon une position DRG, les coûts des appareils et des consommables étant inclus

dans le poste. Si l'on établit une valeur de base du cas de 10 600 CHF, la TRC engendre un coût de 34 600 CHF (chiffre arrondi).

Si l'on postule une durée de traitement de 2,5 ans (analogue à la durée de suivi dans les études), on obtient, en raison des hospitalisations évitées de patients en insuffisance cardiaque NYHA III ou IV, un coût total de 27 300 CHF. Le rapport coût-efficacité qui en résulte est de 88 100 CHF par QALY, et il est plutôt favorable. Avec un calcul analogue pour les patients en insuffisance cardiaque NYHA II, le rapport coût-efficacité est de 317 000 CHF par QALY, et il est défavorable.

Si l'on postule une durée de traitement plus longue, de 5 ans, les rapports coût-efficacité sont de 32 400 CHF par QALY (NYHA III ou IV) et 144 000 CHF par QALY (NYHA II). Ce dernier rapport est donc encore plutôt défavorable.

Aspects éthiques et juridiques

En ce qui concerne les fondements scientifiques, il est à noter que les méta-analyses, indépendamment de la classification, indiquent que le traitement complémentaire par un appareil de TRC, comparé au traitement seul des patients en insuffisance cardiaque chronique par « TMO+TRC », agit mieux que le traitement médicamenteux seul. Aux stades NYHA III et IV, la qualité de vie est améliorée, mais aussi la durée de vie est prolongée. Cela permet en outre d'éviter des réhospitalisations.

Malheureusement, les données disponibles sont très insatisfaisantes à de nombreux égards et ne permettent pas de répondre à la problématique posée : il n'existe aucune étude sur les patients des stades NYHA I et II, pour la question spécifique de l'utilité du traitement « TMO+TRC » comparé au « TMO seul ». L'effet dans les stades NYHA I et II doit donc être « déduit ».

L'évaluation est rendue encore plus difficile par le fait que des durées de suivi différentes ont été évaluées dans les études. Un autre problème du contrôle d'efficacité réside dans la population d'étude choisie : bien que l'insuffisance cardiaque chronique survienne surtout à un âge avancé, les options thérapeutiques ont été testées sur des groupes de population plus jeunes. Cela est problématique dans la mesure où l'aspect de la multimorbidité, qui est important chez les personnes d'un âge avancé pour juger de l'efficacité des mesures thérapeutiques, n'a pas été pris en compte. Ce rapport a tenté de prendre en compte cet aspect dans une analyse de sensibilité.

Le fait que l'insuffisance cardiaque chronique, en raison de sa prévalence élevée et de son incidence croissante dues à la forte augmentation du nombre de personnes âgées, gagne en importance est pertinent du point de vue de l'éthique sociale. Le traitement des patients présentant une insuffisance cardiaque NYHA III ou IV par une thérapie complémentaire de resynchronisation est justifiable sur le plan de l'éthique sociale, compte tenu du poids de la souffrance et des problèmes psychosociaux des patients et de leurs proches, d'autant plus que le rapport coût-efficacité est favorable. La situation se présente différemment dans le groupe de patients en insuffisance cardiaque de stade NYHA I ou II : la qualité de vie des patients de ce groupe est à peine ou peu affectée par une insuffisance cardiaque chronique à son début. Le rapport coût-efficacité est défavorable. Les effets indésirables possibles et surtout graves du

traitement complémentaire « TMO+TRC », par rapport au traitement « TMO seul », sont assez faibles compte tenu de la bonne qualité de vie des patients de ce groupe.

Sur le plan de l'éthique individuelle, il convient de souligner que la question de savoir si l'implantation d'un appareil de TRC en complément d'un traitement médicamenteux est appropriée chez les patients en insuffisance cardiaque chronique NYHA III ou IV doit être clarifiée dans le cadre de chaque relation médecin-patient. A cet égard, on doit évaluer l'état de santé général du patient avec l'existence d'éventuelles comorbidités, ainsi que l'espérance de vie plus ou moins prévisible. Et la question de la réanimation ainsi que de l'effet négatif de la TRC sur le processus de la mort doit être impérativement abordée. Car l'appareil de TRC pourrait prolonger le processus de mort et la souffrance du patient de manière non désirée.

