

Université Paris Descartes
Faculté de Droit
Ecole Doctorale Droit Gestion et Relations Internationales – ED 262

Année 2013

Thèse présentée en Salle des Actes
Faculté des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques
Université Paris Descartes

Pour l'obtention du grade de
Docteur de l'Université de Paris Descartes

Thibaut CARUBA

**Analyses médico-économiques de la prise en charge de la maladie coronarienne stable :
méta-analyse en réseau et modélisation**

soutenue le 27 septembre 2013

Jury :

| | |
|----------------------------|--------------------|
| Pr Isabelle Durand-Zaleski | Rapporteur |
| Pr Hélène van den Brink | Rapporteur |
| Pr Olivier Dubourg | Examineur |
| Pr Nicolas Danchin | Examineur |
| Dr Brigitte Sabatier | Examineur |
| Pr Dominique Bégué | Directeur de thèse |

**A Christelle,
Arthur,
et Victoire.**

A Monsieur le Professeur Patrice Prognon

Professeur de Chimie Analytique (Faculté de Pharmacie, Paris Sud)

Chef de service de la Pharmacie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou

Vous nous encouragez à avoir une activité de recherche et à publier nos travaux scientifiques dans le but de valoriser notre quotidien. Votre soutien et votre confiance sont précieux. Je vous remercie pour tout ce que vous avez pu faire pour moi depuis que je suis dans votre service. Je sais combien de combats vous avez pu mener à ce sujet... Veuillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements et le témoignage de ma profonde gratitude.

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DU JURY

A Madame le Professeur Isabelle Durand-Zaleski

Professeur de Santé Publique (Faculté de Médecine, Université Paris Est)

Directrice de l'Unité de Recherche Clinique « URC ECO Ile-De-France »

Chef de Service du service de Santé Publique du groupe hospitalier Albert Chenevier - Henri Mondor.

Vous me faites l'honneur d'accepter de rapporter ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

A Madame le Professeur Hélène van den Brink

Professeur de Droit et Economie pharmaceutiques (Faculté de Pharmacie, Université Paris Sud)

Vous avez accepté de juger ce travail en tant que rapporteur. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Olivier Dubourg

Professeur de Cardiologie (UFR des sciences de la santé Simone Veil, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines)

Chef du Service de Cardiologie de l'hôpital Ambroise Paré

Vous avez accepté de participer à nos nombreuses réunions de travail sur ce sujet, avec vos collègues les Professeurs Yves Juillièrre et Nicolas Danchin. Votre dynamisme et votre enthousiasme lors de ces réunions ont été essentiels. Je vous remercie pour votre soutien. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus sincères salutations.

A Monsieur le Professeur Nicolas Danchin

Professeur de Cardiologie à (Faculté de Médecine, Université Paris Descartes)

Praticien Hospitalier dans le service de Cardiologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou

Vous me faites l'immense honneur d'avoir accepté de juger ce travail, en plus de m'avoir accompagné dans sa réalisation. Vos qualités sont nombreuses et votre rigueur d'une aide précieuse. Votre ouverture d'esprit fait que vous nous avez accordé du temps pour ce travail de recherche. Vous êtes un « Sage ». Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur Brigitte Sabatier

Praticien Hospitalier dans le service de Pharmacie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou

Chère Brigitte, voici maintenant quelques années que je travaille à tes côtés. Quelle chance !

Comme tu dis souvent : « Nous progressons ensemble ». C'est vrai !

Sur ce projet, la route a été particulièrement longue et sinueuse mais nous avons terminé l'ascension... Ton enthousiasme et ton énergie sont exemplaires pour nous tous. Je te remercie très sincèrement pour ton soutien.

A Madame le Professeur Dominique Bégué

Professeur de Droit et Economie pharmaceutiques (Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes)

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de me diriger dans la réalisation de cette thèse. Vos conseils ont été précieux. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

AUX PERSONNES AYANT PARTICIPEES A CE TRAVAIL

Au **Docteur Sandrine Katsahian**, à **Catherine Schramm** et à **Anais Charles Nelson** de *l'Unité de Recherche Clinique de l'Hôpital Henri Mondor*.

Notre première rencontre date de juin 2012. Je vous remercie pour le travail que vous avez réalisé et pour votre réactivité. Veuillez recevoir ici toute l'expression de ma considération.

A madame le **Docteur Karine Chevreul**, au **Docteur Kevin Zarca** et **Benjamin Cadier** de *l'Unité de Recherche Clinique « URC ECO » de l'Hôtel Dieu*.

Les discussions pour poser notre problématique ont permis de mieux appréhender ce travail de recherche. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

A monsieur le **Professeur Yves Juillière**

Professeur de Cardiologie (Université Henri Poincaré Nancy)

Praticien Hospitalier, Institut Lorrain du cœur et des vaisseaux, CHU Nancy-Brabois - Vandoeuvre-les-Nancy

Je vous remercie pour votre participation aux différentes réunions que nous avons menées pour construire nos arbres de modélisation. Votre dynamisme et votre efficacité ont été essentiels. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le **Docteur Pierre Durieux**

Maître de Conférences à l'Université Paris Descartes

Praticien Hospitalier à l'Hôpital Européen Georges Pompidou

J'ai eu la chance de travailler avec vous sur d'autres thématiques que celle de cette thèse. Vos conseils méthodologiques ont toujours été précieux. L'an dernier, vous avez donné le second souffle nécessaire à la finalisation de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements et le témoignage de ma profonde gratitude.

A MES COLLEGUES

A Virginie Korb-Savoldelli

Virginie, nous partageons le même bureau depuis quelques années et avons parfois des fous rires salvateurs... J'ai pu apprécier tes nombreuses qualités. Je te souhaite de bonnes prises de fonctions de MCU-PH et, bien sur, je te félicite très sincèrement pour ce poste.

A Emmanuel Jaccoulet

Tu es un collègue fabuleux : calme et efficace. Je te souhaite un bon déroulement de thèse. Je reste toujours impressionné par le nombre d'ordinateur allumé sur ton bureau...

A Eric Caudron

Je te remercie Eric pour tes conseils éclairés sur la réalisation d'une thèse, la gestion d'un externe un peu compliqué, etc. Je reste plus dubitatif sur tes remarques vestimentaires...

A Sarah Berdot

Je te souhaite une « agréable » fin de thèse, dans la mesure de ce qui est possible dans cet instant.

Je tiens à remercier tous les collègues (internes, assistants...) avec qui j'ai passé d'excellents moments.

A toute l'équipe de la Pharmacie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou.

A MA FAMILLE

A mes parents

Je vous remercie pour l'énergie que vous m'avez donnée pour me faire avancer. Vous m'avez encouragé et donné le goût du travail. Vous n'avez jamais douté. A moi de transmettre maintenant.

A Jean Guillaume

Je te remercie pour tes conseils éclairés d'un non spécialiste du domaine. Je te souhaite un immense bonheur en tant que futur Papa et je suis déjà très heureux à l'idée d'être « tonton Thibaut ».

A Christelle,

Tes encouragements ont été sans faille. Ton soutien quotidien a été essentiel pour que ce travail arrive à terme. Je te remercie pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien. Nous avons 2 merveilleux enfants et je suis fier de ce que nous construisons tous les 4.

A Arthur et Victoire,

Pour chaque moment de pause et de tendresse enfantine.

| | |
|--|-----------|
| RESUME..... | 1 |
| INTRODUCTION..... | 3 |
| PARTIE 1 : LES DONNEES CLINIQUES ET ECONOMIQUES DES TRAITEMENTS DE LA MALADIE CORONAIRE STABLE..... | 5 |
| 1. LA MALADIE CORONAIRE STABLE..... | 5 |
| 1.1. Epidémiologie | 5 |
| 1.2. Physiopathologie | 8 |
| 1.3. Anatomie des artères coronaires..... | 9 |
| 1.4. Facteurs de risque | 11 |
| 1.5. Symptomatologie..... | 12 |
| 1.6. Diagnostic | 16 |
| 1.6.1. Examens complémentaires non invasifs | 16 |
| 1.6.2. Examens complémentaires invasifs | 17 |
| 1.7. Prise en charge thérapeutique | 18 |
| 1.7.1. Mesures hygiéno-diététiques..... | 18 |
| 1.7.2. Traitements médicamenteux | 19 |
| 1.7.3. Traitement invasif par angioplastie transluminale | 26 |
| 1.7.4. Traitement invasif par pontage aortocoronarien | 29 |
| 1.8. Conclusion | 31 |
| 2. LES DONNEES CLINIQUES COMPARANT LES TRAITEMENTS | 32 |
| 2.1. Traitements médicamenteux <i>versus</i> chirurgie coronaire..... | 33 |
| 2.1.1. Atteinte pluritronculaire | 33 |
| 2.1.2. Atteinte monotronculaire..... | 34 |
| 2.2. Traitements médicamenteux <i>versus</i> angioplastie | 35 |
| 2.2.1. Atteinte pluritronculaire | 35 |
| 2.2.2. Atteinte monotronculaire..... | 36 |
| 2.3. Chirurgie coronaire <i>versus</i> angioplastie | 37 |
| 2.3.1. Atteinte pluritronculaire | 37 |
| 2.3.2. Atteinte monotronculaire..... | 40 |
| 2.4. Conclusion | 41 |
| 3. LES DONNEES ECONOMIQUES..... | 42 |
| 3.1. Coûts de la maladie coronaire | 42 |
| 3.2. Coûts des différents traitements | 45 |
| 3.2.1. Coûts des médicaments anti-angoreux | 45 |
| 3.2.2. Coûts de l'angioplastie | 51 |
| 3.2.3. Coûts du pontage aortocoronaire..... | 54 |
| 3.2.4. Données économiques publiées comparant les différents traitements..... | 55 |
| 3.3. Conclusion | 58 |

| | |
|--|------------|
| 4. PROBLEMATIQUE DE LA RECHERCHE | 65 |
| PARTIE 2 : LES TRAVAUX DE RECHERCHE..... | 67 |
| 1. META-ANALYSE APPLIQUEE A L'EVALUATION CLINIQUE ET ECONOMIQUE DES TRAITEMENTS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE CORONAIRE STABLE..... | 67 |
| 1.1. Principe de la méta-analyse | 67 |
| 1.2. Objectif..... | 68 |
| 1.3. Matériel et Méthode | 69 |
| 1.3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion des études | 69 |
| 1.3.2. Stratégie de recherche | 70 |
| 1.3.3. Extraction des données et conversion des coûts..... | 71 |
| 1.3.4. Evaluation de la qualité méthodologique | 72 |
| 1.3.5. Analyse statistique..... | 72 |
| 1.4. Résultats | 76 |
| 1.4.1. Sélection des études | 76 |
| 1.4.2. Description des études : patients et traitements | 79 |
| 1.4.3. Qualité des données..... | 86 |
| 1.4.4. Résultats cliniques et économiques..... | 95 |
| 1.5. Discussion | 106 |
| 1.6. Conclusion | 113 |
| 2. ETUDE DES COUTS DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ANGOR STABLE EN FRANCE | 114 |
| 2.1. Problématique..... | 114 |
| 2.2. Objectif..... | 114 |
| 2.3. Méthode..... | 115 |
| 2.3.1. Traitements étudiés et situations cliniques..... | 115 |
| 2.3.2. Probabilités de chaque situation clinique | 116 |
| 2.3.3. Ressources utilisées pour chaque situation clinique | 119 |
| 2.3.4. Coûts unitaires..... | 124 |
| 2.3.5. Gestion de l'incertitude | 127 |
| 2.4. Résultats | 129 |
| 2.5. Discussion | 131 |
| 2.6. Conclusions..... | 134 |
| 3. PERSPECTIVES DE CES TRAVAUX : MODELISATION « COUT-EFFICACITE » DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES DE LA MALADIE CORONAIRE | 135 |
| 3.1. Principes de la modélisation | 135 |
| 3.2. Objectif..... | 138 |
| 3.3. Méthode..... | 138 |
| 3.3.1. Population et traitements étudiés..... | 138 |

| | | |
|---|--------------------------------------|------------|
| 3.3.2. | Horizon temporel..... | 139 |
| 3.3.3. | Critères cliniques retenus | 140 |
| 3.3.4. | Quantités de soins consommés..... | 140 |
| 3.3.5. | Coûts unitaires..... | 142 |
| 3.4. | Résultats | 145 |
| 3.5. | Discussion - Conclusion | 154 |
| CONCLUSION GENERALE | | 155 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | | 157 |
| PUBLICATION..... | | 173 |

LISTE DES ABREVIATIONS

ACIP : *Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot*

ACME : *The Veterans Affairs Cooperative Study: Angioplasty Compared to Medicine*

ARTS : *Arterial Revascularization Therapy Study*

ATC : Angioplastie Transluminale Coronaire

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

AUS \$: dollar australien

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BARI SEQOL : *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Study of Economics and Quality of Life*

BEAUTIFUL : *morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricular dysfunction*

BENESTENT II : *Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease*

BMS : *Bare Metal Stent* ou stent nu

CABG : *Coronary Artery Bypass Graft*

CABRI : *Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation*

CARDIA : *Coronary Artery Revascularization in DIAbetes*

CARE : *Cholesterol And Recurrent Events trial*

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CCS : classification de l'angor selon la Société Canadienne de Cardiologie

CD : artère Coronaire Droite

CépiDe-INSERM : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès - INSERM

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

COURAGE : *Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease*

CSBM : Consommation de Soins et de Biens Médicaux

Cx : artère Coronaire Circonflexe

DECOPI : DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus

DES : *Drug Eluting Stent* ou stent actif

DDJ : Dose Définie Journalière

€: euro

EAST : *Emory Angioplasty Versus Surgery Trial*

ECG : Electrocardiogramme

ENDEAVOR II : *Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 Eluting Driver Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions*

ERACI : *Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease*

ESC : *European Society of Cardiology*

e-SELECT registry : *Sirolimus-eluting coronary stents in an unselected worldwide population*

EUROPA : *EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

g : Gramme

GABI: *the German Angioplasty Bypass Surgery Investigation*

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjours

HAS : Haute Autorité de Santé

HOPE : *Heart Outcomes Prevention Evaluation study*

HR : Hazard Ratio

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IONA : *Impact Of Nicorandil in Angina*

IVA : artère Inter-Ventriculaire Antérieure

j : Jour

LDL-cholestérol : *Low Density Lipoprotein Cholesterol*

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

MASS : *The Medicine, Angioplasty or Surgery Study*

MASS II : *The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II*

mg : Milligramme

mmHg : Millimètre de mercure

NICE : *National Institute for health and Clinical Excellence*

OAT : *the Occluded Artery Trial*

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

ONACI : Observatoire National des Actes de Cathétérisme Cardiaque Diagnostiques et Interventionnels

PAC : Pontage AortoCoronaire

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PPA : Parité de Pouvoir d'Achat

RAVEL : *Randomised study with the sirolimus eluting Bx Velocity balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions*

RITA 1 : *Randomised Intervention Treatment of Angina*

RITA 2 : *The second Randomised Intervention Treatment of Angina*

RR : Risque Relatif

SAMU : Service d'Aide Médicale d'Urgence

SCA : Syndrome Coronaire Aigu

SIMA : *Stenting versus Internal Mammary Artery*

SIRIUS : *Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions*

SoS : *the Stent or Surgery trial*

STRESS : *Stent Restenosis Study*

SYNTAX : *Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*

TAXUS IV : *A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease*

TIBBS : *Total Ischemic Burden Bisoprolol Study*

TIBET : *Total Ischemic Burden European Trial*

TLR : revascularisation de la lésion cible (*Target Lesion Revascularisation*)

UK : Royaume Uni (*United Kingdom*)

US : Etats-Unis d'Amérique (*United States*)

US \$: dollar américain

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|-----|
| Figure 1 : Nombre de patients appartenant à l'ALD n°13 « maladie coronaire » de 2005 à 2009..... | 7 |
| Figure 2 : Nombre de décès en France par cardiopathies ischémiques de 1979 à 2009 | 7 |
| Figure 3 : Anatomie des artères coronaires | 10 |
| Figure 4 : Histoire naturelle de l'athérome | 12 |
| Figure 5 : Arbre décisionnel thérapeutique de la maladie coronaire stable selon les recommandations de l'ESC..... | 26 |
| Figure 6 : Représentation schématique d'une angioplastie transluminale avec pose de stent . | 29 |
| Figure 7 : Algorithme de la prise en charge du coronarien stable selon les recommandations de l'ESC | 32 |
| Figure 8 : Liste des indications prises en charge à 100 % pour les stents actifs selon les caractéristiques du patient, de la lésion et du nombre de stent. | 54 |
| Figure 9 : Réseau de la méta-analyse de Psaty et al. sur les anti-hypertenseurs..... | 68 |
| Figure 10 : Grille de la <i>Heart Collaborative Review Group</i> évaluant la méthodologie clinique | 74 |
| Figure 11 : Grille de Drummond évaluant la méthodologie économique..... | 75 |
| Figure 12 : Stratégie de recherche des études avec des données cliniques et économiques. ... | 78 |
| Figure 13 : Réseau des études rapportant des données cliniques et économiques évaluant les traitements de la maladie coronaire stable avec atteinte monotronculaire..... | 85 |
| Figure 14 : Réseau des études rapportant des données cliniques et économiques évaluant les traitements de la maladie coronaire stable avec atteinte pluritronculaire. | 85 |
| Figure 15 : Réseau des études rapportant des données cliniques et économiques évaluant les traitements de la maladie coronaire stable (atteinte mono ou pluritronculaire)..... | 86 |
| Figure 16 : Incidence cumulée des décès en fonction des traitements (graphique A : vue globale ; graphique B : zoom sur l'intervalle 0 à 35%) | 97 |
| Figure 17 : Incidence cumulée des IDM en fonction des traitements (graphique A : vue globale ; graphique B : zoom sur l'intervalle 0 à 35%) | 98 |
| Figure 18 : Modèle avec les 6 états cliniques traduisant l'efficacité des traitements étudiés. | 116 |
| Figure 19 : Typologie des modèles selon la HAS et d'après Brennan <i>et al.</i> | 137 |
| Figure 20 : Traitement de première intention par médicament sans réalisation préalable d'une coronarographie (stratégie 1) | 147 |

| | |
|--|-----|
| Figure 21 : Traitement de première intention par angioplastie avec stent nu (stratégie 2).... | 149 |
| Figure 22 : Traitement de première intention par angioplastie avec stent actif (stratégie 3). | 150 |
| Figure 23 : Traitement de première intention par pontage aortocoronaire (stratégie 4) | 151 |
| Figure 24 : Traitement de première intention par médicament avec réalisation préalable d'une coronarographie (stratégie 5) | 153 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau I : Classification fonctionnelle de la Société Canadienne de Cardiologie. | 15 |
| Tableau II : Questionnaire de l'indice de Duke (version originale)..... | 15 |
| Tableau III : Répartition par poste des dépenses de l'ALD n°13 « maladie coronaire » entre 2004 et 2009. | 44 |
| Tableau IV : Répartition par poste des dépenses de la maladie coronaire aux Etats Unis d'Amérique en 2010..... | 44 |
| Tableau V : Coûts annuels des principaux médicaments prescrits à visée pronostique ou symptomatique dans l'angor stable | 47 |
| Tableau VI : Nombre de patients pour les GHM « endoprothèse vasculaire sans IDM » et tarif des GHS associés en 2011..... | 52 |
| Tableau VII : Nombre de patients pour les GHM « pontage aortocoronarien avec ou sans cathétérisme cardiaque » et tarif des GHS associés en 2011 | 55 |
| Tableau VIII : Données économiques publiées comparant le traitement médicamenteux <i>versus</i> la chirurgie par PAC..... | 60 |
| Tableau IX : Données économiques publiées comparant le traitement médicamenteux <i>versus</i> l'angioplastie avec ou sans stent | 61 |
| Tableau X : Données économiques publiées comparant le PAC <i>versus</i> l'angioplastie sans stent (ballon seul) | 62 |
| Tableau XI : Données économiques publiées comparant la chirurgie par PAC <i>versus</i> l'angioplastie avec stent nu ou actif | 63 |
| Tableau XII : Données économiques publiées comparant différentes techniques d'angioplastie | 64 |
| Tableau XIII : Description des études cliniques retenues pour la méta-analyse en réseau..... | 81 |
| Tableau XIV : Qualité des items cliniques dans les études retenues pour la méta-analyse en réseau..... | 87 |
| Tableau XV : Méthode utilisée pour le calcul de coût dans chaque étude retenue pour la méta-analyse..... | 90 |
| Tableau XVI : Qualité des items économiques dans les études retenues pour la méta-analyse en réseau..... | 94 |
| Tableau XVII : Comparaison des taux de décès et d'IDM entre les 5 traitements | 99 |

| | |
|---|-----|
| Tableau XVIII : Coûts moyens à un an et à 3 ans pour chaque traitement selon les études retenues dans la méta-analyse en réseau | 101 |
| Tableau XIX : Comparaison des coûts par patient à un an et à 3 ans pour les 5 traitements. | 103 |
| Tableau XX : Comparaison des coûts par patient à un an et à 3 ans pour les 4 traitements (analyse de sensibilité) | 105 |
| Tableau XXI : Classification des études selon l'approche méthodologique utilisée (Reed <i>et al.</i> American Heart Journal 2004) | 110 |
| Tableau XXII : Probabilités de transition pour les 4 stratégies thérapeutiques étudiées | 118 |
| Tableau XXIII : Quantité de médicaments consommés pour chaque traitement étudié | 120 |
| Tableau XXIV : Quantité de soins consommés pour chacune des 6 situations cliniques..... | 123 |
| Tableau XXV : Coûts unitaires des soins consommés (en 2011 et en €)..... | 128 |
| Tableau XXVI : Coût pour chaque traitement en distinguant la situation clinique après un suivi de an des patients (moyenne et IC 95 %, en 2011 et en €)..... | 130 |
| Tableau XXVII : Répartition des coûts pour chaque traitement en distinguant les postes de dépense après un suivi de an des patients (moyenne et IC 95 %, en 2011 et en €) | 131 |
| Tableau XXVIII : Coûts pour l'Assurance Maladie des soins utilisés dans les arbres, la partie « reste à charge » étant déduite (en 2011 et en €)..... | 144 |

RESUME

La maladie coronaire stable est une maladie chronique pour laquelle de nombreuses stratégies thérapeutiques sont disponibles, dont le traitement par médicaments seuls et les traitements invasifs par angioplastie avec stent ou par pontage aortocoronaire. Face aux résultats de plusieurs méta-analyses mettant en évidence un taux de mortalité comparable entre ces traitements, nous avons décidé d'effectuer un travail de recherche comparant leurs coûts.