Du point de vue juridique, il est à noter que la « thérapie de resynchronisation cardiaque sur la base d'un stimulateur cardiaque à triple chambre », en vertu de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS, RS 832.112.31) est une prestation obligatoirement à la charge des caisses-maladie, lorsque certaines conditions médicales et organisationnelles sont remplies. D'après la situation identifiée dans le présent rapport, la TRC est efficace chez les patients en insuffisance cardiaque chronique et sous certaines conditions d'indication. La pertinence du traitement TRC, du fait du grand nombre de personnes concernées (cf. fin du chapitre 1.1.1), est assurée. Du point de vue juridique, on notera que, de façon globale, la limitation de l'obligation d'AOS pour le traitement de resynchronisation chez les patients des classes NYHA III et IV semble appropriée en raison de l'état actuel des connaissances.

7.2 Recommandations

Les réflexions exposées conduisent aux recommandations suivantes :

- **Le traitement par stimulateur de resynchronisation cardiaque est en principe pertinent pour les patients du groupe NYHA III ou IV qui le nécessitent.**
- **La plupart des patients du groupe III ou IV ont un âge avancé et présentent d'autres maladies graves, qui altèrent également la qualité de vie. Il est donc important que :**
 - **les médecins traitants, en particulier le médecin de famille et le cardiologue, donnent une information détaillée et se concertent entre eux ;**
 - **le patient ou son représentant soit pleinement informé, en particulier en ce qui concerne une possible prolongation des souffrances.**
- **Chez les patients des groupes NYHA I et II, le traitement par stimulateur de resynchronisation cardiaque est en général à déconseiller.**

A1 Bibliographie

- [1] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002, 346 (24): 1845-53.
- [2] Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011a, 58 (9): 935-41.
- [3] Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011b, 58 (9): 935-41.
- [4] Aidelsburger P, Grabein K, Klauss V, Wasem J. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in combination with an implantable cardioverter defibrillator (CRT-D) for the treatment of chronic heart failure from a German health care system perspective. *Clin Res Cardiol* 2008, 97 (2): 89-97.
- [5] Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2011, 154 (6): 401-12.
- [6] Azevedo A, Pimenta J, Dias P, et al. Effect of a heart failure clinic on survival and hospital readmission in patients discharged from acute hospital care. *Eur J Heart Fail* 2002, 4 (3): 353-9.
- [7] Bank AJ, Burns KV, Gage RM, et al. Cardiac resynchronization therapy in the real world: comparison with the COMPANION study. *J Card Fail* 2012, 18 (2): 153-8.
- [8] Banz K. Cardiac resynchronization therapy (CRT) in heart failure--a model to assess the economic value of this new medical technology. *Value Health* 2005, 8 (2): 128-39.
- [9] Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V, et al. Mortality reduction of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in heart failure: an updated meta-analysis. Does recent evidence change the standard of care? *J Card Fail* 2011, 17 (10): 860-6.
- [10] Bossard M, Sticherling C, Kuhne M, et al. Outcome of patients with cardiac resynchronization defibrillator therapy and a follow-up of at least five years after implant. *Swiss Med Wkly* 2014, 144 : w13938.
- [11] Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013, 1 (1): 1-20.
- [12] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchro-

nization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013, 15 (8): 1070-118.

- [13] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004, 350 (21): 2140-50.
- [14] Bundesamt für Statistik. Spitalaufenthalte 2008. Ausgewählte Ergebnisse. BFS aktuell. Neuchatel, 2010 Jun 15; URL: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/tools/search.html>. Letzter Aufruf: 13-9-2013.
- [15] Buser P. Psychosoziale und ethische Aspekte der Herzinsuffizienz. *Schweizerische Ärztezeitung* 84 (45), 2369-2376. 2003.
- [16] Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail* 2005, 7 (2): 243-51.
- [17] Carlsson J, Paul NW, Dann M, et al. The deactivation of implantable cardioverter-defibrillators: medical, ethical, practical, and legal considerations. *Dtsch Arztebl Int* 2012, 109 (33-34): 535-41.
- [18] Chen S, Yin Y, Krucoff MW. Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Europace* 2012, 14 (11): 1602-7.
- [19] Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013.
- [20] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005, 352 (15): 1539-49.
- [21] Colquitt JL, Mendes D, Clegg AJ, et al. Implantable cardioverter defibrillators for the treatment of arrhythmias and cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure: systematic review and economic evaluation. Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence. London, 2013;
- [22] Davies M, Hobbs F, Davis R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001, 358 (9280): 439-44.
- [23] Dickstein K, Bogale N, Priori S, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J* 2009, 30 (20): 2450-60.