Dans la première partie de mon travail, nous avons comparé, après une période de un an et une autre de 3 ans de suivi des patients, les données cliniques et économiques publiées pour 5 traitements de l'angor stable : les médicaments seuls, le pontage aortocoronaire, l'angioplastie sans stent, l'angioplastie avec stent nu et l'angioplastie avec stent actif. La mortalité et le taux d'IDM étaient nos critères de jugement clinique. Les coûts directs, liés au traitement effectué et liés à la prise en charge des éventuelles complications, ont été uniformisés via la parité de pouvoir d'achat et exprimés en US \$ 2008. Il s'agissait de notre critère de jugement économique. Un total de 19 études cliniques a été retenu dans notre méta-analyse en réseau. Nos résultats mettent en évidence une absence de différence significative sur le critère clinique. En revanche, nous avons observé une différence concernant le coût moyen de chaque traitement après un an et 3 ans de suivi. Le traitement le moins onéreux était le traitement par médicaments seuls, après un an et 3 ans de suivi, avec respectivement un coût moyen par patient de 3 069 US \$ et 13 854 US \$. Le coût moyen le plus élevé a toujours été obtenu avec le traitement par pontage aortocoronaire : 27 003 US \$ après un an et 28 670 US \$ après 3 ans de suivi. Cependant, nos conclusions sont limitées d'une part, par la variabilité des méthodes économiques utilisées dans les études sélectionnées dans notre méta-analyse et, d'autre part, par l'évolution des traitements dans le temps.

Dans la seconde partie de mon travail de recherche, nous avons calculé le coût de prise en charge d'un patient angoreux stable traité par l'une des 4 stratégies thérapeutiques suivantes : médicaments seuls, pontage aortocoronaire, angioplastie avec stent nu et angioplastie avec stent actif. Pour se faire, nous avons défini d'une part 6 situations cliniques correspondant aux possibles états cliniques du patient un an après l'instauration du traitement étudié et, d'autre part, déterminé les quantités de soins consommés pour chacune de ces situations cliniques. La perspective retenue était celle de l'Assurance Maladie. Les coûts calculés étaient liés aux hospitalisations, aux soins ambulatoires et aux moyens de transport utilisés pour accéder à l'hôpital. La stratégie médicamenteuse était la moins onéreuse avec un coût moyen annuel de 1 518 € ; ce coût prenant en compte les probabilités de survenue des 6 états cliniques. Le traitement par pontage aortocoronaire était le plus onéreux des 4 traitements étudiés, avec un coût moyen annuel de 15 237 €.

La perspective de mes travaux est de modéliser la prise en charge d'un patient angoreux stable en envisageant un second traitement si le premier traitement effectué conduit à une situation d'échec thérapeutique. Les arbres que nous avons construits nous permettront ensuite d'effectuer une analyse coût-efficacité de deux stratégies thérapeutiques avec une durée totale de suivi des patients de 2 ans.

Enfin, si nos travaux mettent en avant l'intérêt économique du traitement par médicaments, nous soulignons que ces résultats sont obtenus après avoir suivi les patients sur une courte durée (études à un an et à 3 ans), alors que l'angor stable est une maladie chronique où les stratégies thérapeutiques peuvent se succéder en cas d'échec à l'un des traitements. De plus, nous gardons à l'esprit que le choix du traitement, qu'il soit conservateur par médicaments ou, invasifs par revascularisation myocardique, doit être fait de manière

personnalisée, c'est à dire en tenant compte des caractéristiques individuelles de chaque patient.

INTRODUCTION

Actuellement, plusieurs stratégies thérapeutiques sont utilisables pour réduire la morbi-mortalité des patients angoreux stables : le traitement médicamenteux (MED), le pontage aortocoronaire (PAC) et l'angioplastie transluminale coronaire avec ou sans stent (ATC). Il existe de nombreuses études cliniques randomisées comparant l'efficacité de ces différents traitements. Plusieurs méta-analyses montrent une absence de différence significative entre ces traitements sur les critères de mortalité et taux d'infarctus du myocarde (IDM) ¹⁻³. Parallèlement, le développement de l'évaluation économique dans la cardiologie a conduit à la publication de nombreuses études comparant les coûts de ces différentes stratégies thérapeutiques ⁴⁻⁹. Aux Etats Unis d'Amérique, en 2010 les dépenses liées à la maladie coronaire étaient de 96 milliards de dollars (US \$) pour les coûts directs et de 81 milliards US \$ pour les coûts indirects, soit un total de 177 milliards US \$ ¹⁰. En France, en 2009, les dépenses de santé des patients appartenant à l'affection de longue durée (ALD) n°13 « maladie coronaire » étaient de 4 183 millions d'euros (€). Cinquante pour cent correspondaient à des dépenses pour hospitalisations et 50 % à des dépenses de soins de ville. Le coût moyen d'un patient appartenant à cette ALD était, pour cette même année et selon l'Assurance Maladie, de 6 221 €. Ces dépenses sont non spécifiques des patients angoreux stables et ne permettent pas de connaître les coûts propres à chaque stratégie thérapeutique.

Notre objectif a été d'étudier les coûts des différents traitements de l'angor stable. La première partie de mon travail de recherche a pour objectif de comparer les données cliniques et économiques publiées en réalisant une méta-analyse en réseau. Nous nous sommes intéressés aux 5 traitements suivants : MED seuls, PAC, ATC sans stent, ATC avec stent nu et ATC avec stent actif. La mortalité et le taux d'IDM étaient nos critères de jugement clinique. Les coûts directs liés au traitement effectué et liés à la prise en charge des éventuelles complications avec chaque traitement ont été uniformisés via la parité de pouvoir d'achat et exprimés en US \$ 2008. Il s'agissait de notre critère de jugement économique. La seconde partie de mon travail a consisté à calculer le coût de prise en charge d'un patient angoreux stable traité par l'une des 4 stratégies thérapeutiques suivantes : MED, PAC, ATC avec stent nu et ATC avec stent actif. La perspective retenue était celle de l'Assurance Maladie avec une période de suivi de un an. Les coûts calculés étaient liés aux hospitalisations, aux soins ambulatoires et aux moyens de transport utilisés pour accéder à l'hôpital. Pour chaque stratégie thérapeutique étudiée, différentes situations cliniques ont été

envisagées et correspondaient à la survenue ou non de complications. La méthode des simulations de Monte-Carlo a été utilisée pour estimer le coût moyen de chaque stratégie thérapeutique.

La perspective de mes travaux est de modéliser la prise en charge d'un patient angoreux stable en envisageant un second traitement si le premier traitement effectué aboutissait à une situation d'échec thérapeutique. Les arbres que nous allons construire nous permettront ensuite d'effectuer une analyse coût-efficacité de deux stratégies thérapeutiques avec une durée totale de suivi des patients de 2 ans.

PARTIE 1 : LES DONNEES CLINIQUES ET ECONOMIQUES DES TRAITEMENTS DE LA MALADIE CORONAIRE STABLE

1. LA MALADIE CORONAIRE STABLE

Décrite pour la première fois en 1772 par Sir William Heberden, dans son traité intitulé « *A disorder of the breast* », l'angine de poitrine correspond à une douleur thoracique intermittente consécutive à l'apparition d'une ischémie myocardique ¹¹. Cette ischémie est le résultat d'un déséquilibre entre les apports et les besoins du myocarde en oxygène. La cause essentielle du déséquilibre est l'athérosclérose d'une ou plusieurs artères coronaires provoquant leur sténose. Au regard des deux dernières décennies, l'intérêt d'étudier l'angine de poitrine est double. En effet, premièrement, l'arsenal thérapeutique disponible s'est étoffé avec l'essor des techniques invasives de revascularisation (stent nu et stent à élution de principes actifs) et deuxièmement, les dépenses de santé relatives à la prise en charge de cette maladie ne cessent d'augmenter dans les pays développés.

Sous le nom de « maladie coronaire stable » sont regroupées différentes maladies dont l'angine de poitrine stable, l'ischémie silencieuse et les Syndromes Coronaires Aigus (noté SCA) dont les symptômes datent de plus de 24 heures. Ces SCA sont alors dits « stabilisés ». Le seuil de deux jours permet d'exclure les maladies coronaires en phase aiguë. En effet, cette distinction est importante car la prise en charge thérapeutique diffère entre les maladies coronaires aiguës et stables.

1.1. Epidémiologie

Les maladies cardiovasculaires ischémiques restent la principale cause de mortalité et de morbidité dans les pays industrialisés. Elles constituent donc un problème majeur de Santé publique.

Selon les recommandations de la prise en charge de l'angor stable publiées par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) en 2006, la **prévalence** de l'angor stable augmente fortement avec l'âge dans les deux sexes :

- Entre 45-54 ans, la prévalence est de 0,1 à 1 % pour les femmes et de 2 à 5 % pour les hommes ;
- Entre 65 et 74 ans, la prévalence est de 10 à 15 % pour les femmes et 10 à 20 % pour les hommes ;

- A partir de 75 ans, la prévalence s'égalise entre les deux sexes ¹².

Dans la plupart des pays européens et nord-américains, le nombre de patients angineux est estimé entre 2 et 4 individus pour 100 habitants ^{13,14}. En 2004 en France, le nombre total de sujets présentant de l'angor stable était estimé à 2 millions. Par ailleurs, il faut noter l'existence d'un gradient épidémiologique nord-sud, avec une plus forte prévalence de la maladie dans les pays du nord ^{15,16}. Selon les données françaises issues de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, la prévalence de l'affection de longue durée (notée ALD) n°13 intitulée « maladie coronaire » augmente régulièrement depuis 2005. Notons que cette ALD n'est pas spécifique de l'angor stable. Figure 1.

Selon les dernières études nationales, il semble que **l'incidence** de l'angor diminue avec le temps dans de nombreux pays. Ceci est en adéquation avec la baisse du taux de mortalité cardio-vasculaire observée dans l'étude MONICA ¹⁷⁻¹⁹. Cette dissociation entre la prévalence qui augmente et l'incidence qui diminue peut s'expliquer par un allongement de la durée de vie des patients angoreux et une amélioration de la prise en charge de la maladie.

La **mortalité** des sujets présentant un angor stable est de l'ordre de 1 à 3 % par an selon les études. En effet, le taux de mortalité annuelle lié à la maladie coronaire était de 2 % dans l'étude SAPAT, 1,1 % dans l'étude APSIS, 1,5 % dans l'étude ACTION, 2,4 % dans l'étude BARI 2D et 3 % dans l'étude IONA ²⁰⁻²⁴. De plus, ces patients ont un taux annuel d'infarctus du myocarde (noté IDM) non fatal compris entre 0,5 % et 2,6 % selon les études ^{25,26}. En France en 2005, selon le centre national des causes de décès de l'INSERM, appelé aussi CépiDC, 149 839 décès cardiovasculaires ont été enregistrés, dont 40 656 décès par cardiopathies ischémiques. En 2010, ce nombre de décès par cardiopathies ischémiques était de 35 324. Une baisse régulière du nombre de décès par cardiopathies ischémiques est observée depuis 1985, comme le montre la figure 2. Les cardiopathies ischémiques incluent l'IDM, l'angor (stable ou instable), ses complications récentes et les cardiopathies ischémiques chroniques selon la classification internationale des maladies 10^{ème} édition ²⁷.

Figure 1 : Nombre de patients appartenant à l'ALD n°13 « maladie coronaire » de 2005 à 2009

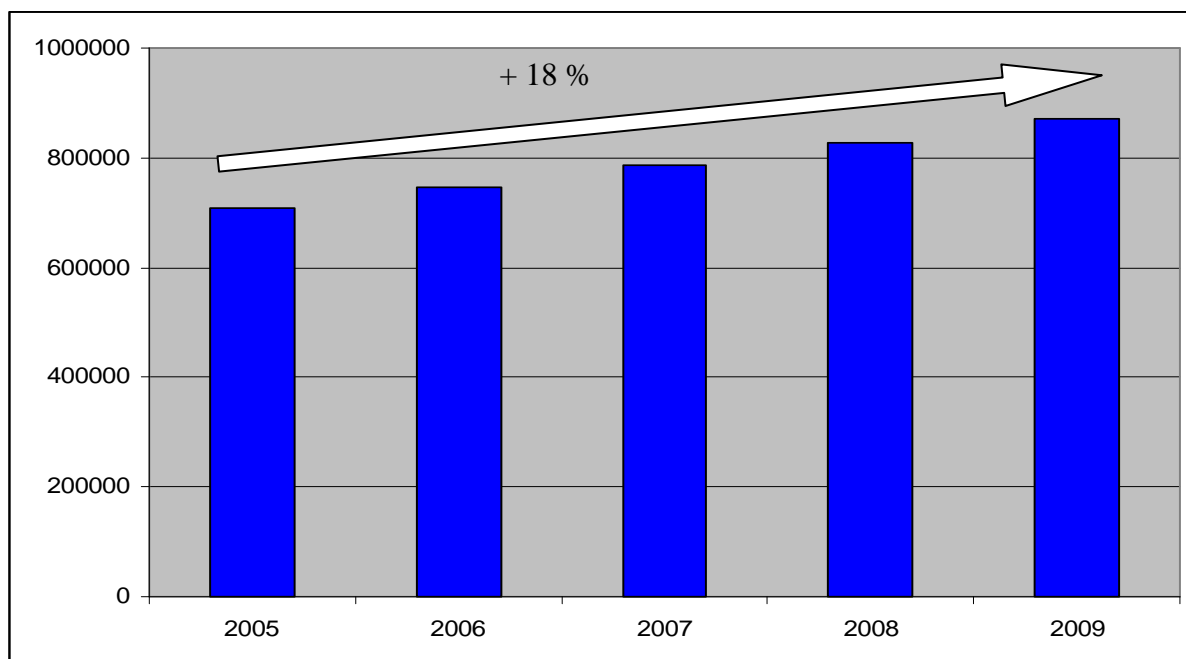
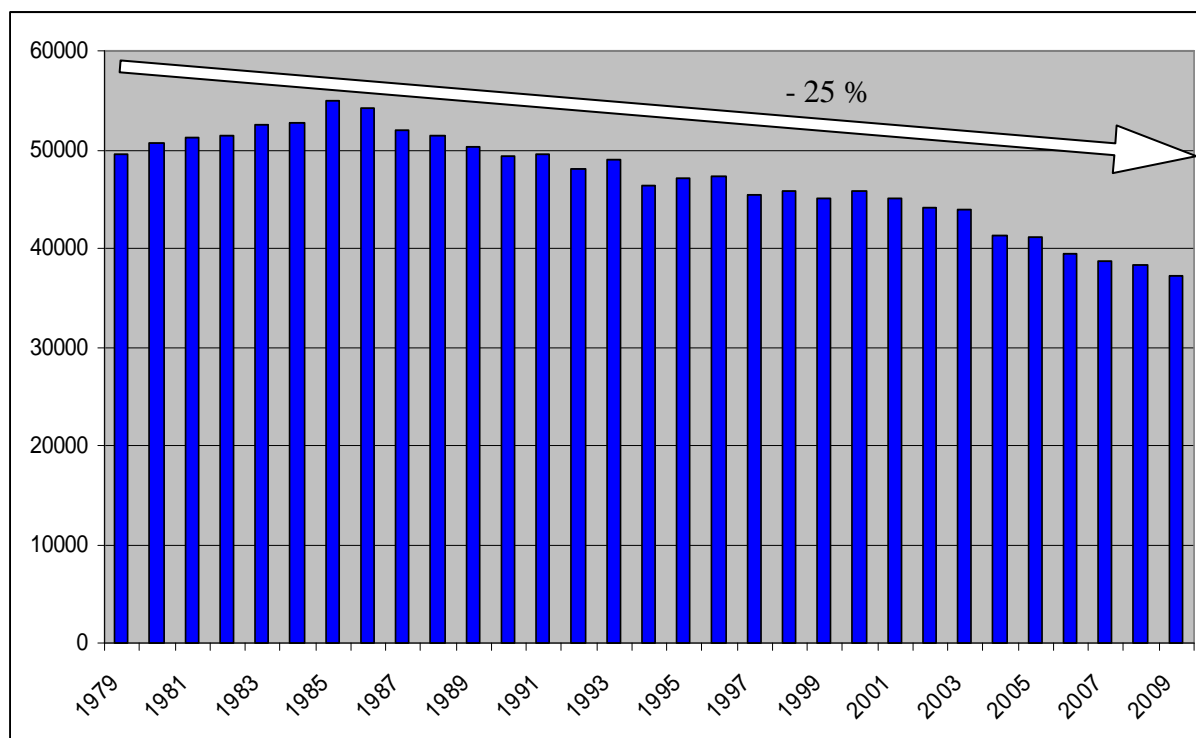


Figure 2 : Nombre de décès en France par cardiopathies ischémiques de 1979 à 2009



1.2. Physiopathologie

Les maladies coronaires résultent d'une **ischémie myocardique**. Cette ischémie correspond à un déséquilibre entre les besoins en oxygène et en énergie du myocarde et, les apports assurés par la circulation du sang dans les artères coronaires.

Les besoins en oxygène du myocarde sont proportionnels à :

- la fréquence cardiaque ;
- la contractilité du ventricule gauche ;
- la tension pariétale du ventricule gauche dépendant elle-même de la dimension du ventricule gauche. Lors de la pré-charge, cette tension pariétale sera assimilée à la pression télédiastolique du ventricule gauche et lors de la post-charge à la pression artérielle systolique.

Les deux principaux éléments de variation instantanée des besoins en oxygène du myocarde sont la fréquence cardiaque et la contractilité du ventricule gauche. Les apports en oxygène au myocarde sont assurés par les artères coronaires qui vascularisent les différents territoires myocardiques. Les artères coronaires étant en partie intra-myocardiques, elles sont écrasées lors de la systole. Par conséquent, la perfusion coronaire se fait quasi-exclusivement lors de la diastole. Le seul mécanisme d'adaptation du débit coronaire à la variabilité des besoins en oxygène du myocarde repose sur la vasodilatation des artères coronaires, permettant ainsi d'augmenter l'extraction en oxygène du sang vers les cellules myocardiques. Les contraintes imposées à la circulation coronaire sont très importantes car elle doit être capable de multiplier le débit coronaire par 5 entre l'état de repos et l'état d'effort avec comme seul moyen la vasodilatation.

La survenue de l'ischémie myocardique a **3 conséquences** :

- **biochimique** : les cellules myocardiques étant moins bien oxygénées, leur métabolisme devient anaérobie. Elles produisent des pyruvates et des lactates qui sont toxiques pour les cellules ;
- **mécanique** : la contractilité myocardique est altérée ;
- **électrique** : le potentiel membranaire des cellules myocardiques est modifié provoquant en électrocardiographie de surface des modifications de signaux de la repolarisation ventriculaire.

1.3. Anatomie des artères coronaires

Les artères coronaires décrivent **une couronne autour du cœur** :

- une couronne postérieure constituée par les artères qui longent le sillon atrio-ventriculaire ;
- une anse antérieure constituée essentiellement de l'artère inter-ventriculaire antérieure dans le sillon inter-ventriculaire.

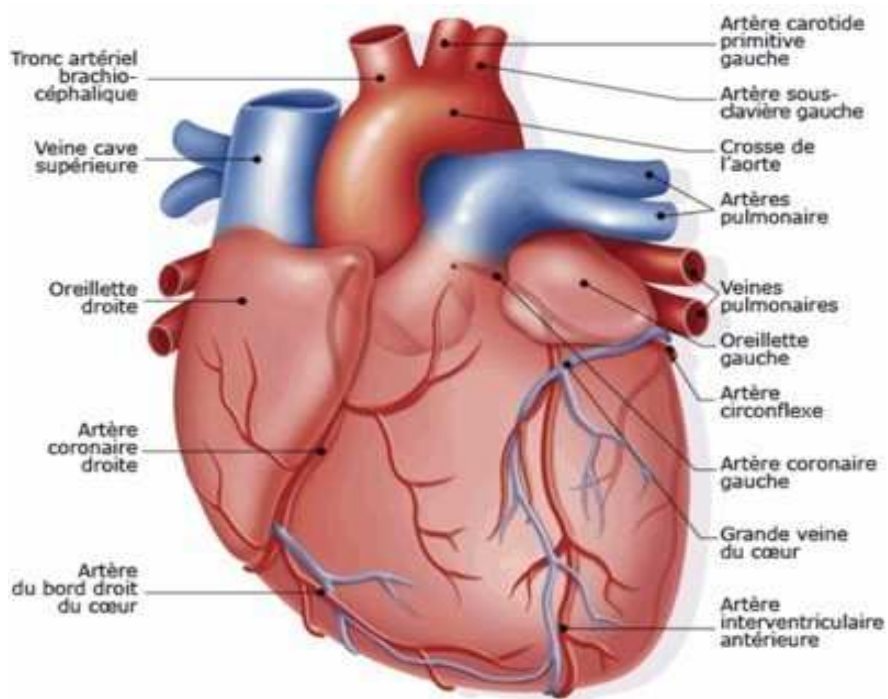
Les artères coronaires ont deux types de branches :

- branches de surfaces (marginales et diagonales) ;
- branches perforantes (septales).

Les artères coronaires prennent naissance au niveau de la partie initiale de l'aorte appelée bulbe aortique (sinus de Valsalva) avec l'artère coronaire droite et l'artère coronaire gauche. L'artère **coronaire gauche** est appelée aussi tronc commun gauche et se subdivise en deux artères : l'artère inter-ventriculaire antérieure (notée IVA) et l'artère circonflexe (notée Cx). L'IVA donne des branches septales qui vascularisent les 2/3 antérieurs du septum inter-ventriculaire. Elle donne aussi des branches diagonales (en général au nombre de deux ou plus) qui vascularisent la paroi antérieure du ventricule gauche. La Cx donne des branches marginales dont le nombre varie de 1 à 4, vascularisant la paroi latérale du ventricule gauche pour les marginales hautes et inféro-apicale pour les marginales basses. L'artère **coronaire droite** (CD) participe à la vascularisation de l'atrium droit, de la paroi antérieure du ventricule droit et du septum inter-atrial. Elle se divise en deux branches : l'inter-ventriculaire postérieure (IVP) et l'artère rétro-ventriculaire gauche. L'IVP participe à la vascularisation de la paroi inférieure du ventricule droit. L'artère rétro-ventriculaire gauche vascularise le nœud atrio-ventriculaire, le nœud sinu-atrial et une partie du faisceau de His. Pour résumer et schématiquement : l'artère coronaire droite constitue l'artère de la conduction (majorité du réseau de conduction vascularisé par cette artère) et l'artère coronaire gauche celle de la contraction (majorité du ventricule gauche vascularisé par l'artère coronaire gauche). Figure 3.

Les sténoses localisées sur l'artère coronaire gauche ou l'IVA sont de plus mauvais pronostics que celles situées sur la coronaire droite. Ceci s'explique par le fait que l'artère coronaire gauche vascularise le ventricule gauche dont la fonction est d'assurer un débit adapté aux besoins tissulaires périphériques de tous les organes en générant une pression capillaire pulmonaire suffisamment basse afin d'éviter un œdème pulmonaire.

Figure 3 : Anatomie des artères coronaires



Selon les résultats du registre de l'Observatoire National des Actes de Cathétérisme Cardiaque Diagnostiques et Interventionnels (ONACI) présentés en 2008, les atteintes coronaires pour les patients angoreux stables ayant eu une coronarographie se répartissent de la manière suivante²⁸:

- coronaire normale (pas de sténose) : 36 % ;
- atteinte monotronculaire (un vaisseau sténosé) : 27 % ;
- atteinte bitronculaire : 19 % ;
- atteinte tritronculaire : 18 %.

La sténose coronaire est localisée sur :

- L'IVA : pour 73 % des patients ;
- La CD : pour 63 % des patients ;
- La Cx pour 57 % des patients ;
- Le tronc commun gauche : pour 9 % des patients.

La somme des sténoses coronaires fait plus de 100 % car de nombreux patients ont plus d'une sténose.

1.4. Facteurs de risque

Le principal facteur de risque des maladies coronaires est l'**athérosclérose des artères coronaires**. L'athérosclérose est une maladie chronique de l'intima de l'artère qui évolue pendant de nombreuses années de manière silencieuse, sans signe clinique. Après cette phase silencieuse, des signes cliniques apparaissent. Ils sont en rapport avec l'obstruction progressive des artères.

La première étape de l'athérosclérose est la pénétration et l'accumulation des lipoprotéines de type LDL-cholestérol dans l'intima vasculaire. Il s'ensuit une oxydation des lipoprotéines par les radicaux libres de l'oxygène. Lors de la deuxième étape, les monocytes circulants adhèrent à la surface de l'endothélium, le traversent et se transforment en macrophages. Ces macrophages assimilent le LDL-cholestérol oxydé et se transforment en cellules spumeuses chargées en lipides. Ces cellules sont les précurseurs de la plaque athéromateuse. Les macrophages entretiennent ensuite une réaction inflammatoire qui jouera un rôle important dans la croissance de la plaque. Au stade précoce de formation de la plaque, on constate une augmentation de calibre compensatoire de l'artère coronaire : c'est le remodelage vasculaire positif qui permet de conserver la surface de la lumière artérielle. Lorsque l'épaisseur de la plaque dépasse 40 % de l'épaisseur de l'intima, les capacités de vasodilatation compensatoire sont dépassées et la lumière est petit à petit envahie.

A l'état stable, la plaque d'athérosclérose est constituée d'une coque fibreuse solide, souvent calcifiée et recouvrant un cœur très thrombogène. Cette plaque résiste aux contraintes mécaniques hémodynamiques. Son évolution naturelle est de croître et de réduire progressivement la lumière artérielle. Elle constitue alors un obstacle mécanique à l'écoulement du sang, pouvant ainsi réduire les apports en oxygène au niveau cardiaque et occasionner une ischémie myocardique, par exemple lors d'un effort ; c'est le **substratum anatomique de l'angor d'effort ou de l'ischémie myocardique silencieuse**. Les manifestations cliniques de l'ischémie chronique des artères coronaires se constatent lorsque la sténose réduit la lumière artérielle d'au moins 60 %.

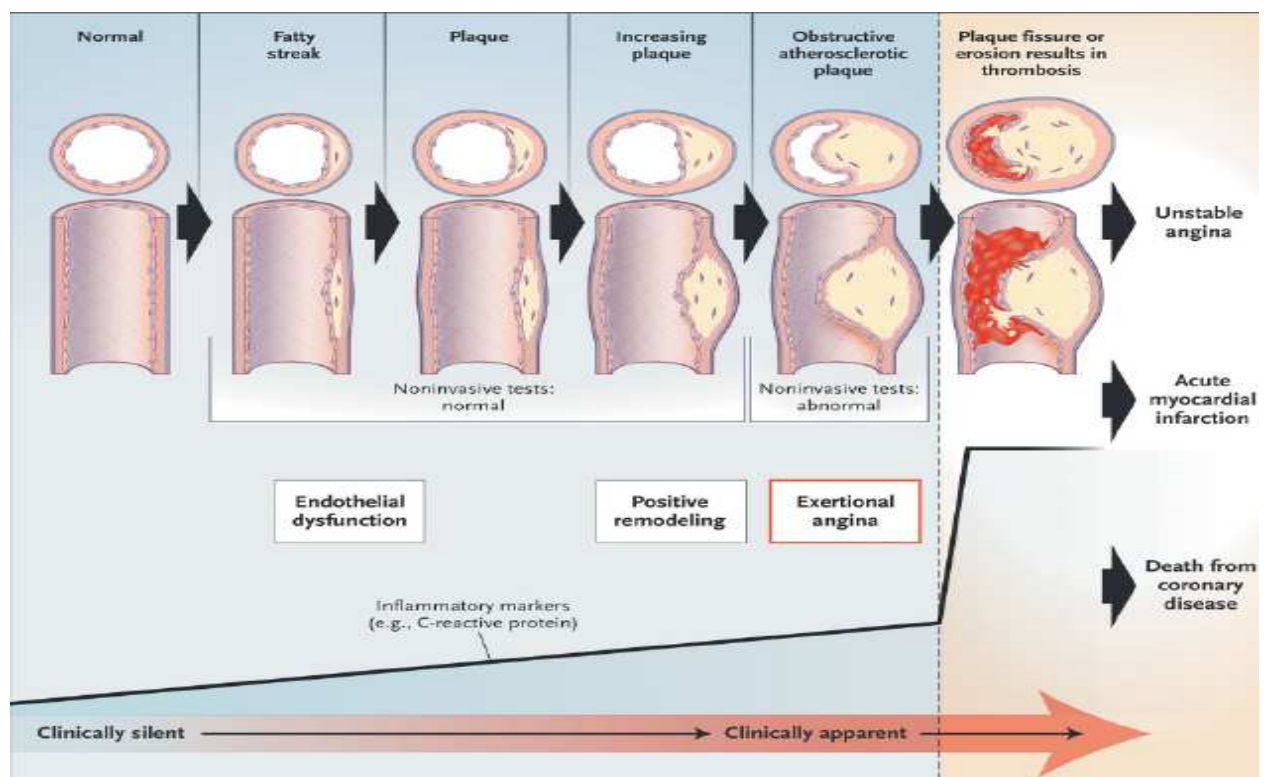
Mais la plupart des plaques d'athérome passent par des **phases d'instabilité** au cours desquelles elles sont fragilisées et susceptibles de se rompre. Ce phénomène de rupture est multifactoriel, dépendant à la fois des forces mécaniques et de la composition de la plaque. Une plaque est d'autant plus sujette à la rupture qu'elle possède un noyau lipidique important, une densité faible en cellules musculaires lisses, un substrat inflammatoire conséquent et une chape fibrineuse fine. Lorsque la plaque se fissure, son contenu lipidique est exposé au sang

et il se produit immédiatement une adhésion et une agrégation des plaquettes sanguines au niveau de cette fissure. Rapidement il se forme un **thrombus coronaire** qui provoquera un syndrome coronaire aigu (SCA). Figure 4 ²⁹.

Schématiquement, nous pouvons dire qu'une plaque athéromateuse stable est responsable d'un angor stable et que, lorsque cette plaque se fragilise, l'angor stable se complique provoquant un angor instable, un IDM voire une mort subite.

Les autres facteurs de risque connus dans la maladie des artères coronaires sont l'**hypertension artérielle (HTA)**, le **tabac**, le **diabète** et la **sédentarité**.

Figure 4 : Histoire naturelle de l'athérome



1.5. Symptomatologie

L'**angine de poitrine** est caractérisée par une douleur dont le siège est habituellement rétrosternal ou bimaternal. La douleur angineuse irradie souvent :

- aux deux membres supérieurs ou à un seul ;
- à la mâchoire inférieure ;
- parfois au pharynx ou à la région amygdalienne.

Cette douleur est ressentie comme un serrement, une constriction, d'où le nom d'*angina pectoris* proposé par Heberden lorsqu'il a décrit cette maladie pour la première fois. L'intensité de la douleur est variable d'un patient à un autre. Très souvent, la douleur est accompagnée d'une sensation d'angoisse. La durée de la douleur est fonction de l'ischémie myocardique qui l'engendre. Elle peut être brève, c'est-à-dire de l'ordre de quelques minutes car cédant dès l'arrêt de l'effort physique que le patient était en train de réaliser ou cédant par la prise de trinitrine. Cette douleur peut aussi durer plusieurs heures lors d'un infarctus du myocarde (IDM). La classification clinique des douleurs thoraciques permet de définir une symptomatologie typique, atypique et non angineuse :

- **angor typique** : il s'agit d'un angor présentant 3 des caractéristiques suivantes : douleur rétrosternale ayant des caractéristiques et une durée typique ; survenant à l'effort ou lors de stress émotionnel ; soulagée par l'arrêt de l'effort ou la prise de trinitrine.
- **angor atypique** : il s'agit d'un angor présentant deux des caractéristiques précédentes.
- **douleur non cardiaque** : il s'agit d'un angor présentant une seule ou aucune des caractéristiques précédentes.

Parfois, le patient peut être asymptomatique et ceci malgré l'atteinte des artères coronaires : la maladie est alors appelée « **ischémie myocardique silencieuse** ». Il faut noter que l'absence d'angor n'implique pas un pronostic favorable et, inversement la sévérité de la symptomatologie angineuse n'est pas corrélée à la gravité de la maladie coronarienne^{30,31}. En effet, selon une étude de cohorte ayant suivi 2 014 hommes indemnes de maladie coronaire, 279 d'entre eux avaient une épreuve d'effort positive. Parmi eux 69 sujets (25 %) n'avaient jamais eu de douleur thoracique et 50 sujets présentaient des lésions coronaires (18 %). Le suivi de ces 50 patients sur 15 ans indiquait une sévérité non négligeable avec un taux de mortalité à 28 %, un taux d'IDM à 26 % et la survenue d'un angor pour 42 % des patients³². Par ailleurs, la perception d'une symptomatologie angineuse nécessite l'intégrité du système nerveux central et périphérique. Le cœur est en effet richement innervé, les faisceaux nerveux se rassemblant dans 3 plexus se ramifiant sur les faces antérieures et postérieures de l'aorte. Le phénomène de la douleur est très subjectif. Des anomalies neurologiques peuvent expliquer que l'ischémie myocardique soit moins bien perçue chez certains patients que chez d'autres. Le seuil de la symptomatologie ischémique est variable. La prévalence élevée d'ischémie myocardique silencieuse est par exemple bien connue chez les patients diabétiques

en raison de l'apparition de neuropathie sensorielle liée au diabète. Des facteurs psychologiques et même culturels peuvent aussi interférer sur la perception de la douleur.

La Société Canadienne de Cardiologie décompose l'angor stable symptomatique en 4 classes, noté CCS I à CCS IV, selon la sévérité des symptômes comme le montre le tableau I³³. Le principal intérêt de cette classification est de suivre, pour chaque patient, l'évolution des symptômes dans le temps et en fonction des traitements reçus. Les autres classifications fréquemment utilisées sont l'indice de Duke (*Duke Specific Activity Index*) et le questionnaire de Seattle spécifique sur l'angor (*Seattle angina questionnaire*). Le tableau II présente le questionnaire de Duke. Ces deux outils permettent également de prédire le pronostic des patients³⁴⁻³⁶.

Tableau I : Classification fonctionnelle de la Société Canadienne de Cardiologie.

| Classe | Symptomatologie |
|--------|---|
| I | « Activité ordinaire ne provoquant pas l'angine de poitrine » Angor déclenché par un effort intense ou brutal. Les efforts de la vie quotidienne ne provoquent pas de symptôme. |
| II | « Limitation légère lors de l'activité physique ordinaire » Angor déclenché par la montée d'un escalier ou la marche rapide ou contre le vent ou le froid ou après une marche de plus de 200 mètres. |
| III | « Limitation de l'activité physique ordinaire » Angor déclenché par les efforts de la marche sur terrain plat supérieur à 100 mètres ou à la suite de la montée d'un étage seul. |
| IV | « incapacité à effectuer toute activité physique sans gêne » Angor déclenché par les efforts de la vie quotidienne, avec douleurs au repos. |

Tableau II : Questionnaire de l'indice de Duke (version originale)

| Activity | Weight |
|---|-------------|
| Can You . . . | |
| 1. take care of yourself, that is, eating, dressing, bathing or using the toilet? | 2.75 |
| 2. walk indoors, such as around your house? | 1.75 |
| 3. walk a block or 2 on level ground? | 2.75 |
| 4. climb a flight of stairs or walk up a hill? | 5.50 |
| 5. run a short distance? | 8.00 |
| 6. do light work around the house like dusting or washing dishes? | 2.70 |
| 7. do moderate work around the house like vacuuming, sweeping floors, or carrying in groceries? | 3.50 |
| 8. do heavy work around the house like scrubbing floors, or lifting or moving heavy furniture? | 8.00 |
| 9. do yardwork like raking leaves, weeding or pushing a power mower? | 4.50 |
| 10. have sexual relations? | 5.25 |
| 11. participate in moderate recreational activities like golf, bowling, dancing, doubles tennis, or throwing a baseball or football? | 6.00 |
| 12. participate in strenuous sports like swimming, singles tennis, football, basketball or skiing? | 7.50 |

1.6. Diagnostic

Le diagnostic de l'angor repose sur l'examen clinique du patient et la réalisation d'examens complémentaires.

L'interrogatoire du patient est essentiel car, à lui seul, il peut permettre d'avoir une quasi-certitude sur l'origine coronaire des douleurs. Les examens complémentaires se divisent en deux groupes : les examens non invasifs avec principalement l'électrocardiogramme de repos (noté ECG) et l'épreuve d'effort et, les examens invasifs avec la coronarographie et la scintigraphie myocardique au thallium.

1.6.1. Examens complémentaires non invasifs

L'ECG de repos doit être pratiqué systématiquement. Il est généralement normal en dehors des crises, même en cas de maladie coronaire sévère. Cependant, il peut montrer différentes anomalies dont certaines pouvant avoir une réelle implication pronostique comme une séquelle de nécrose myocardique ancienne, connue ou passée inaperçue. La normalité de l'ECG en pleine crise douloureuse est un argument contre une origine coronarienne de la douleur. Les recommandations actuelles considèrent que la répétition des enregistrements ECG en dehors des crises, en l'absence de changement de symptomatologie, n'est pas nécessaire.

L'épreuve d'effort est un examen capital pour effectuer le diagnostic d'ischémie myocardique. Cet ECG est l'examen de choix pour effectuer le diagnostic initial de la maladie car il est plus sensible et plus spécifique que l'ECG de repos. Cet ECG est réalisé pendant un effort physique du patient. L'interprétation de cet examen repose sur l'analyse de la repolarisation, sur le niveau et la durée de l'effort et sur l'évolution de la fréquence cardiaque non seulement pendant l'effort mais aussi pendant la phase de récupération. Cet examen permet aussi d'évaluer le pronostic du patient à un an. Pour cela le score pronostique de Duke doit être calculé pour une épreuve d'effort réalisée exclusivement sur tapis roulant. Le calcul du score pronostique de Duke se fait de la façon suivante : durée de l'exercice (en minutes) – 5 fois la hauteur maximale du sous décalage du segment ST (en millimètres) – 4 ou – 8 si respectivement la douleur angineuse est présente ou responsable de l'arrêt de l'épreuve)³⁷.