- [24] Farwell D, Patel NR, Hall A, et al. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000, 21 (15): 1246-50.
- [25] Finegold JA, Raphael CE, Levy WC, et al. Quantification of survival gain from cardiac resynchronization therapy: nonlinear growth with time, and greater gain in low-risk patients, make raw trial data an underestimate of real-world behavior. *J Am Coll Cardiol* 2013, 62 (25): 2406-13.
- [26] Gasparini M, Leclercq C, Yu CM, et al. Absolute survival after cardiac resynchronization therapy according to baseline QRS duration: a multinational 10-year experience: data from the Multicenter International CRT Study. *Am Heart J* 2014, 167 (2): 203-9.
- [27] Gastelurrutia P, Lupon J, Altimir S, et al. Effect of fragility on quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2013, 112 (11): 1785-9.
- [28] Gold MR, Daubert JC, Abraham WT, et al. Implantable defibrillators improve survival in patients with mildly symptomatic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the long-term follow-up of remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013, 6 (6): 1163-8.
- [29] Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. *N Engl J Med* 2014.
- [30] Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2012, 5 (5): 566-70.
- [31] Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22 (4 Suppl A): 6A-13A.
- [32] Huang Y, Wu W, Cao Y, Qu N. All cause mortality of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2010, 145 (3): 413-7.
- [33] Hürlimann D, Steffel J, Milosevic G, et al. Kardiale Resynchronisationstherapie: "Real World"-Erfahrungen eines tertiären Zentrums in der Schweiz. *Cardiovascular Medicine* 2010, 13 (11): 334-41.
- [34] Jeevanantham V, Zareba W, Navaneethan S, et al. Metaanalysis on effects of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with narrow QRS complex. *Cardiol J* 2008, 15 (3): 230-6.
- [35] Karnofsky D, Burchenal J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod C, ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press, 1949. p. 196.

- [36] Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013.
- [37] Lubitz SA, Leong-Sit P, Fine N, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2010, 12 (4): 360-6.
- [38] McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007, 297 (22): 2502-14.
- [39] Merkely B, Roka A, Kuttyifa V, et al. Tracing the European course of cardiac resynchronization therapy from 2006 to 2008. *Europace* 2010, 12 (5): 692-701.
- [40] Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO. Impact of exercise training and depression on survival in heart failure due to coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011, 107 (1): 64-8.
- [41] Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009, 361 (14): 1329-38.
- [42] Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999, 20 (6): 447-55.
- [43] Mottu F. Stellt uns die chronische Herzinsuffizienz vor ethische Probleme? *Primary Care* 3, 881-882. 2003.
- [44] Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004, 292 (3): 344-50.
- [45] Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med* 2013.
- [46] Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61 (12): 1318-68.

- [47] Santangeli P, Di BL, Pelargonio G, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2011, 32 (2): 125-35.
- [48] Schuchert A, Muto C, Maounis T, et al. Lead complications, device infections, and clinical outcomes in the first year after implantation of cardiac resynchronization therapy-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-pacemaker. *Europace* 2013, 15(1): 71-6.
- [49] Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2011, 171 (16): 1454-62.
- [50] Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012, 23 (2): 163-8.
- [51] Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001, 3 (3): 315-22.
- [52] Szucs T. Gesundheitsökonomische Aspekte der chronischen Herzinsuffizienz. Teil 1: Krankheitslast und ökonomische Bewertung. *Schweizerische Ärztezeitung* 2003, 84 (46): 2431-41.
- [53] Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010, 363 (25): 2385-95.
- [54] Tu R, Zhong G, Zeng Z, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011, 25 (4): 331-40.
- [55] Tu RH, Peng RL, Zhong GQ, et al. [A systematic review and meta-analysis on efficacy and safety of cardiac resynchronization therapy alone or in combination with implantable cardioversion defibrillation in patients with mild to severe heart failure]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2013, 41 (2): 161-70.
- [56] van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, et al. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011, 58 (10): 995-1000.
- [57] Wells G, Parkash R, Healey JS, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2011, 183 (4): 421-9.
- [58] Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011, 8 (7): 1088-94.