Le risque de mortalité à un an est classé à :

- « Bas risque », c'est-à-dire de 0,25 % : pour un score $\geq + 5$;
- « Risque intermédiaire », c'est-à-dire de 1,25 % : pour un score compris entre – 11 et + 4 ;

- « Risque élevé », c'est-à-dire de 5,25 % : pour un score \leq à - 11.

L'épreuve d'effort est également utile pour contrôler l'efficacité anti-ischémique du traitement.

L'échocardiographie cardiaque de repos permet de rechercher d'autres causes de douleurs thoraciques (épanchement péricardique, dissection aortique, embolie pulmonaire...). Cet examen permet de détecter les séquelles d'un IDM qui aurait échappé à l'interrogatoire et à l'ECG. Cet examen permet aussi d'évaluer la fonction ventriculaire gauche qui est un élément déterminant du pronostic ¹².

L'imagerie d'effort et l'imagerie sous stress pharmacologique regroupent deux techniques qui sont l'échographie et la scintigraphie pouvant être réalisées, soit à l'effort, soit pendant un stress pharmacologique provoqué par injection intraveineuse de dobutamine. Ces deux techniques ont une meilleure performance diagnostique que les précédents examens cités et elles permettent de quantifier précisément l'ischémie en plus de la localiser. L'utilisation du stress pharmacologique doit être réservée aux patients incapables de produire un niveau d'effort suffisant. L'échographie de stress a une excellente valeur pronostique, avec un taux de mortalité annuelle $<$ à 0,5 % si l'examen est normal. De même, le taux de mortalité chez des patients dont la scintigraphie myocardique est normale est de l'ordre de 1 %. Par ailleurs ces techniques sont plus onéreuses ¹².

1.6.2. Examens complémentaires invasifs

La **coronarographie** est une technique essentielle dans la démarche diagnostique. Cette technique consiste à effectuer une radiographie des artères coronaires après avoir injecté de manière sélective un produit de contraste iodé dans chacune des artères coronaires par un cathétérisme artériel. Par conséquent, cet examen permet de dire combien de sténoses sont présentes et quelles artères coronaires sont concernées. Un patient dont une seule artère coronaire est sténosée est dit monotronculaire et un patient dont plusieurs artères sont sténosées est dit pluritronculaire. La coronarographie ne permet pas d'identifier correctement les plaques vulnérables. En revanche, elle fournit une évaluation pronostique grâce à la reconnaissance de l'étendue de la maladie coronaire. **Ainsi, les sténoses concernant le tronc commun de l'artère coronaire gauche ou l'artère IVA ont un pronostic plus particulièrement défavorable. De même un patient pluritronculaire possède un pronostic plus défavorable qu'un patient monotronculaire** ¹². Cet examen n'est pas réalisé en première intention et nécessite une hospitalisation en ambulatoire voire une courte

hospitalisation. Classiquement, cet examen est effectué après les examens non invasifs dès lors que ces examens ont révélé des signes de gravité et ceci même si le patient est peu ou pas symptomatique. Par ailleurs, la coronarographie diagnostique peut aussi être réalisée d'emblée, c'est à dire sans avoir fait au préalable les examens non invasifs, en cas d'angor de classe III ou IV selon la classification Canadienne ou de récurrence symptomatique précoce après revascularisation. Le taux de complication lors de ce geste invasif est de l'ordre de 1 à 2 % (principalement des hématomes). Le taux de mortalité ou d'IDM ou d'accident vasculaire cérébral (noté AVC) faisant suite à ce geste est de 0,1 % ¹².

1.7. Prise en charge thérapeutique

Le traitement de l'angor stable a deux objectifs : améliorer la symptomatologie et réduire le taux de mortalité.

Deux types de traitements se distinguent habituellement : le traitement de la crise d'angor et le traitement de fond. Le **traitement de la crise angineuse** s'articule autour de 3 mesures :

- arrêter l'effort qui a déclenché la crise ;
- prendre un dérivé nitré d'action immédiate telle la trinitrine par voie sublinguale ou en spray. Le patient doit être prévenu du risque d'hypotension artérielle lié à la prise de ce médicament ;
- et, en cas de persistance des symptômes 10 à 20 minutes après l'arrêt de l'effort et la prise de trinitrine, il est essentiel de contacter une structure médicalisée.

Par ailleurs, il faut encourager l'utilisation préventive des dérivés nitrés.

Le **traitement de fond de l'angor** repose sur la modification du mode de vie d'une part et, d'autre part un traitement médical et/ou invasif.

1.7.1. Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques et le contrôle des facteurs de risque sont essentiels dans la prise en charge du coronarien stable.

Le tabagisme doit être interrompu car il permet l'amélioration des symptômes et du pronostic. Par ailleurs, il faut encourager le patient à s'alimenter selon les principes du régime méditerranéen c'est-à-dire à base de fruits, légumes, poissons, poulet, viandes maigres, céréales et laitages écrémés. Un régime hypocalorique doit être proposé dès lors que le patient est en surpoids. Il faut rappeler au patient que l'activité physique est essentielle car elle a des

effets bénéfiques sur la tolérance à l'effort, la pression artérielle, les lipides et la tolérance glycémique. Les facteurs de risque tels l'HTA et le diabète doivent être traités. Ainsi, les objectifs tensionnels d'un patient coronarien sont une pression artérielle maximale de 130 mmHg lors de la systole et 85 mmHg lors de la diastole. Au dessus de ces valeurs, un traitement antihypertenseur doit être prescrit ¹².

1.7.2. Traitements médicamenteux

Les objectifs du traitement médicamenteux sont les suivants :

- soulager la douleur ;
- améliorer la qualité de vie en diminuant la sévérité et la fréquence des symptômes ;
- améliorer le pronostic ;
- limiter l'ischémie ;
- préserver la fonction ventriculaire gauche ;
- réduire les risques de survenue d'accident grave (angor instable et IDM) en réduisant l'incidence des événements thrombotiques aigus, et le développement des dysfonctionnements ventriculaires.

Deux types de traitements médicamenteux sont à distinguer : les médicaments dont les études cliniques ont prouvé une réduction de la mortalité et les médicaments réduisant les symptômes.

1.7.2.1. Traitements médicamenteux améliorant le pronostic

Selon les recommandations européennes de l'ESC, les 4 médicaments destinés à **améliorer le pronostic** du patient sont :

- un traitement **anti-thrombotique** (acide acétylsalicylique) ;
- un traitement **hypolipémiant** appartenant à la famille des **statines** ;
- un médicament inhibiteur de l'enzyme de conversion (noté IEC) ;
- un traitement par **bêtabloquant** : cette classe thérapeutique améliore le pronostic des patients angineux uniquement après un IDM.

Le **traitement anti-thrombotique** : les antiagrégants plaquettaires sont indiqués en raison de leur rapport bénéfice / risque favorable. Ces médicaments s'opposent à la formation du thrombus qui fait suite à l'adhésion plaquettaire survenant après la rupture d'une plaque athéromateuse. L'acide acétylsalicylique (ou aspirine) est le médicament de référence. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire,

qui est indispensable à la synthèse de thromboxane A2, puissant facteur de l'agrégation plaquettaire. La dose journalière recommandée est de 75 à 150 mg. Cette dose permet l'obtention d'un effet antiagrégant plaquettaire satisfaisant tout en minimisant le risque de complications digestives. L'association systématique d'un inhibiteur de la pompe à protons pour prévenir la toxicité gastrique liée à l'acide acétylsalicylique n'est pas recommandée lorsque la posologie journalière de ce dernier est inférieure à 100 mg/jour ¹². L'analyse *Antiplatelet Trialists' Collaboration* a étudié les résultats d'essais randomisés concernant le traitement antiagrégant plaquettaire chez plus de 54 000 patients porteurs d'une pathologie cardiovasculaire et a observé que l'acétylsalicylique réduisait le risque d'évènement sévères (IDM non fatal, AVC non fatal et décès d'origine cardiovasculaire) d'environ 25 %. Ce bénéfice a été observé chez les sujets d'âge moyen et chez les sujets âgés, les hommes comme les femmes, les patients normotendus ou hypertendus, les patients diabétiques ou non. Dans la plupart des études la posologie journalière était de 75 à 325 mg. Les doses plus élevées n'étaient pas plus efficaces, mais étaient associées à une plus grande incidence des effets indésirables ³⁸. En cas d'allergie à l'acide acétylsalicylique, le traitement antiagrégant prescrit sera alors le clopidogrel à la posologie de 75 mg/jour.

Le **traitement hypolipémiant** par statine : ce traitement est indiqué chez tout patient souffrant d'angor. En effet, la mortalité cardiovasculaire augmente lorsque les taux sérique en cholestérol total et LDL-cholestérol sont élevés. Une élévation même modeste du taux de cholestérol plasmatique accroît le risque d'évènements cardiaques chez les coronariens connus ou en post-infarctus. Les effets pharmacologiques des statines sont de diminuer le cholestérol total et le LDL-cholestérol par inhibition de l'enzyme HMG-CoA réductase. Les statines réduisent donc l'instabilité de la plaque athéromateuse « jeune » en diminuant sa composition lipidique ; les plaques jeunes ayant un noyau lipidique important. Les statines diminuent aussi la réaction inflammatoire, l'agrégation plaquettaire, le risque de thrombose et la dysfonction endothéliale. La classe thérapeutique des statines a une action pharmacologique puissante, ce qui explique qu'elle soit prescrite en première intention par rapport aux autres traitements hypolipémiants. L'étude CARE (*Cholesterol And Recurrent Events Trial*) a évalué le rôle d'un traitement par pravastatine après un IDM, chez des patients ayant un taux moyen de cholestérol total et de LDL-cholestérol respectivement à 2,09 g/L et 1,39 g/L. Dans le groupe de patients traités par placebo, lorsque le LDL-cholestérol augmentait de 25 mg/L, le risque d'un évènement cardiaque (IDM non fatal ou décès) augmentait de 28 %. Il est donc recommandé de prescrire en première intention une statine à

un patient angoreux. La posologie prescrite doit être celle qui est validée par les essais cliniques, à savoir 40 mg/jour pour la simvastatine, 40 mg/jour pour la pravastatine, 20 mg/jour pour la rosuvastatine et 10 mg/jour pour l'atorvastatine. Si la cible biologique prouve de l'efficacité du traitement par statine n'est pas atteinte (LDL-cholestérol < 1 g/L), il sera alors nécessaire d'augmenter la posologie journalière pour atteindre ce but. L'ézétimibe, qui inhibe l'absorption du cholestérol au niveau du tube digestif, sera prescrit pour les patients ne tolérant pas une forte dose de statine ¹².

L'**IEC** : selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, un traitement par IEC doit être prescrit à tout patient angoreux stable souffrant en plus d'HTA, ou de diabète ou d'une dysfonction ventriculaire gauche ou d'une insuffisance cardiaque ou ayant un antécédent d'IDM. Le mécanisme d'action des IEC est plurifactoriel car ils diminuent le remodelage ventriculaire qui apparaît après un IDM, ils préviennent la dilatation du ventricule gauche et augmentent la fraction d'éjection du ventricule gauche. Ces recommandations se sont appuyées sur les résultats favorables de deux études : HOPE et EUROPA. Dans l'étude HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation study*), des patients à haut risque, c'est-à-dire des patients ayant une atteinte coronarienne, artérielle périphérique ou carotidienne connue ou des patients diabétiques avec un autre facteur de risque cardiovasculaire, ont été randomisés en un groupe traité par ramipril 10 mg/jour et un groupe placebo. Ces patients n'avaient pas d'antécédent d'IDM, de dysfonction du ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque. Après un suivi de 4,5 ans, les patients traités par ramipril présentaient une réduction de 22 % du critère combiné à savoir décès d'origine cardiovasculaire, IDM ou AVC. Individuellement, chacun de ces critères ont également été réduits pour les patients traités par ramipril. Ces bénéfices ont été observés alors que les patients des deux groupes recevaient les autres médicaments recommandés dans cette situation clinique : antiagrégant plaquettaire, bêtabloquant et traitement hypolipémiant ³⁹. L'étude EUROPA (*EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) a été menée sur 12 218 patients atteints de maladie coronarienne stable. Les patients ont été randomisés en deux groupes qui, sur une période moyenne de 4,2 ans, ont reçu, en plus de leur traitement optimal, soit du périndopril à la posologie journalière de 8 mg soit un placebo. Le périndopril a réduit de 20 % l'incidence des événements cibles primaires combinés qui étaient le décès d'origine cardiovasculaire, l'IDM ou l'arrêt cardiaque. Le périndopril a également réduit l'incidence d'IDM (fatal et non fatal) de 24 % et l'incidence d'insuffisance cardiaque de 39 %. Les bénéfices ont été observés dans tous les groupes de

patients, hypertendus ou non, diabétiques ou non, et sans égard à leur âge (28). Les bénéfices observés avec les IEC s'expliquent par une diminution de la pression artérielle mais aussi par une protection cardiovasculaire complémentaire.

Par ailleurs, selon les résultats de la méta-analyse de Danchin *et al.* qui a porté sur 7 études et inclus un total de 33 960 patients suivi en moyenne 4,4 ans, les IEC ont permis de diminuer significativement la mortalité cardiovasculaire de 19 %, les IDM de 18 % et les AVC de 24 %. Les patients inclus dans cette méta-analyse avaient tous une maladie coronarienne avérée mais n'avaient pas systématiquement une dysfonction ventriculaire gauche ⁴⁰. Ces résultats expliquent qu'aujourd'hui tout patient coronarien stable bénéficie d'un traitement par IEC.

Les **bêtabloquants** : cette classe thérapeutique améliore le pronostic des patients souffrant d'angor et ayant déjà eu un IDM. Les bêtabloquants ont un effet anti-angineux essentiellement lié à la réduction de la consommation en oxygène du myocarde. Ils permettent un ralentissement de la fréquence cardiaque, une diminution de la contractilité myocardique et une diminution de la pression artérielle systolique. Selon les résultats d'une méta-analyse publiée en 1999 par Freemantle *et al.* et évaluant l'intérêt des bêtabloquants après un IDM, il ressort que cette classe thérapeutique réduit le risque relatif de mortalité de 24 % ⁴¹. En d'autres termes, traiter 1 000 patients en post-IDM par un bêtabloquant permet d'éviter 13 décès par an et 8 IDM non fatal. Ce bénéfice a été observé pour les patients recevant un bêtabloquant à long terme. En revanche pour les patients traités par bêtabloquant sur une courte période (6 semaines) aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le taux de mortalité comparativement aux patients traités par placebo. L'ESC recommande chez tout patient angoreux ayant un antécédent d'IDM ou d'insuffisance cardiaque la prescription d'un bêtabloquant dans le but d'améliorer le pronostic de la maladie ¹².

1.7.2.2. Traitements médicamenteux réduisant les symptômes

Selon les recommandations de l'ESC, les médicaments destinés à améliorer les symptômes et réduire l'ischémie sont présentés ci dessous.

Les **dérivés nitrés** : Les dérivés nitrés d'action immédiate (trinitrine en spray) et de longue durée d'action sont un traitement efficace de la crise d'angor et peuvent être utilisés de manière préventive avant un effort. Ces médicaments sont des vasodilatateurs veineux dont l'effet anti-angineux repose sur une augmentation de l'apport en oxygène et une diminution de sa consommation au niveau du myocarde. Cette classe thérapeutique est généralement bien

tolérée mais leur emploi au long cours est limité par un phénomène d'échappement thérapeutique. Ce dernier doit être prévenu par le respect d'un intervalle libre entre les prises ^{12,42,43}.

Les **bêtabloquants** : Si les bêtabloquants améliorent le pronostic des patients angoreux ayant eu un IDM, ils réduisent également la symptomatologie des patients n'ayant pas eu IDM. Ils ont une activité anti-ischémique essentiellement liée à la réduction de la consommation en oxygène par le myocarde. Les médicaments β_1 sélectifs doivent être préférés en raison de leur meilleure tolérance : aténolol, métoprolol et bisoprolol avec des posologies journalières cibles respectives de 100 mg, 200 mg et 10 mg. En effet les bêtabloquants non cardiosélectifs, c'est-à-dire bloquants en plus des récepteurs β_1 les récepteurs β_2 , provoquent plus d'effets indésirables dont la broncho-constriction, l'aggravation d'artériopathie, l'aggravation d'un syndrome de Raynaud ¹². Selon les résultats des études TIBBS (*Total Ischemic Burden Bisoprolol Study*) et ACIP (*Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot*) les bêtabloquants seraient plus efficaces que les inhibiteurs calciques pour supprimer l'ischémie silencieuse ^{44,45}. Cependant, dans l'étude TIBET (*Total Ischaemic Burden European Trial*) les bénéfices cliniques étaient comparables entre les patients traités par bêtabloquant et les patients traités par inhibiteur calcique ²⁵.

Les **inhibiteurs des canaux calciques** : ils agissent en empêchant l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules myocardiques. Il s'ensuit une vasodilatation coronarienne et périphérique, un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire et une réduction de la contractilité myocardique. Les dihydropyridines (amlodipine, nicardipine, nifédipine...) sont des vasodilatateurs puissants avec moins d'effets myocardiques. Ils peuvent ainsi être utilisés préférentiellement chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche. Le vérapamil et le diltiazem ont un effet vasodilatateur moindre que les dihydropyridines et des effets myocardiques plus importants. Les inhibiteurs calciques diminuent les symptômes et améliorent les capacités d'effort. Ces conclusions reposent sur les résultats de différentes études dont l'étude TIBET qui a étudié 608 patients âgés de plus de 60 ans et souffrant d'angor stable avec un test d'effort positif. Les patients étaient traités soit par aténolol 100 mg/j, soit par nifédipine à libération prolongée 40 à 80 mg/j, soit par leur association. Après un suivi de 2 ans de ces patients, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre ces 3 groupes sur des critères intermédiaires qui étaient l'amélioration des paramètres de l'ECG à l'effort et la réduction de l'ischémie myocardique enregistrée à l'holter ECG. Par ailleurs, il ressort de cette étude que la nifédipine

a été moins bien tolérée que le traitement par bêtabloquant et a été plus souvent à l'origine d'interruptions de traitements (40 % *versus* 27 %) ²⁵. En l'absence d'antécédent d'IDM, le choix entre bêtabloquant et antagoniste calcique repose sur des considérations individuelles de tolérance et d'efficacité.

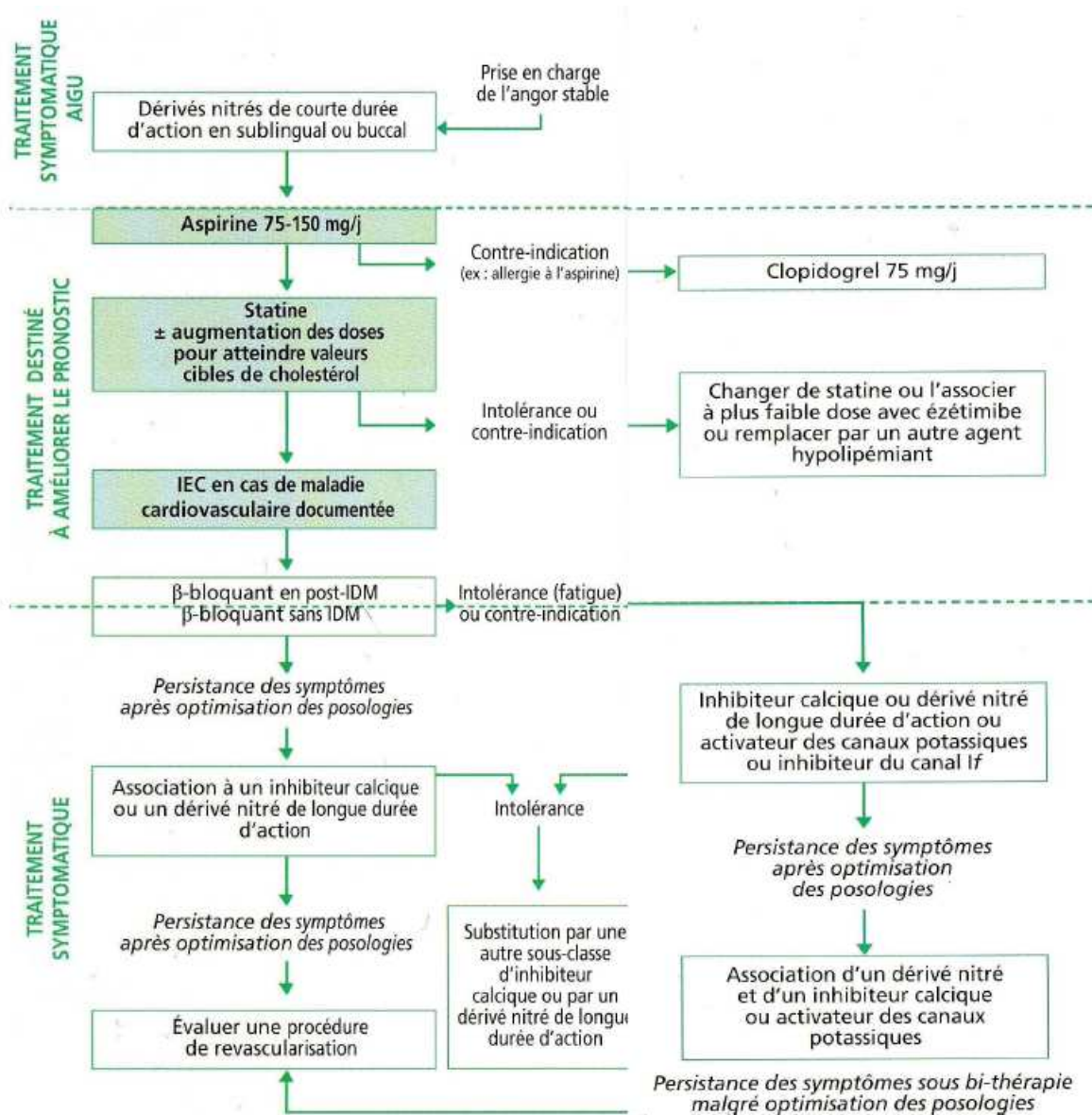
Les **activateurs de canaux potassiques** : le nicorandil réduit les événements coronaires chez les angineux stables. L'étude IONA (*Impact Of Nicorandil in Angina*) avait pour objectif de déterminer si le nicorandil pouvait prévenir les accidents coronariens graves et potentiellement mortels chez les patients déjà traités pour un angor d'effort stable. L'étude a inclus 5 126 patients atteints d'angor et présentant un risque d'accidents cardiovasculaires critiques supérieur à la moyenne. Environ 8 500 années-patients de données ont été rassemblées. Le nicorandil a réduit de 17 % le critère d'évaluation qui combine les décès dus à des cardiopathies ischémiques, les IDM et les hospitalisations imprévues pour des douleurs thoraciques chez les patients atteints d'angor d'effort stable. Cependant aucune différence significative n'a été observée sur le taux de mortalité seul ²⁰.

L'**ivabradine** : c'est le premier inhibiteur du courant I_f , courant sodique et potassique qui intervient dans la dépolarisation diastolique lente au niveau du nœud sinusal. L'inhibition de ce courant entraîne une bradycardie, mais sans avoir d'effet inotrope négatif, ni d'effet vasoconstricteur. L'indication de l'ivabradine est le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. Ce médicament est prescrit soit en association à un bêtabloquant chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 battements par minute, soit à la place d'un bêtabloquant quand ce dernier est mal toléré ou contre-indiqué. La posologie habituelle journalière est de 10 à 15 mg. L'intérêt de l'ivabradine a été prouvé par l'étude BEAUTIFUL (*morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricULar dysfunction*). Dans cette étude multicentrique l'ivabradine a été comparé à un placebo dans une population de 10 917 patients en rythme sinusal ayant un antécédent d'IDM avec une fraction d'éjection du ventricule gauche altérée ($FEVG \leq 35\%$). L'ivabradine n'a pas eu d'impact sur le critère d'évaluation principal de l'étude à savoir décès cardiovasculaire, IDM, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque. Dans le bras placebo de l'essai, les patients ayant une fréquence cardiaque de repos à l'inclusion ≥ 70 battements/minute ont un risque accru de décès cardiovasculaire, IDM, revascularisation myocardique ou insuffisance cardiaque. Dans le sous-groupe des patients avec une fréquence cardiaque à l'inclusion ≥ 70

battements/minute, le traitement par ivabradine a permis une réduction significative de 36 % du risque d'IDM et de 20 % du risque de revascularisation coronaire. L'ivabradine a été bien tolérée, avec toutefois un excès d'arrêt prématuré de traitement, essentiellement en raison de bradycardies. Ainsi, en raison de sa sécurité d'emploi et de son efficacité anti-angineuse, l'ivabradine peut être considérée comme un traitement anti-angineux de choix, chez les patients coronariens symptomatiques avec dysfonction ventriculaire gauche et une fréquence cardiaque élevée, traités par bêtabloquants ou ne pouvant supporter ce traitement ^{42,46}.

Selon les recommandations de l'ESC, la prise en charge médicamenteuse d'un patient angoreux stable repose sur une combinaison de traitements visant à améliorer le pronostic de la maladie : un antiagrégant plaquettaire (aspirine), une statine et un IEC et, si le patient a déjà eu un IDM, un bêtabloquant. Par ailleurs, le patient reçoit en plus un ou plusieurs traitements à visée symptomatique. La première ligne de traitement symptomatique repose sur la prescription d'un bêtabloquant. En cas d'intolérance ou contre-indication au bêtabloquant, le patient sera traité par inhibiteur calcique ou dérivé nitré de longue durée d'action ou activateur des canaux potassiques ou inhibiteur du canal I_f. Si le bêtabloquant seul ne parvient à contrôler les symptômes et qu'il est prescrit à la posologie optimale, il lui sera associé un inhibiteur calcique ou un dérivé nitré de longue durée d'action. La persistance des symptômes sous bithérapie à posologie optimale devra conduire à une évaluation de l'intérêt et de la faisabilité d'une procédure de revascularisation, c'est-à-dire par angioplastie ou par chirurgie cardiaque comme le montre la figure 5 ¹².

Figure 5 : Arbre décisionnel thérapeutique de la maladie coronaire stable selon les recommandations de l'ESC



1.7.3. Traitement invasif par angioplastie transluminale

L'angioplastie transluminale a pour objectif de rétablir un diamètre endoluminale le plus satisfaisant possible au niveau d'un segment d'une artère coronaire sténosée. Le traitement s'effectue donc *in situ*, c'est ce qui différencie l'angioplastie de la chirurgie coronaire par pontage aortocoronaire. La première angioplastie transluminale coronaire (ATC) a été réalisée chez l'homme en 1977 par le professeur Gruentzig et en France par le professeur Gueronprez en 1979. Deux grandes techniques peuvent être utilisées pour y

parvenir, avec des modes d'action qui sont différents au niveau de la plaque et de la paroi artérielle adjacente :

- l'angioplastie au ballonnet ;
- l'angioplastie avec endoprothèse coronaire ou « stent ».

L'angioplastie au ballonnet est une technique qui consiste à introduire à l'intérieur de la lumière de l'artère coronaire sténosée un dispositif médical ressemblant à un ballon. Ce ballon sera ensuite gonflé et permettra de restituer au vaisseau un calibre normal rétablissant ainsi un flux sanguin normal. La dilatation de l'artère coronaire sténosée s'obtient donc par l'application d'une contrainte de pression sur toute la circonférence de l'artère. Le ballon agit à la fois sur la lésion athéromateuse et sur les parois saines adjacentes. L'angioplastie au ballon entraîne également un effet abrasif. Il s'ensuit une désendothélialisation de la paroi artérielle et donc une situation à risque thrombogène qui doit être contrôlée par un traitement anti-thrombotique. Peu de temps après l'introduction de l'angioplastie, les premiers cas de resténose sur le site de dilatation ont été rapportés. Le développement des stents coronaires a permis de réduire de 50 % l'incidence de la resténose qui était observée dans 30 à 50 % des cas après angioplastie au ballon seul ^{47,48}.

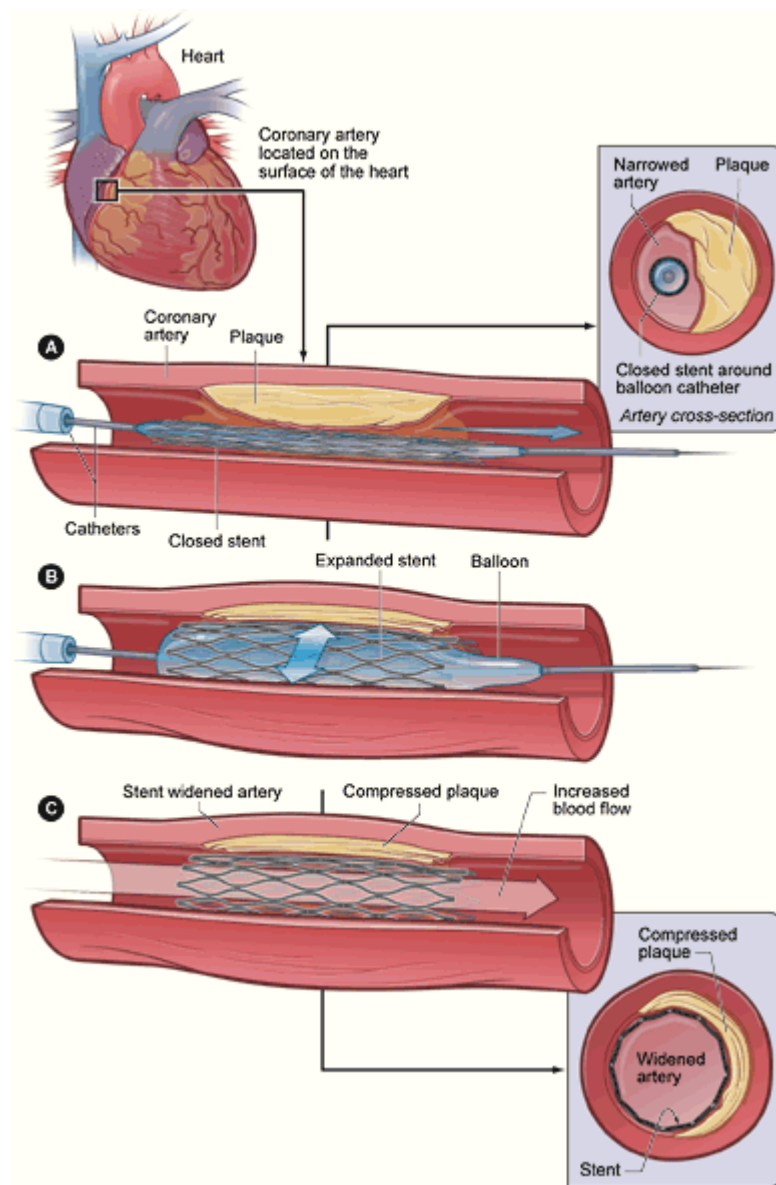
L'angioplastie avec stent est une technique qui consiste à déployer une endoprothèse, appelée aussi stent, après gonflage du ballonnet. Lorsque le ballonnet est dégonflé puis retiré, l'endoprothèse reste en place et donc au contact de la paroi artérielle, comme le montre la figure 6. Dans un second temps, l'endoprothèse sera endothélialisée par l'intima. L'implantation d'un stent au niveau d'une artère coronaire a été effectuée pour la première fois en 1986 par Puel *et al.* à Toulouse ⁴⁹. Il s'agissait alors de **stent nu** ou encore dit stent « inactif », c'est-à-dire dépourvu de principe actif ; l'efficacité du stent reposant uniquement sur son action mécanique. Les stents nus sont composés soit d'un acier inoxydable (316 L), soit d'un alliage (de chrome et de cobalt). Les stents en chrome-cobalt se sont développés afin de limiter la réponse inflammatoire et cicatricielle au contact du stent, avec des résultats encourageants en termes de tolérance et de resténose. L'alliage chrome-cobalt permet de développer des stents plus fins tout en conservant une bonne radio-opacité et une résistance à l'écrasement suffisante. Les stents dits actifs sont des stents qui libèrent localement un principe actif pendant un temps donné (environ 15 à 60 jours après la pose). Les principes actifs utilisés sont le sirolimus ou la rapamycine, l'évérolimus, le paclitaxel, le zotarolimus et le biolimus A9 (dérivé du sirolimus). Ces principes actifs sont des agents antimitotiques, possédant des propriétés anti-inflammatoires et/ou immunoprolifératives. Les stents actifs ont

été développés dans le but de réduire la resténose intrastent dont l'un des mécanismes repose sur une hyperplasie intimale faisant suite à l'implantation du stent. Cette hyperplasie s'explique, d'une part, par une migration et une prolifération des cellules musculaires lisses et, d'autre part, par la réaction inflammatoire induite par le stent métallique qui est un corps étranger. Les stents actifs permettent une réduction de l'ordre de 70 % du taux de resténose par rapport aux stents inactifs ^{50,51}. Les facteurs prédictifs de resténose intrastent sont bien connus. On distingue les facteurs liés au patient (diabète, sexe féminin, insuffisance rénale chronique), liés à l'anatomie coronaire avant angioplastie (lésion longue, diamètre de référence < 3 mm, bifurcation, lésions ostiales, sténose de l'IVA, calcifications coronaires et pontages veineux) et liés à la procédure (longueur et diamètre du stent, mauvais déploiement du stent, revêtement et épaisseur du stent). Les stents actifs inhibent l'hyperplasie néointimale mais altèrent également le processus de ré-endothélialisation exposant au risque de thrombose tardive, notamment lors de l'arrêt du traitement anti-thrombotique. Quelque soit le type de stent implanté, nu ou actif, la prescription d'un traitement anti-thrombotique est obligatoire. Il s'agit d'une bithérapie d'antiagrégants plaquettaires pour une durée d'au moins 6 semaines pour les stents nus et d'au moins 12 mois pour les stents actifs. Les principales limitations à l'emploi des stents actifs sont leur prix et la nécessité de la double anti-agrégation prolongée.

Selon les recommandations de l'ESC, l'angioplastie avec stent permet une amélioration du pronostic comparable à celle observée avec le traitement médicamenteux. D'autre part, l'angioplastie avec stent permet une réduction des symptômes comparable à celle observée avec le pontage aortocoronaire ¹². Par ailleurs, le taux de mortalité observés avec les stents actifs est comparable à celui des stents nus selon les données des récentes méta-analyses ^{52,53}. Cependant ces études n'ont pas inclus spécifiquement des patients souffrant d'angor stable.

Enfin soulignons le développement de stent coronaire « biorésorbable », nu ou enduit de principe actif, où la structure métallique du stent est remplacée par un polymère biodégradable. Les résultats de survie après 10 ans de suivi d'un groupe de 50 patients ayant bénéficié du stent Igaki-Tamai sont comparables à ceux observés avec les stents nus (2 % de décès cardiaque après 10 ans de suivi). Les patients traités par ce stent biorésorbable avaient bénéficié pour 66 % d'entre eux d'une bithérapie antiagrégante de 3 mois ou moins ⁵⁴.

Figure 6 : Représentation schématique d'une angioplastie transluminale avec pose de stent



1.7.4. Traitement invasif par pontage aortocoronarien

Le pontage aortocoronarien (noté PAC ou *CABG* en anglais pour *Coronary Artery Bypass Graft Surgery*) est une technique de chirurgie cardiaque consistant à contourner une artère coronarienne sténosée en implantant un autre vaisseau en aval de cette dernière. Ce sont les travaux d'Effler et Favallero sur les pontages de la veine saphène en 1967 qui marquent la date officielle du début de la chirurgie de revascularisation coronaire⁵⁵. La sténose coronaire est « pontée » soit à l'aide d'une artère mammaire interne (gauche et/ou droite) soit à l'aide d'un greffon veineux saphène implanté entre l'aorte thoracique ascendante et le lit d'aval de

l'artère coronaire sténosée. Les techniques de pontage ont considérablement progressé depuis. Le greffon veineux saphène, seul utilisé pour le PAC dans les premières années, a été rapidement substitué dès le début des années 1970, chaque fois que cela était possible par un greffon artériel. En effet, ce dernier n'encourt pas le même risque d'altération progressive de sa paroi ; altération liée à l'apparition d'athérome sur la paroi des greffons veineux soumis à un régime hémodynamique artériel pour lesquels ils ne sont pas programmés. Le taux de greffons veineux occlus est de 25 à 30 % à 5 ans après l'intervention et de 40 à 50 % à 10 ans. Seule l'artère mammaire interne gauche était utilisée initialement pour le pontage de l'IVA. Aujourd'hui des pontages multiples peuvent être réalisés en utilisant exclusivement des greffons artériels à l'aide des artères mammaire interne droite, artère radiale...

Selon les recommandations de l'ESC, le PAC permet l'amélioration de la survie et la réduction des symptômes. L'amélioration du pronostic est observée pour les indications suivantes ¹²:

- sténose du tronc commun de l'artère coronaire gauche ;
- atteinte tritronculaire proximale, en particulier en cas de dysfonction ventriculaire gauche ou d'ischémie réversible précoce ou étendue ;
- atteintes mono ou bitronculaire avec atteinte de l'IVA proximale et ischémie réversible lors de tests non invasifs ;
- atteinte mono ou pluritronculaire avec dysfonction ventriculaire gauche.

Selon les recommandations publiées en 2011 par le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (noté NICE), l'amélioration de la survie est plus importante avec le PAC qu'avec l'angioplastie avec stent pour les patients dont l'atteinte est pluritronculaire et qui ont :

- un diabète ;
- ou un âge supérieur à 65 ans ;
- ou une anatomie complexe des artères coronaires sténosées ⁵⁶.

Le PAC permet également une réduction des symptômes chez les patients mono ou pluritronculaires dont la symptomatologie est modérée à sévère et ceci malgré un traitement médicamenteux optimum.

Parmi les autres points sur lesquels se distingue le PAC de l'angioplastie coronaire, figurent la « lourdeur » de la procédure et la durée d'hospitalisation nécessaire. En effet, le PAC est une intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie générale et caractérisée par la mise en place d'une circulation extracorporelle avec arrêt du cœur le temps de l'intervention. L'angioplastie est, quant à elle, une procédure dite « interventionnelle » où le patient

bénéficie d'une anesthésie locale. Lors de cette procédure le cœur du patient n'est pas arrêté. **Les durées moyennes d'hospitalisations sont très différentes, respectivement de 4,2 jours et 12,3 jours pour les patients bénéficiant d'une angioplastie et d'un PAC** (données issues de l'Agence Technique de l'information sur l'Hospitalisation pour la France en 2010).