- [59] Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007, 115 (24): 3086-94.

A2 Synthèse des études incluses dans les méta-analyses

N°	Sigle de l'étude	Auteur principal	Nom entier
1	B-LEFT HF	Boriani	Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients
2	BELIEVE	Gasparini	Bi vs Left Ventricular Pacing: An International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias
3	CARE-HF	Cleland	Cardiac Resynchronization–Heart Failure
4	COMBAT	Martinelli-Filho	Conventional Versus Biventricular Pacing in Heart Failure and Bradyarrhythmia
5	COMPANION	Bristow	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure
6	CONTAK CD	Higgins	
7	DECREASE-HF	Rao	Device Evaluation of CONTAK RENEWAL 2 and EASYTRAK 2: Assessment of Safety and Effectiveness in Heart Failure
8	Greater-EARTH	Thibault	Evaluation of Resynchronization Therapy For Heart Failure In Patients With A QRS Duration Greater Than 120 ms
9	HOBIPACE	Kindermann	Homburg Biventricular Pacing Evaluation
10	MADIT-CRT	Moss	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy
11	MIRACLE	Abraham	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation
12	MIRACLE ICD I MIRACLE ICD II	Young Abraham	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation ICD ³⁶
13	MUSTIC AF	Leclercq	Multisite Stimulation in Cardiomyopathies–Atrial Fibrillation
14	MUSTIC SR	Cazeau	Multisite Stimulation in Cardiomyopathies–Sinus Rhythm
15	PATH-CHF	Auricchio	Pacing Therapies for Congestive Heart Failure
16	RAFT	Tang	Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure
17	RethinQ	Beshai	Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Narrow QRS
18	REVERSE	Linde	REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction
19	RHYTHM ICD	US-FDA	Resynchronization for Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management
20	VecTOR	US-FDA	Ventricular Resynchronization Therapy Randomized Trial

³⁶ A la page 9 du texte principal, les deux études sont comptées séparément.

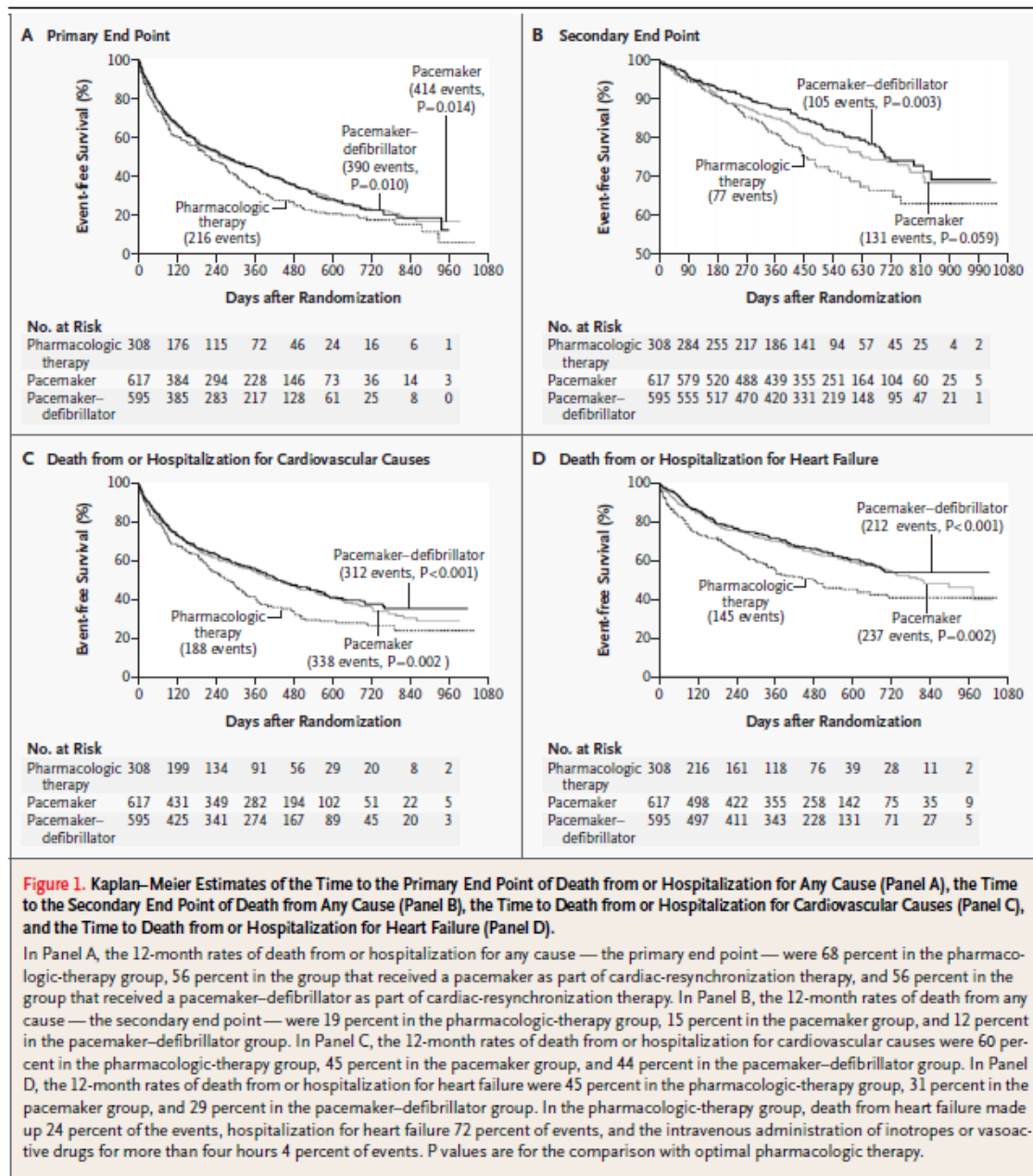
A3 Représentation des résultats des études CARE-HF et COMPANION