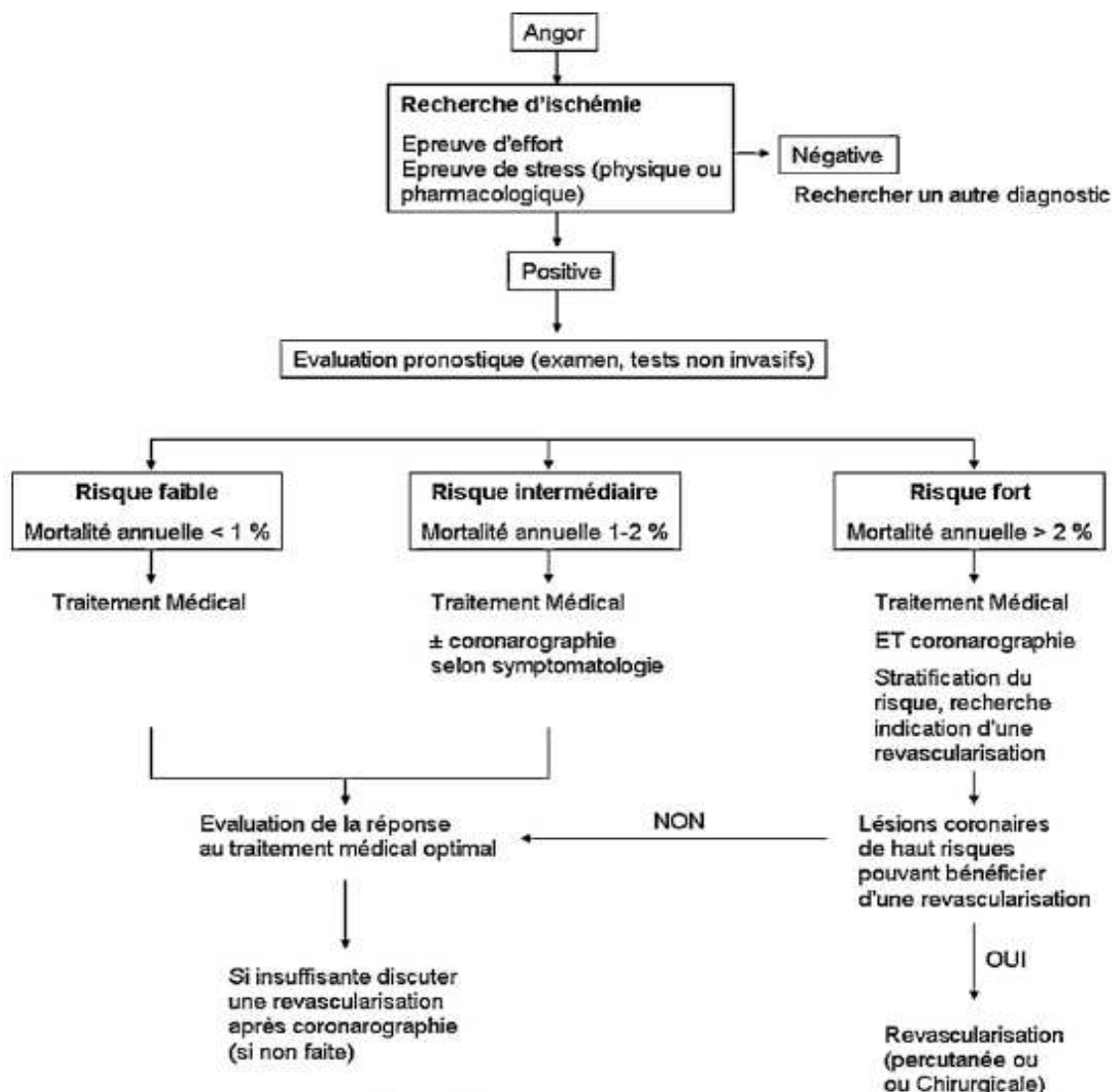
1.8. Conclusion

L'angor stable est une maladie fréquente dont la prévalence est de 2 à 4 %. Le principal facteur de risque de cette maladie est l'athérosclérose des artères coronaires. Le diagnostic repose sur l'examen clinique et la réalisation d'explorations cardiaques non invasives et parfois invasives, dont la coronarographie. L'éventail des traitements disponibles s'est étoffé avec le temps. Le traitement médicamenteux associe généralement au minimum un antiagrégant plaquettaire, un hypolipémiant, un IEC et, en cas d'antécédent d'IDM, un bêtabloquant. Ce traitement médicamenteux permet d'améliorer la survie des patients. La persistance des symptômes conduit à une évaluation de la faisabilité et de l'intérêt d'une revascularisation par angioplastie avec ou sans stent ou d'un PAC. La revascularisation peut être effectuée d'emblée si le patient angoreux est jugé à risque élevé de mortalité.

2. LES DONNEES CLINIQUES COMPARANT LES TRAITEMENTS

Selon les recommandations de l'ESC publiées en 2006 le traitement proposé à un patient angoreux repose sur l'évaluation du risque de mortalité cardiovasculaire comme l'illustre la figure 7. Le traitement médicamenteux sera prescrit à tout patient angoreux stable. Il sera adapté, en termes de posologie et de combinaison de principes actifs, à la réponse clinique observée. Si la réponse clinique n'est pas satisfaisante ou si le risque de mortalité annuelle est élevé, une revascularisation myocardique sera nécessaire par PAC ou angioplastie.

Figure 7 : Algorithme de la prise en charge du coronarien stable selon les recommandations de l'ESC



Sont présentés ci-dessous les principaux résultats des études cliniques publiées comparant les différents traitements utilisés en première intention, à savoir le traitement médical et la revascularisation par angioplastie ou par PAC. Ces résultats sont issus d'études cliniques randomisées où les patients souffrant d'angor stable représentent au moins 60 % de l'effectif de patients inclus. Nous avons choisi de présenter ci-dessous les résultats des études les plus récentes et des méta-analyses car les traitements ont évolué au cours des années. Nous distinguons les résultats obtenus chez des patients ayant une atteinte monotronculaire de ceux qui ont une atteinte pluritronculaire, ces derniers ayant un plus mauvais pronostic. Par ailleurs, nous précisons la durée de suivi des patients lors de la présentation de ces résultats car les résultats observés après un an de suivi ne prévalent pas de ceux après 5 ans de suivi ou plus.

2.1. Traitements médicamenteux *versus* chirurgie coronaire

2.1.1. Atteinte pluritronculaire

Nous présentons ici les résultats de l'étude MASS II et de la méta-analyse de Yusuf *et al.*

Dans l'**étude MASS II** (*Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II*), menée sur 611 patients ayant une lésion significative sur au moins deux artères coronaires pontables avec fraction d'éjection du ventricule gauche ≥ 50 %, les patients ont été répartis en 3 groupes après randomisation : 203 patients dans le groupe traitement médical, 203 patients dans le groupe PAC et 205 patients dans le groupe angioplastie avec stent nu. Le traitement médical reposait sur l'utilisation d'acide acétylsalicylique, d'un dérivé nitré, d'un bêtabloquant, d'un inhibiteur calcique, d'un IEC et d'une statine seuls ou en association. Pour la réalisation de la procédure de PAC, les pontages utilisés sont soit la veine saphène, l'artère mammaire ou l'artère radiale. Les patients ont été inclus entre 1995 et 2000. Après un **suivi de un an**, il n'y a **pas de différence significative concernant le nombre de décès entre les patients traités par médicament ou par PAC**, respectivement 1,5 % et 3,9 %. Il en est de même pour le taux d'IDM : 4,9 % des patients du groupe médicament et 2 % des patients du groupe PAC. Le recours à la revascularisation hors protocole diffère significativement entre les deux bras et concerne 7,9 % des patients traités par médicaments et 0,5 % des patients du groupe PAC ⁵⁷.

Après un **suivi de 5 ans**, le taux d'IDM et de revascularisation hors protocole est significativement différent entre les deux bras. Le groupe traité par médicaments a un taux

d'IDM et de revascularisation de 15,3 % et 24,2 % alors que ces taux sont de 8,3 % et 3,5 % dans le groupe traité par PAC ⁵⁸. Cette différence s'accroît avec le suivi à 10 ans ⁵⁹. Concernant **le taux de mortalité, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements.**

Selon les résultats de la méta-analyse de Yusuf *et al.* publiée en 1994 qui a inclus des études menées entre 1972 et 1984, **le PAC permet une réduction statistiquement significative de la mortalité par rapport au traitement médicamenteux.** A 5 ans, 7 ans et 10 ans, le taux de mortalité des patients traités par PAC est de 10,2 %, 15,8 % et 26,4 % et pour les patients traités par médicaments de 15,8 %, 21,7 % et 30,5 % ⁶⁰. **L'analyse en sous groupe montre que le PAC permet une réduction significative de la mortalité plus importante pour les patients souffrant d'une atteinte pluritronculaire avec atteinte du tronc commun gauche. En revanche, le PAC n'a pas d'avantage sur le traitement par médicaments en terme de survie pour les patients mono- ou bitronculaires dont la FEVG est normale. Par ailleurs, l'avantage de la chirurgie par PAC sur l'angioplastie est d'autant plus important que les symptômes étaient sévères, l'épreuve d'effort positive ou la FEVG altérée.** Enfin, Yusuf *et al.* insistent sur la sous-évaluation de l'avantage de la chirurgie sur le traitement médicamenteux seul car les patients inclus dans ces études étaient à bas risque et, car dans 90 % des cas le pontage était exclusivement veineux alors qu'aujourd'hui il a été prouvé que le pontage artériel est plus satisfaisant. Notons que le traitement médicamenteux des études inclus dans cette méta-analyse était moins « agressif » que dans l'étude MASS II et que les actuelles recommandations de l'ESC.

2.1.2. Atteinte monotronculaire

Nous présentons ici les résultats de l'étude MASS (*The Medicine, Angioplasty or Surgery Study*) menée sur des patients ayant un angor stable (\leq classe II de la classification canadienne) et une sténose sévère (≥ 80 %) isolée de l'IVA sans dysfonction ventriculaire gauche. Les patients ont été randomisés et ont eu soit un traitement médical reposant sur l'acide acétylsalicylique, les dérivés nitrés, les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques, soit un PAC dont le pont était artériel (artère mammaire interne).

Après un **suivi de 3 ans, aucune différence statistiquement significative n'est observée sur le taux de décès**, à savoir 0 % des patients traités par médicaments et 1,4 % des patients du groupe PAC ⁶¹. **A 5 ans, le taux de décès reste comparable** entre les deux bras : 2,8 % des patients du groupe médicaments et 2,9 % des patients du groupe PAC ⁶². De même,

après 3 ans et 5 ans de suivi le taux d'IDM est comparable entre les deux groupes : dans le groupe médicament il est de 2,7 % à 3 ans et 4,2 % à 5 ans et dans le groupe PAC il est de 1,4 % et 4,3 %. Notons que les effectifs de cette étude sont de petite taille : 72 patients traités par médicaments et 70 patients traités par PAC.

2.2. Traitements médicamenteux *versus* angioplastie

2.2.1. Atteinte pluritronculaire

Nous présentons ici les résultats des études MASS II et COURAGE.

Après un suivi de un an, selon les résultats de l'étude MASS II dont la méthodologie a été présentée précédemment, il n'apparaît **aucune différence statistiquement significative sur la mortalité** entre les deux bras, à savoir 1,5 % dans le groupe médicaments et 4,4 % dans le groupe angioplastie avec stent nu. Il en est de même pour le taux d'IDM et le nombre de revascularisation hors protocole ⁵⁷. Selon cette même étude il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant la mortalité pour les sous groupes diabétiques et non diabétiques ⁶³.

Les **résultats à long terme** sont rapportés par les études COURAGE avec un suivi moyen de 4,7 ans (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) et MASS II avec un suivi moyen de 5 ans. Dans ces deux études l'angioplastie était effectuée avec implantation d'un stent nu. Le traitement médicamenteux était comparable et en accord avec les recommandations actuelles de l'ESC. Pour ces deux études, **aucune différence statistiquement significative n'est observée sur la mortalité entre les deux traitements**. Dans l'étude COURAGE, menée sur 2 287 patients, le taux de mortalité est de 8,3 % dans le groupe traitement médicamenteux et 7,4 % dans le groupe traité par stent nu ⁶⁴. Dans MASS II, menée sur 408 patients, le taux de mortalité est de 16,2 % des patients traités par médicaments et 15,5 % des patients traités par angioplastie avec stent nu ⁵⁸. La fréquence des IDM est comparable entre les deux groupes pour les deux études. Dans COURAGE, la fréquence est de 11,2 % pour les patients traités par médicaments et 12,4 % pour les patients du groupe angioplastie avec stent nu. Dans MASS II, cette fréquence est de 15,3 % pour le groupe de patients traités par médicaments et 11,2 % pour le groupe de patients traités par angioplastie. La fréquence des revascularisations hors protocoles diffère significativement entre les deux groupes dans l'étude COURAGE alors qu'elle est comparable dans les deux groupes de l'étude **MASS II**. Dans **COURAGE**, la **fréquence est**

significativement plus importante pour les patients traités par médicaments comparativement au groupe angioplastie avec respectivement 30,6 % et 19,8 % ($p < 0,001$). Dans MASS II, cette fréquence concerne 32,2 % des patients traités par angioplastie et 24,2 % des patients du groupe médicaments ($p = 0,65$).

La méta-analyse de Stergiopoulos *et al.*, publiée en 2012, a inclus 8 études randomisées, soit un total de 7 229 patients souffrant d'angor stable et traités par angioplastie ou traitement médicamenteux. Après un suivi moyen de 4,3 années **aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur les critères de mortalité, d'IDM et de revascularisations hors protocoles**, items pris séparément². Notons que les études retenues dans cette méta-analyse devaient avoir un recours au stent pour au moins 50 % des patients traités par angioplastie. Par ailleurs, 35 % des patients avaient une atteinte monotronculaire. Les conclusions de cette méta-analyse sont différentes de celles publiées par Schömig *et al.* en 2008. En effet, la méta-analyse de Schömig *et al.* portant sur 17 études cliniques, 7 513 patients inclus avec un suivi moyen de 4,2 ans, a montré un **bénéfice sur la mortalité de la revascularisation par angioplastie comparativement au traitement médicamenteux**. Elle montre une diminution de 20 % (RR 0,80 ; IC à 95 % 0,64-0,99) de la mortalité sous l'effet de l'angioplastie. Aucune différence statistiquement n'a été observée sur la fréquence des IDM entre les deux traitements. Notons que dans cette méta-analyse, la plupart des études avaient un faible effectif et pour 7 études l'angioplastie avait été réalisée sans stent⁶⁵.

2.2.2. Atteinte monotronculaire

Nous présentons ici les résultats des études MASS et ACME. L'étude MASS a inclus des patients monotronculaires dont la sténose était localisée sur la partie proximale de l'IVA. Les patients étaient traités, après randomisation, soit par un traitement médicamenteux reposant sur l'acide acétylsalicylique, les dérivés nitrés, les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques soit par angioplastie sans stent. L'étude ACME (*Angioplasty Compared to Medicine*) a inclus des patients exclusivement de sexe masculin et présentant une atteinte monotronculaire. Les patients ont bénéficié, après randomisation, des mêmes traitements que ceux de l'étude MASS, à savoir un traitement médical ou une angioplastie sans stent.

Les résultats cliniques observés à moyen terme dans ces deux études sont concordants. Après un suivi de 3 ans dans l'étude MASS, il n'y a pas de différence statistiquement significative sur les critères de mortalité et d'IDM pris séparément entre les deux bras. La fréquence des revascularisations hors protocoles est significativement différente et concerne

9,7 % des patients du groupe traité par médicaments et 40,2 % des patients traités par angioplastie sans stent ⁶¹. Après un suivi de 2 à 3 ans des patients inclus dans l'étude ACME, les mêmes résultats sont observés concernant la mortalité et le taux d'IDM. En revanche, dans l'étude ACME, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le taux de revascularisations hors protocoles. Ce taux est de 43 % dans le groupe médicaments et 41,9 % dans le groupe angioplastie sans stent ⁶⁶.

A plus long terme, c'est-à-dire avec un suivi de 5 ans pour les patients de l'étude MASS, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les fréquences de décès, d'IDM et de revascularisation hors protocoles ⁶², chaque critère étant pris individuellement.

2.3. Chirurgie coronaire *versus* angioplastie

2.3.1. Atteinte pluritronculaire

Les **résultats à court terme** présentés ci-dessous, c'est-à-dire avec un suivi des patients pendant une durée de un an, sont issus des études ARTS (*Arterial Revascularization Therapies Study*) et MASS II où les patients inclus souffraient d'une atteinte pluritronculaire. L'étude CARDIA (*Coronary Artery Revascularization in Diabetes*) a inclus spécifiquement des patients multitronculaires et diabétiques. L'étude SYNTAX (*Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*) a la particularité d'avoir sélectionné des patients pluritronculaires ou souffrants d'une sténose localisée sur le tronc commun.

Après un **suivi de un an**, les résultats des études ARTS et MASS II sont comparables, c'est-à-dire l'**absence de différence statistiquement significative sur la mortalité et le taux d'IDM**, chaque item étant pris séparément. Dans ARTS, le taux de mortalité est de 2,5 % pour les patients traités par angioplastie avec stent nu et 2,8 % pour les patients traités par PAC ⁶⁷. Dans MASS II, ces taux sont respectivement de 2,4 % et 2,5 % ⁵⁷. Concernant la fréquence des IDM dans l'étude ARTS, elle est de 6,2 % pour les patients traités par angioplastie avec stent et 4,8 % pour les patients bénéficiant d'un PAC. Dans l'étude MASS II, cette fréquence est de 1 % dans chaque bras. La **fréquence des revascularisations hors protocoles est significativement plus importante dans le groupe de patients traités par angioplastie avec stent comparativement aux patients traités par PAC**, respectivement 21 % et 3,8 % dans ARTS. Dans MASS II, cette observation se retrouve également. L'étude SYNTAX a évalué, chez 1 800 patients souffrant soit d'une atteinte tritronculaire soit d'une

atteinte mono ou pluritronculaire avec sténose du tronc commun, le bénéfice clinique de deux traitements : le PAC et l'angioplastie avec stent actif libérant du paclitaxel. **Après un an de suivi, aucune différence statistiquement significative n'est observée concernant la prévalence des décès et la fréquence des IDM dans les deux groupes.** En effet, dans les groupes angioplastie avec stent actif et PAC, les taux de décès sont respectivement de 4,4 % et 3,5 % ($p=0,37$). La prévalence des IDM est respectivement de 4,8 % et 3,3 % ($p=0,11$). Le taux de revascularisations hors protocoles diffère entre les deux groupes de manière significative et concerne 13,5 % des patients du groupe traités par angioplastie et 5,9 % des patients traités par PAC ($p<0,001$). **Les résultats observés dans le sous groupe de patients présentant une sténose du tronc commun sont les suivants : différence statistiquement non significative sur le taux d'évènements cérébro- et cardiovasculaires (décès, IDM et AVC) entre les deux groupes,** à savoir 15,8 % des patients du groupe angioplastie et 13,7 % des patients du groupe PAC ($p=0,44$). En revanche, il y a toujours une différence sur le taux de revascularisations hors protocoles : 11,8 % des patients du groupe angioplastie et 6,5 % des patients traités par PAC ($p=0,02$). Il faut noter que 36,6 % de ces patients avec une sténose du tronc commun ont une atteinte de type tritronculaire⁶⁸. L'étude **CARDIA a inclus exclusivement des patients diabétiques.** Ces patients ont été randomisés pour bénéficier soit d'un traitement par angioplastie avec stent nu ou stent actif soit d'un traitement par PAC. **Après un an de suivi, il n'y a aucune différence statistiquement significative concernant la mortalité et le taux d'IDM entre les deux groupes.** En revanche la fréquence des revascularisations hors protocoles est significativement plus importante pour les patients traités par angioplastie comparativement aux patients pontés : 19,3 % *versus* 11,3 % ($p<0,001$)⁶⁹. Les résultats observés à un an dans cette population composée exclusivement de patients diabétiques sont comparables à ceux de ARTS et MASS II où la prévalence des patients diabétiques est de 20 à 30 %.

Les **résultats à moyen terme** sont ceux issus des études SoS et ARTS respectivement après un suivi des patients de 2 et 3 ans. L'étude SoS (*the Stent or Surgery trial*) a inclus 988 patients pluritronculaires traités après randomisation par angioplastie avec stent nu ou PAC. Dans ces deux études, les mêmes conclusions sont observées concernant le taux d'IDM et le taux de revascularisation, à savoir **l'absence de différence significative concernant le taux d'IDM en fonction du traitement mais une fréquence significativement plus importante de revascularisations hors protocoles pour les patients traités par angioplastie avec stent nu comparativement aux patients traités par PAC.** En effet, dans l'étude SoS le taux

d'IDM est de 5 % pour les patients stentés et de 8 % pour les patients du groupe PAC. Dans ARTS, ces taux sont respectivement de 6 % et 5 %. Les revascularisations hors protocoles concernent 21 % des patients traités par angioplastie dans SoS et 6 % des patients du groupe PAC ($p < 0,0001$) et respectivement 29,2 % et 7,2 % des patients de l'étude ARTS ($p < 0,05$). **En revanche, les résultats observés sur la mortalité diffèrent entre ces deux études. Si dans ARTS le taux de mortalité est comparable entre les deux groupes (de l'ordre de 4 %) il n'en est pas de même dans SoS où la mortalité est significativement plus importante dans le groupe de patients traités par angioplastie (5 % versus 2 % ; $p = 0,01$).** Notons que dans SoS les résultats sont obtenus après 2 ans de suivi alors que dans ARTS le suivi est de 3 ans ^{70,71}. Les études SoS et ARTS permettent d'analyser le **sous groupe des patients diabétiques** car ils sont respectivement 142 et 208 patients diabétiques à être inclus dans ces deux études. **Dans SoS les taux de mortalité à 2 ans des patients diabétiques traités par angioplastie et par PAC ne sont pas significativement différents,** respectivement 4,4 % et 1,4 %. De plus, ces taux ne sont pas statistiquement différents de ceux observés chez les patients non diabétiques. Le taux de revascularisations hors protocoles est significativement plus important dans le groupe de patients diabétiques traités par angioplastie comparativement aux patients diabétiques traités par PAC, 25 % versus 5,4 %. Cette différence s'observe aussi pour les patients non diabétiques. En revanche, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour le taux de revascularisations hors protocoles entre les patients diabétiques et non diabétiques en fonction du traitement qui leur a été alloué ⁷². **Dans le sous groupe des patients diabétiques de l'étude ARTS, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements concernant le taux de décès et d'IDM pris séparément.** En revanche, la différence observée sur le taux de revascularisations hors protocoles lors de l'analyse de tous les patients inclus s'accroît dans le sous groupe des patients diabétiques et concerne 41 % des patients traités par angioplastie avec stent nu et 8 % des patients pontés ⁷¹.

A long terme, c'est-à-dire avec **un suivi de 10 ans** pour les patients inclus dans SoS et MASS II, les résultats observés diffèrent peu de ceux du moyen terme. **Le taux de revascularisations hors protocole reste significativement plus important dans le groupe de patients traités par angioplastie avec stent nu et concerne 42 % des patients de ce groupe dans SoS et dans MASS II.** En revanche, concernant le taux de mortalité, la différence observée à 5 ans dans SoS ne s'observe plus à 10 ans. Le taux de mortalité est devenu comparable dans les deux groupes et concerne 18 % des patients traités par

angioplastie et 20 % des patients traités par PAC. Dans l'étude MASS II, la prévalence de la mortalité dans les deux groupes est comparable à celle de l'étude SoS, à savoir respectivement 24 % et 25 % ^{59,73}. La méta-analyse de Hlatky *et al.* présente les résultats de 10 études cliniques où les patients avaient été randomisés et traités soit par angioplastie (sans stent dans 6 études et avec stent nu dans 4 études), soit par PAC. Après un suivi moyen de 5,9 ans, il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant le taux de mortalité pour tous les patients et pour les sous groupes des patients non diabétiques, des patients avec une atteinte tritronculaire, des patients avec une mauvaise fonction du ventricule gauche, des patients avec une atteinte du tronc commun gauche. En revanche, chez les 1 233 patients diabétiques, la mortalité était significativement inférieure chez les patients traités par PAC ³.

2.3.2. Atteinte monotronculaire

Les résultats **à court terme** que nous présentons sont ceux issus de l'étude de Cisowki *et al.* Dans cette étude, 100 patients souffrant d'une lésion proximale de l'artère coronaire gauche ont été randomisés et traités par angioplastie avec stent nu ou PAC. **Après un suivi de un an des patients, il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant la mortalité et le taux d'IDM.** Dans le groupe traité par angioplastie la mortalité est de 3,6 % et le taux d'IDM de 0 %. Dans le groupe traité par PAC la mortalité et le taux d'IDM sont à 0 % ⁷⁴.

Les études de Drenth *et al.*, SIMA (*Stenting vs Internal Mammary Artery*) et MASS rapportent des résultats **à moyen terme**. Dans les études de Drenth *et al.*, SIMA et MASS, respectivement 102, 123 et 142 patients avec une sténose proximale de l'artère coronaire gauche ont été randomisés et traités soit par angioplastie soit par PAC. Dans les études de Drenth *et al.* et SIMA, l'angioplastie était réalisée avec un stent nu alors que dans MASS aucun stent n'était implanté. La durée de suivi des patients était de deux ans dans l'étude SIMA, 3 ans dans MASS et 4 ans dans les travaux de Drenth *et al.* Au total dans ces 3 études, il n'y a **pas de différence statistiquement significative concernant la mortalité et la fréquence des IDM** entre les deux groupes évalués. En revanche, dans SIMA et MASS, le taux de revascularisations hors protocoles est significativement plus important dans le groupe de patients traités par angioplastie. Il est de 38,8 % dans MASS (angioplastie sans stent) et 24 % dans SIMA (angioplastie avec stent nu). Dans l'étude de Drenth *et al.*, bien que le résultat ne soit pas statistiquement significatif, la fréquence des revascularisations a tendance à être plus importante dans le groupe de patients traités par angioplastie ^{61,75,76}.

A long terme, nous disposons des résultats des études MASS et SIMA avec un suivi des patients respectivement de 5 ans et 10 ans. Les résultats observés à moyen terme sont confirmés à long terme, à savoir une différence statistiquement significative uniquement sur le critère de la fréquence des revascularisations hors protocoles. Cette fréquence est significativement plus importante dans les groupes de patients traités par angioplastie et concerne 24,2 % dans l'étude SIMA et 40,2 % dans l'étude MASS. **Il n'apparaît de différence statistiquement significative concernant la mortalité et le taux d'IDM entre les groupes traités par angioplastie et PAC** dans ces deux études^{62,77}.

2.4. Conclusion

Pour les patients souffrant d'une **atteinte monotronculaire**, et après un suivi de 3 à 5 ans des patients, il ne ressort aucune différence statistiquement significative sur le taux de décès et d'IDM lorsque le traitement médicamenteux est comparé au PAC (étude MASS). Il en est de même lors des comparaisons médicaments *versus* angioplastie (études ACME et MASS) et PAC *versus* angioplastie (études MASS, SIMA et Drenth *et al.*).

Pour les patients souffrant d'une **atteinte pluritronculaire**, les résultats sont divergents. Lors de la comparaison du traitement par médicaments seuls au traitement par PAC, et après un suivi de 5 ans des patients, il n'y a pas de différence significative concernant le taux de décès pour l'étude MASS II. En revanche, dans la méta-analyse de Yusuf *et al.* le PAC permet une réduction significative de la mortalité par rapport aux médicaments. La même divergence s'observe lorsque le traitement par médicaments seuls est comparé à l'angioplastie avec un suivi de 5 ans. Si dans les études MASS II et COURAGE il n'y a pas de différence significative concernant la mortalité, ce résultat n'est pas en accord avec la méta-analyse de Schömig *et al.* Cette méta-analyse rapporte un bénéfice sur la mortalité pour les patients traités par angioplastie comparativement aux patients traités par médicaments seuls. Lors de la comparaison du PAC au traitement par angioplastie et, avec un suivi de 2 à 3 ans, les résultats concernant la mortalité divergent : absence de différence dans l'étude ARTS et réduction plus importante observée avec le traitement par PAC dans l'étude SoS. Après 10 ans de suivi des patients, le taux de mortalité ne diffère plus entre ces deux traitements selon SoS. Cette donnée est confirmée par la méta-analyse de Hlatky *et al.* sauf pour le sous groupe des patients diabétiques.

3. LES DONNEES ECONOMIQUES

En France en 2010, le montant des dépenses courantes de santé s'élève à 234,1 milliards d'euros, soit 12,1 % du produit intérieur brut. La consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) en représente les trois quarts avec 175 milliards d'euros (€) et s'élève à 2 698 € par habitant, en sachant que la CSBM comprend les soins hospitaliers, les soins ambulatoires (médecins, dentistes, auxiliaires médicaux, laboratoires d'analyse, thermalisme), les transports sanitaires, les médicaments et les autres biens médicaux (optique, prothèses, petit matériel et pansements). Le ralentissement de la progression de la CSBM, amorcé en 2007, se poursuit en 2010 : + 2,3 % en 2010 contre + 3,2 % en 2009 ; son évolution reste ainsi nettement inférieure à celle observée au début de la décennie. En 2010, les trois quarts de la CSBM sont financés par la Sécurité Sociale. Un onzième du CSBM est à la charge des ménages et ceci est en légère diminution par rapport à 2009 ⁷⁸.

3.1. Coûts de la maladie coronaire

La maladie coronarienne fait partie, en France, des 30 Affections de Longues Durées, (ALD). L'ALD numéro 13 est intitulée « maladie coronaire » et donne droit à une prise en charge à 100 % par l'assurance maladie des actes et des prestations en lien avec la maladie, à l'exception du « reste à charge ».

Le reste à charge est constitué de plusieurs dispositifs, introduits par les différentes réformes de l'assurance maladie, afin d'assurer la pérennité financière du système de santé. Le reste à charge d'un patient en ALD est constitué par la « contribution d'un euro » depuis le 1^{er} janvier 2005 sur les actes médicaux, les « franchises médicales » depuis le 1^{er} janvier 2008 sur les boîtes de médicaments (0.5 € par boîte), les transports sanitaires (2 € par trajet) et les actes paramédicaux et enfin, le « forfait hospitalier » depuis le 1^{er} janvier 2010 de 18 € par jour d'hospitalisation pour tout séjour supérieur à 24 heures. Ce reste à charge est parfois pris en charge par les mutuelles.

Les actes et prestations de l'ALD n°13 ont été revus en 2010 par la Haute Autorité de Santé ⁷⁹ (HAS) et regroupent des consultations médicales, des examens de biologie médicale, des examens d'imagerie et des traitements pharmacologiques. L'ALD n°13 a été créée en 2002 et a remplacé le libellé « infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois » (décret 2002 - 594 du 22 avril 2002). L'ALD n°13 n'est donc pas spécifique de l'angor stable. Le nombre de patients appartenant à cette ALD n'a cessé d'augmenter depuis 2004 passant de 611 575 en

2004 à 634 384 en 2007 et à 672 464 en 2009, soit une augmentation de 9,9 % en 5 ans. **En 2009, les dépenses totales des remboursements effectués par le Régime Général pour les patients appartenant à l'ALD n°13 étaient de 4 183 millions d'€.** Ces dépenses représentaient 6,4 % des dépenses totales des patients des 30 ALD, la classant au 5^{ème} rang des ALD les plus coûteuse après l'hypertension artérielle, le diabète, les affections psychiatriques de longue durée et les tumeurs malignes. **Le remboursement annuel moyen d'un patient ALD n°13 du régime général était de 5 964 euros en 2004, 6 379 € en 2007 et 6 221 € en 2009.** Cette relative stabilité des dépenses se retrouve lorsque nous analysons la répartition de ces dépenses entre les deux postes de soins, à savoir les soins de ville d'une part et l'hospitalisation d'autre part. La répartition est présentée dans le tableau III. Les dépenses en médicaments (poste de dépenses intitulé « pharmacie ») restent stables pour les 3 années étudiées alors que les dernières générations de statines et d'antiagrégants plaquettaires ont un coût unitaire journalier élevé comme nous le détaillons dans le paragraphe ci-dessous. La stabilité des dépenses en médicaments s'explique donc certainement par un recours important à la prescription de médicaments génériques pour les classes thérapeutiques qui en disposent^{80,81}. Dans les résultats publiés par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés en 2004 (CNAMTS), il est précisé que 4,2 % des patients de l'ALD n°13 ont bénéficié d'une pension d'invalidité en raison de l'incapacité de travail induite par leur maladie⁸¹. En 2009, ce taux était de 4,0 % (donnée non publiée issue de la CNAMTS). Le montant moyen versé, durant l'année 2004 et l'année 2009, par personne en ALD 13 et ayant bénéficié d'au moins un versement de pension invalidité était respectivement de 7 541 € et 8 268 €. Par ailleurs, parmi les patients en ALD 13, le taux de personnes ayant bénéficié d'au moins une indemnité journalière durant les années 2004, 2007 et 2009 étaient respectivement de 8,0 %, 7,1 % et 7,0 %.

Aux USA en 2010, le coût annuel de prise en charge des malades coronaires, c'est-à-dire SCA, angor etc., était estimé à 177 milliards de dollars. Ce coût estimé regroupait les coûts directs et les coûts indirects⁸². Le tableau IV présente la répartition de ces coûts.

Tableau III : Répartition par poste des dépenses de l'ALD n°13 « maladie coronaire » entre 2004 et 2009.

| | 2004 | 2007 | 2009 |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| Remboursement annuel moyen (en €) pour le Régime Général | 5 964 | 6 379 | 6 221 |
| Soins de ville (moyenne en € / patient) | 2 656 (44 %) | 2 982 (47 %) | 3 109 (50 %) |
| dont honoraires médicaux et dentaires | 467 | 738 | 766 |
| dont auxiliaires médicaux | 328 | 337 | 387 |
| dont pharmacie | 1 440 | 1 428 | 1 433 |
| dont biologie | 122 | 160 | 161 |
| dont LPP | 165 | 176 | 190 |
| dont transports | 134 | 134 | 157 |
| dont autres soins de ville | - | 9 | 15 |
| Hospitalisation (moyenne € / patient) | 3 206 (56 %) | 3 396 (53 %) | 3 112 (50 %) |
| dont hospitalisation publique | 2 317 | 2 678 | 2 374 |
| dont hospitalisation privée | 889 | 718 | 738 |

LPP : liste des produits et prestations remboursables

Tableau IV : Répartition par poste des dépenses de la maladie coronaire aux Etats Unis d'Amérique en 2010

| | Coûts en milliards (US \$) |
|--|----------------------------|
| Coûts directs | 96 |
| Hôpital | 56,6 |
| Soins infirmiers à domicile | 13 |
| Visites médicales et autres professionnels | 13,9 |
| Médicaments et dispositifs | 12,5 |
| Coûts indirects | 81,1 |
| Total coûts directs et indirects | 177,1 |

Les coûts liés spécifiquement à l'angor stable sont difficilement indentifiables avec précision en raison des difficultés liées au codage des séjours hospitaliers. Ainsi, en 2000, aux USA, l'équipe de Javitz *et al.* a estimé les coûts directs médicaux entre 33 et 75 milliards de dollars en fonction de la position du code de l'angor stable dans le séjour hospitalier ⁸³. Reynolds *et al.* ont effectué une revue systématique des dépenses liées à l'angor. Les auteurs ont analysé les résultats des coûts directs et indirects liés à la maladie et publiés entre 1990 et 2003 ⁸⁴. Selon 3 études retenues dans cette revue, la proportion de patients rapportant une limitation dans leur travail quotidien était comprise entre 30 % et 53 %, leur moyenne d'âge étant comprise entre 55,2 et 62,6 ans. Dans l'étude de Porter *et al.*, 61 % des patients traités par PAC reprenaient leur travail 6 mois après la chirurgie. Les patients avaient un âge moyen de 58,1 ans ⁸⁵. De plus, dans une étude menée aux USA auprès de plus de 380 000 employés du secteur privé et âgés de moins de 65 ans, il ressort que le coût indirect annuel moyen des maladies ischémiques cardiaques (angor, SCA, etc.) était de 183 US \$ par employé et 4 299 US \$ par patient ; le coût indirect étant essentiellement dû à la perte de productivité ⁸⁶. A notre connaissance, aucune donnée Française n'a été publiée sur le sujet.

3.2. Coûts des différents traitements

Les coûts des différents traitements relevant de la prise en charge thérapeutique du patient souffrant d'angor stable ont été calculés de la manière suivante. Les prix des médicaments sont les prix tarifs publiés au Journal Officiel de la République Française (et disponible dans le Vidal[®]). Les prix des actes d'angioplastie et de chirurgie sont issus de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (noté ATIH) qui dispose des statistiques françaises des établissements Publics et Privés par Groupe Homogène de Malades (noté GHM). Le reste à charge a été soustrait pour chaque prestation afin de connaître le coût supporté par l'Assurance Maladie.

3.2.1. Coûts des médicaments anti-angoreux

Selon les recommandations de l'ESC, un patient angoreux stable bénéficie d'un traitement médicamenteux visant à améliorer le pronostic de la maladie. Ce traitement associe l'acide acétylsalicylique, une statine et un IEC. Pour les patients qui ont un antécédent d'IDM, un bêtabloquant est ajouté aux 3 autres médicaments. En plus de ce traitement, il est

généralement prescrit au patient des médicaments réduisant les symptômes : bêtabloquant et/ou inhibiteur calcique et/ou dérivé nitré.

Pour chaque médicament, nous avons calculé son coût en tenant compte de la Dose Définie Journalière de 2011 (notée DDJ) qui est une unité créée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux, qui est censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale d'un principe actif. Le prix unitaire de 2011 est issu du Vidal[®] pour les princeps et les génériques. Le coût annuel d'un médicament est obtenu en multipliant le prix unitaire de la DDJ par 360. Le tableau V présente le coût annuel en France pour chaque principe actif. **Le coût annuel par patient pour l'assurance maladie de l'association améliorant le pronostic de la maladie, c'est-à-dire acide acétylsalicylique, statine et IEC est compris entre 346 et 719 €, le reste à charge étant déduit. Si le patient a un antécédent d'IDM, il faut ajouter le coût annuel d'un traitement par bêtabloquant qui est compris entre 48 et 218 €. Le coût total annuel pour l'Assurance Maladie du traitement améliorant le pronostic est alors compris entre 394 et 937 €.**

Tableau V : Coûts annuels des principaux médicaments prescrits à visée pronostique ou symptomatique dans l'angor stable

| Classe thérapeutique | DDJ | Prix unitaire (2011 - €) | Coût annuel avec le reste à charge (2011 - €) | Coût annuel sans le reste à charge (2011 - €) |
|--------------------------------|--------|---|---|---|
| Acide acétylsalicylique | | | | |
| 75 mg | 75 mg | 0,093 | 34 | 29 |
| 160 mg | 160 mg | 0,093 | 34 | 29 |
| Statine | | | | |
| Pravastatine | 30 mg | Princeps : cpmé de 20 mg à 0,69 cpmé de 10 mg à 0,35 | 375 | 363 |
| | | Générique : cpmé de 20 mg à 0,44 cpmé de 10 mg à 0,23 | 241 | 229 |
| Simvastatine | 30 mg | Princeps : cpmé à 20 mg à 0,73 Pas de cpmé à 10 mg | 394 | 385 |
| | | Générique : cpmé à 20 mg à 0,48 cpmé à 10 mg à 0,21 | 248 | 236 |
| Fluvastatine | 60 mg | Princeps : cpmé à 40 mg à 0,34 cpmé à 20 mg à 0,31 | 234 | 222 |
| | | Générique : cpmé à 40 mg à 0,34 cpmé à 20 mg à 0,31 | 234 | 222 |
| Atorvastatine | 20 mg | Princeps : cpmé à 20 mg à 1,21 pas de générique | 436 | 430 |
| Rosuvastatine | 10 mg | Princeps : cpmé à 10 mg à 1,20 pas de générique | 432 | 426 |

| Classe thérapeutique | DDJ | Prix unitaire (2011 - €) | Coût annuel avec le reste à charge (2011 - €) | Coût annuel sans le reste à charge (2011 - €) |
|----------------------|--------|---|---|---|
| IEC | | | | |
| Captopril | 50 mg | Princeps : cpmé à 50 mg à 0,46 | 166 | 160 |
| | | Générique : cpmé à 50 mg à 0,33 | 119 | 113 |
| Enalapril | 10 mg | Princeps : cpmé à 5 mg à 0,36 | 259 | 247 |
| | | Générique : cpmé à 5 mg à 0,36 | 259 | 247 |
| Lisinopril | 10 mg | Princeps : cpmé à 5 mg à 0,32 | 230 | 218 |
| | | Générique : cpmé à 5 mg à 0,32 | 230 | 218 |
| Périndopril | 4 mg | Princeps : cpmé à 4 mg à 0,74 | 266 | 260 |
| | | Générique : cpmé à 4 mg à 0,52 | 187 | 181 |
| Ramipril | 2,5 mg | Princeps : cpmé à 2,5 mg à 0,49 | 176 | 170 |
| | | Générique : cpmé à 2,5 mg à 0,32 | 115 | 109 |
| Trandolapril | 2 mg | Princeps : cpmé à 2 mg à 0,28 | 101 | 95 |
| | | Générique : cpmé à 2 mg à 0,28 | 101 | 95 |
| Quinapril | 15 mg | Princeps : cpmé à 5 mg à 0,20 | 216 | 198 |
| | | Générique : cpmé à 10 mg à 0,2 cpmé à 5 mg à 0,15 | 126 | 114 |

| Classe thérapeutique | DDJ | Prix unitaire (2011 - €) | Coût annuel avec le reste à charge (2011 - €) | Coût annuel sans le reste à charge (2011 - €) |
|----------------------|---------|---|---|---|
| Bêtabloquant | | | | |
| Aténolol | 75 mg | Princeps : cpmé à 50 mg : 0,22 | 119 | 110 |
| | | Générique : cpmé à 50 mg : 0,13 | 68 | 61 |
| Acébutolol | 400 mg | Princeps : cpmé à 400 mg : 0,37 | 133 | 127 |
| | | Générique : cpmé à 400 mg : 0,31 | 112 | 106 |
| Métoprolol | 150 mg | Princeps : cpmé à 100 mg : 0,14 | 76 | 67 |
| | | Générique : cpmé à 100 mg : 0,10 | 54 | 45 |
| Bisoprolol | 10 mg | Princeps : cpmé à 10 mg : 0,21 | 76 | 70 |
| | | Générique : cpmé à 10 mg : 0,21 | 76 | 70 |
| Carvédilol | 37,5 mg | Princeps : cpmé à 25 mg : 0,32 cpmé à 12,5 mg : 0,32 | 230 | 218 |
| | | Générique : cpmé à 25 mg : 0,32 cpmé à 12,5 mg : 0,32 | 230 | 218 |
| Propranolol | 160 mg | Princeps : cpmé à 160 mg : 0,27 | 97 | 91 |
| | | Générique : cpmé à 160 mg : 0,27 | 97 | 91 |
| Céliprolol | 200 mg | Princeps : cpmé à 200 mg : 0,36 | 130 | 124 |
| | | Générique : cpmé à 10 mg : 0,30 | 108 | 102 |

| Classe thérapeutique | DDJ | Prix unitaire (2011 - €) | Coût annuel avec le reste à charge (2011 - €) | Coût annuel sans le reste à charge (2011 - €) |
|----------------------------|--------|--|---|---|
| Inhibiteur calcique | | | | |
| Diltiazem | 240 mg | Princeps : cpmé à 120 mg : 0,43 | 310 | 298 |
| | | Générique : cpmé à 120 mg : 0,26 | 187 | 175 |
| Vérapamil | 240 mg | Princeps : cpmé à 120 mg : 0,15 | 108 | 96 |
| | | Générique : cpmé à 120 mg : 0,15 | 108 | 96 |
| Amlodipine | 5 mg | Princeps : gél à 5 mg : 0,46 | 166 | 160 |
| | | Générique : cpmé à 5 mg : 0,29 | 105 | 99 |
| Féلودipine | 5 mg | Princeps : gél à 5 mg : 0,35 | 126 | 120 |
| | | Générique : cpmé à 5 mg : 0,24 | 87 | 81 |
| Nifédipine | 30 mg | Princeps : gél à 30 mg : 0,38 Générique : cpmé à 30 mg : 0,38 | | |

cpmé : comprimé ; géل : gélule

3.2.2. Coûts de l'angioplastie

Le coût d'une angioplastie en France a été calculé à partir des GHM. Les GHM retenus sont ceux correspondant à un patient angoreux stable bénéficiant d'une angioplastie :

- GHM 05K061, intitulé « Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 1 » ;
- GHM 05K062, intitulé « Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2 » ;
- GHM 05K063, intitulé « Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 3 » ;
- GHM 05K064, intitulé « Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 4 » ;
- GHM 05K06T, intitulé « Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, très courte durée ».