1. Etude CARE-HF (Cleland et al. 2005)

EFFECT OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION ON HEART FAILURE

Table 2. Study Outcomes in Analyses Stratified According to NYHA Class.^a				
Outcome	Medical Therapy Alone (N=404)	Medical Therapy plus Cardiac Resynchronization (N=409)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>			
Primary outcome				
Death or unplanned hospitalization for a cardiovascular event	224 (55)	159 (39)	0.63 (0.51 to 0.77)	<0.001
Unplanned hospitalization for a cardiovascular event [†]	184 (46)	125 (31)	0.61 (0.49 to 0.77)	<0.001
Secondary outcome				
Death from any cause	120 (30)	82 (20)	0.64 (0.48 to 0.85)	<0.002
Death from any cause or unplanned hospitalization with worsening heart failure	191 (47)	118 (29)	0.54 (0.43 to 0.68)	<0.001
Unplanned hospitalization with worsening heart failure [†]	133 (33)	72 (18)	0.48 (0.36 to 0.64)	<0.001
Outcome	Medical Therapy Alone (N=404)	Medical Therapy plus Cardiac Resynchronization (N=409)	Difference in Means (95% CI) [‡]	P Value
	<i>value at 90 days</i>			
Continuous outcome				
NYHA class	2.7±0.9	2.1±1.0	0.6 (0.4 to 0.7)	<0.001
Minnesota Living with Heart Failure score [§]	40±22	31±22	-10 (-8 to -12)	<0.001
EuroQoL EQ-5D score [¶]	0.63±0.29	0.70±0.28	0.08 (0.04 to 0.12)	<0.001

2. Etude COMPANION (Bristow et al. 2004)



A4 Résumé des directives applicables en cardiologie

Suisse

Schläpfer J, Babotai I, Bauersfeld U, et al. Richtlinien 2011 zur Herzschrittmacher- und Defibrillatortherapie und perkutanen Katheterablation. *Cardiovasc Med* 14 (3), 86-91. 2011.

Burri H, Fuhrer J, Zwicky P, et al. Richtlinien 2011 zur Nachkontrolle von Patienten mit implantierten Herzschrittmachern und Defibrillatoren. *Cardiovascular Medicine* 14 (1), 16-19. 2011.

Europe

Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013, 15 (8): 1070-118.

Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace* 2012, 14 (9): 1236-86.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012, 14 (8): 803-69.

Canada, Etats-Unis

Exner DV, Birnie DH, Moe G, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on the use of cardiac resynchronization therapy: evidence and patient selection. *Can J Cardiol* 2013, 29 (2): 182-95.

Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61 (12): 1318-68.

Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012, 144 (6): e127-e145.d