La notion de sévérité est liée aux pathologies associées du patient et renvoie aux niveaux de 1 à 4 ; le niveau 4 étant le plus sévère. L'angioplastie avec pose de stent dite de très courte durée correspond à un séjour de 1 jour maximum. A chaque GHM correspond un Groupe Homogène de Séjour (noté GHS) et un tarif qui est le coût de prise en charge du séjour assuré par l'Assurance Maladie, auquel le reste à charge doit être soustrait c'est-à-dire 18 € par jour d'hospitalisation. Les coûts de 2011 ont été mis à jour le 1^{er} mars par arrêté ministériel ⁸⁷. Nous avons calculé un coût moyen d'une angioplastie en multipliant le nombre de patients dans chaque GHM par le tarif du GHS après déduction de reste à charge lié à la durée d'hospitalisation, puis en divisant par le nombre total des patients des 5 GHM. Grâce à l'ATIH la durée moyenne de chaque séjour est disponible et nous pouvons ainsi connaître le reste à charge à déduire. **Le coût moyen en 2011 d'une angioplastie pour l'Assurance Maladie après déduction du reste à charge était ainsi de 2 949 €.** Tableau VI.

Tableau VI : Nombre de patients pour les GHM « endoprothèse vasculaire sans IDM » et tarif des GHS associés en 2011

| GHM | Nombre de patients | Tarif du GHS (€) | Reste à charge lié à la durée moyenne du séjour € (nombre de jours correspondant) |
|--------|--------------------|------------------|---|
| 05K061 | 80 633 | 2 544 | 54 (3 j) |
| 05K062 | 24 137 | 4 302 | 108 (6 j) |
| 05K063 | 3 683 | 7 394 | 216 (12 j) |
| 05K064 | 811 | 11 670 | 378 (21 j) |
| 05K06T | 13 166 | 1 785 | 0 (0,9 j) |

A ce coût du GHM, doit ensuite être ajouté le coût du stent. Dans le dispositif de la Tarification à l'Activité mis en place en 2004, les stents coronaires (actifs ou non) sont rémunérés en sus des tarifs de prestations hospitalières (c'est-à-dire hors paiement forfaitaire par GHS) dans les indications validées. Le taux de remboursement est de 100 % sous condition de respecter les engagements du Contrat de Bon Usage signé entre l'Agence Régionale de Santé, la CNAM et l'établissement de santé. Le tarif de remboursement est celui inscrit sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (noté LPPR). En 2007, les stents actifs représentaient 42 % des stents coronariens implantés, mais 67 % du coût total des stents coronariens, pour un montant de 106 millions d'euros. La différence de coût entre le prix unitaire d'un stent actif et d'un stent nu d'une part, et le bénéfice clinique des stents actifs limités à des patients à haut risque de resténose d'autre part, ont conduit la Société Française de Cardiologie et la Haute Autorité de Santé à publier en 2009 des recommandations sur l'utilisation et le remboursement des stents actifs ⁸⁸. **En 2011, les stents actifs inscrits sur la LPPR ont des tarifs environ 2 fois plus élevés que les autres endoprothèses coronaires. Le tarif LPPR des stents actifs est compris entre 1 100 € et 1 220 € (codes LPPR: 3103976 et 3166310), alors que le tarif des stents nus est de 550 € à 850 € (codes LPPR: 3142930 et 3180468) ⁸⁹.** Pour les stents nus, la prise en charge est assurée, dans la limite d'une unité par lésion et d'un maximum de deux unités par artère, dans les indications suivantes :

- sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires, quel qu'en soit le diamètre ;
- sténoses longues (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm ;
- sténoses de greffons veineux ;

- occlusions coronaires totales ;
- accidents aigus de l'angioplastie: dissections, occlusions. Dans le cas de dissection occlusive aiguë d'une artère, trois unités au maximum, par artère, peuvent être prises en charge.

Pour tous les stents actifs, la prise en charge est assurée dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Elle est également assurée, après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX), pour le traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé. Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge, au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. Les stents actifs sont également pris en charge à 100 % pour les indications suivantes et résumées dans la figure 8 d'après Puymirat *et al*⁹⁰. Selon les données de l'Observatoire National des Actes de Cathétérisme Cardiaque Diagnostiques et Interventionnels (ONACI) publiées en 2013 et détaillant l'activité française d'angioplastie sur la période 2004-2008 de près de 50 % des centres français faisant de l'angioplastie, le nombre moyen de stent implanté par patient était de 1,6 unité⁹¹. **Par conséquent le coût moyen par patient lié au stent était compris entre 880 € et 1 952 €** Par ailleurs sur cette même période, 45 % des stents implantés étaient des stents actifs.

Enfin, il faut ajouter le coût de la prescription du clopidogrel, antiagrégant plaquettaire indispensable lors de l'implantation de tout stent. En pratique, la durée de la prescription d'antiagrégants plaquettaire est de 1 à 3 mois après l'implantation d'un stent nu et de 12 mois minimum pour un stent actif. **Le coût du traitement par clopidogrel pour l'Assurance Maladie, après déduction du reste à charge lié à la franchise médicale de 0,5 € par boîte de médicament, est de 30 € à 49 € pour un mois de traitement et de 354 € à 582 € pour 12 mois de traitement.**

Au total, le coût global de l'angioplastie pour l'Assurance Maladie comprend le coût du GHS, le coût du stent et le coût de la bithérapie d'antiagrégants plaquettaire (aspirine et

clopidogrel). Ce coût moyen, après déduction du reste à charge, est compris entre 3 859 € et 5 483 € par patient.

Figure 8 : Liste des indications prises en charge à 100 % pour les stents actifs selon les caractéristiques du patient, de la lésion et du nombre de stent.

| Indications | Diabétique | Non diabétique |
|---|------------|--------------------------|
| Liées au patient | | |
| FE altérée (< 30 %) | Non | Non |
| IDM < 48 h | Non | Non |
| Liées à la lésion traitée | | |
| IVA proximale | Oui | Oui |
| Longueur > 15 mm | Oui | Oui |
| Diamètre < 3 mm | Oui | Oui |
| Resténose intrastent (non actif) | Oui | Oui |
| Occlusions coronaires chroniques | Oui | Oui |
| IVA (autre que IVA prox), CD, Cx avec lésion longueur > 15 mm et/ou diamètre < 3 mm | Oui | Non |
| Diamètre entre 3 et 3,5 mm | Oui | Non |
| Diamètre > 3,5 | Non | Non |
| Tronc commun | Non | Non |
| Pontage | Non | Non |
| Bifurcation | Non | Non |
| Nombre de stents | | |
| 1 stent par artère | | |
| 1 supplémentaire par artère si dissection | Oui | Oui si lésions acceptées |
| 3 stents max par patients | | |

3.2.3. Coûts du pontage aortocoronaire

Huit GHM usuellement utilisés pour le codage des patients souffrant d'angor stable revascularisé de manière chirurgicale sont présentés dans le tableau VII avec leurs GHS. Les 4 GHM sont :

- 05C041, intitulé « pontage aortocoronaire avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 1 » ;
- 05C042, intitulé « pontage aortocoronaire avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 2 » ;

- 05C043, intitulé « pontage aortocoronarien avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 3 » ;
- 05C044, intitulé « pontage aortocoronarien avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 4 » ;
- 05C051, intitulé « pontage aortocoronarien sans cathétérisme cardiaque, niveau 1 » ;
- 05C052, intitulé « pontage aortocoronarien sans cathétérisme cardiaque, niveau 2 » ;
- 05C053, intitulé « pontage aortocoronarien sans cathétérisme cardiaque, niveau 3 » ;
- 05C054, intitulé « pontage aortocoronarien sans cathétérisme cardiaque, niveau 4 ».

Tableau VII : Nombre de patients pour les GHM « pontage aortocoronarien avec ou sans cathétérisme cardiaque » et tarif des GHS associés en 2011

| GHM | Nombre de patients | Tarif du GHS (€) | Reste à charge lié à la durée moyenne du séjour (en € et nombre de jours correspondant) |
|--------|--------------------|------------------|---|
| 05C041 | 662 | 12 162 | 234 (13 j) |
| 05C042 | 1 756 | 14 179 | 270 (15 j) |
| 05C043 | 981 | 17 321 | 360 (20 j) |
| 05C044 | 469 | 20 856 | 594 (33 j) |
| 05C051 | 2 494 | 10 291 | 180 (10 j) |
| 05C052 | 5 321 | 11 791 | 198 (11 j) |
| 05C053 | 2 021 | 13 246 | 252 (14 j) |
| 05C054 | 798 | 18 369 | 432 (24 j) |

Nous avons calculé le coût moyen pour l'Assurance Maladie d'un PAC en multipliant le nombre de patients par le tarif du GHS correspondant après déduction du reste à charge lié au forfait hospitalier, puis en faisant la somme et en divisant par le nombre total de patients. **Le coût moyen d'un PAC en 2009 était de 12 821 €.**

3.2.4. Données économiques publiées comparant les différents traitements

Les études scientifiques rapportant des données cliniques et économiques spécifiques de la population souffrant d'un angor stable sont peu nombreuses. Le critère clinique permettant de mesurer l'efficacité d'un traitement et utilisé par toutes les équipes médico-chirurgicales est un critère composite associant la mortalité, le taux d'IDM et le taux de revascularisations dites « hors protocole » (par angioplastie ou PAC). Ce critère de jugement

est commun à toutes les études. Le critère permettant l'évaluation économique est généralement un critère mesurant les coûts directs hospitaliers pendant la période de suivi des patients. Certaines études incluent aussi les coûts des visites médicales effectuées en ambulatoire et les coûts des médicaments. La comparaison des résultats économiques entre les études est limitée par :

- la méthode de calcul des coûts (coûts unitaires issus d'un seul hôpital ou issus de tous les hôpitaux participant à l'étude ou issus d'une moyenne nationale),
- l'unité monétaire choisie qui est habituellement la monnaie du pays où est effectuée l'étude clinique,
- l'année où le calcul a été réalisé et l'horizon temporel retenu, c'est-à-dire la durée de suivi des patients.

Nous présentons dans les tableaux suivants les données économiques issues d'études cliniques randomisées ayant inclus des patients souffrant d'angor stable, c'est-à-dire stable, instable ou ayant eu un IDM datant de plus de 24 heures avant la randomisation. Les études reposant sur des modèles construits à partir de données cliniques n'ont pas été retenues.

Une seule étude **compare les coûts d'un traitement médicamenteux à ceux d'un traitement par PAC**. Ces résultats sont présentés dans le tableau VIII. Il s'agit de l'étude MASS II ⁹². Cette étude montre un surcoût du traitement par PAC après un suivi de un an ; surcoût moyen de 9 509 US \$ de 1998. Aucune donnée sur le moyen terme n'est disponible

Les résultats **des études comparant les coûts du traitement médicamenteux versus les coûts du traitement par l'angioplastie avec ou sans stent** sont présentés dans le tableau IX. Les résultats sont relativement homogènes. En effet, dans les 6 études le traitement par angioplastie est associé à un surcoût *versus* le traitement médicamenteux. Ce surcoût est observé à un an et est maintenu à 3 ans. En revanche, l'importance du surcoût lié au traitement par angioplastie varie entre les études et est d'autant plus important pour les études où l'angioplastie est réalisée avec stent. Dans les 2 études les plus récentes, OAT ⁹³ et COURAGE ⁹, le surcoût moyen par patient après un suivi de un an est respectivement de + 7 089 US \$ de 2005 et + 11 527 US \$ de 2004. Dans COURAGE ⁹, le surcoût reste à 2 et 3 ans de l'ordre de 11 000 US \$ de 2004 par patient.

Les résultats des **études comparant les coûts de traitement par PAC versus angioplastie sans stent** (ballon seul) sont présentés dans le tableau X. Ces résultats montrent un surcoût du PAC lors de l'hospitalisation initiale pour toutes les études, c'est-à-dire ERACI ^{94,95}, EAST ^{96,97}, BARI ^{8,98} et RITA 1 ^{99,100}. En revanche, les données varient à moyen et long

terme. Selon les résultats de l'étude BARI, le surcoût moyen par patient du PAC se maintient dans le temps après un suivi des patients à 5 ans et à 12 ans. Il est respectivement de 2 664 US \$ à 5 ans et de 2 250 US \$ à 12 ans (en US \$ de 1955). Selon les résultats de RITA 1, après un suivi de 2 ans et de 5 ans des patients, le surcoût moyen par patient du traitement par PAC a tendance à diminuer avec le temps. En effet, à 5 ans le surcoût moyen du PAC n'est plus que de 426 US \$ par patient (en US \$ de 1997). Enfin, selon les résultats de l'étude EAST, le surcoût moyen par patient observé lors de l'hospitalisation initiale avec le traitement par PAC disparaît. En effet, après un suivi des patients à 3 et 8 ans, l'angioplastie se révèle devenir un traitement plus coûteux que le PAC. Le surcoût moyen par patient lié au traitement par angioplastie est de 3 393 US\$ à 3 ans et 4 958 US \$ à 8 ans (en US \$ de 1997).

La comparaison des coûts entre le PAC et l'angioplastie avec stent nu ou actif montre un surcoût du traitement chirurgical par PAC lors de l'hospitalisation initiale ; résultats présentés dans le tableau XI. Après un an de suivi, ce surcoût du traitement par PAC par rapport à l'angioplastie avec stent tend à diminuer dans les études ARTS ^{67,71}, SoS ⁵ et SYNTAX ¹⁰¹. De plus dans ARTS ^{67,71}, seule étude rapportant des données à moyen terme, il ressort que le surcoût lié au traitement par PAC existe toujours après 3 ans de suivi mais il se réduit passant de 4 212 US \$ de 1998 lors de l'hospitalisation initiale, à 2 973 \$ ou 2 779 € à un an et à 1 798 € à 3 ans.

.La comparaison des coûts rapportés dans les études où les patients étaient traités par **angioplastie avec stent nu versus angioplastie sans stent ou avec stent actif** est présentée dans le tableau XII. Après un suivi de un an le traitement par angioplastie avec stent actif entraîne un surcoût modéré et principalement lié à la différence de prix unitaire entre les 2 types de stents. Seule l'étude ENDEAVOR II ⁷ rapporte des résultats avec un suivi des patients pendant 4 ans. Si pendant les 3 premières années le traitement par stent actif était plus onéreux que celui par stent nu (en moyenne 200 à 800 US \$ de 2008 par patient) ceci n'est plus vrai lors de la 4^{ème} année. En effet, après 4 ans de suivi c'est le traitement par angioplastie avec stent nu qui devient la plus coûteux, avec un surcoût moyen par patient de 294 US \$ de 2008.

3.3. Conclusion

Le traitement par PAC se révèle être le traitement le plus coûteux comparativement aux traitements par médicaments ou par angioplastie lors du suivi à court terme, c'est-à-dire à un an. En revanche, cette observation n'est plus vraie lors du suivi des patients à moyen ou long terme, c'est-à-dire entre 3 et 8 ans. En effet, le surcoût observé avec le traitement par PAC semble se réduire avec le temps lorsque le PAC est comparé à l'angioplastie au ballon (RITA 1 à 5 ans^{99,100}, EAST⁸⁷ à 8 ans) ou à l'angioplastie avec stent (ARTS⁶² à 3 ans). Ceci s'explique principalement par un taux plus élevé de revascularisations itératives pour les patients traités par angioplastie comparativement au traitement par PAC. Il s'agit du traitement d'une complication fréquente de l'angioplastie, la resténose, qui nécessite une nouvelle revascularisation et qui engendre donc des coûts supplémentaires. Notons que dans ces études les patients souffraient d'une atteinte pluritronculaire.

Par ailleurs, l'angioplastie se révèle être plus coûteuse que le traitement médicamenteux sur une période de 3 ans. Ceci s'explique d'une part par un coût initial de traitement plus important pour l'angioplastie et d'autre part par un recours plus fréquent aux revascularisations itératives pour les patients traités par angioplastie. Les patients de ces études étaient monotronculaire (ACME¹⁰², DECOPI¹⁰³ et RITA 2¹⁰⁴) ou pluritronculaires (COURAGE⁹).

Les études comparant les coûts de l'angioplastie avec stent actif *versus* stent nu manquent de recul. Seule l'étude ENDEAVOR II⁷ a suivi les patients pendant 4 ans. Cette étude montre que le surcoût initial lié au stent actif disparaît avec le temps ; l'angioplastie avec stent nu étant devenue la plus coûteuse après 4 ans de suivi.

Enfin nous disposons d'une seule étude, MASS II⁹², comparant le coût moyen d'un traitement par PAC à celui par médicaments et dont le suivi n'est que de un an. Le surcoût initial de la procédure chirurgicale est maintenu au bout de un an de suivi. Mais un suivi plus long des patients est indispensable pour conclure.

En conclusion, nous disposons de très peu de données économiques et encore moins avec un suivi de plus de 5 ans et ceci quelque soit le traitement à l'étude. Or, seul un suivi des patients sur une longue durée présente un intérêt pour pouvoir quantifier les coûts liés à l'évolution de la maladie ou aux complications du traitement initial comme la resténose post-angioplastie, en considérant comme critère de jugement la mortalité, le taux d'IDM et le taux de revascularisation « hors protocoles ». Enfin, à notre connaissance, il n'existe pour l'instant

aucune méta-analyse comparant les coûts des différents traitements disponibles et aucune étude évaluant les coûts à un an de différentes stratégies en fonction de leurs résultats cliniques selon le système de soins Français.

Tableau VIII : Données économiques publiées comparant le traitement médicamenteux *versus* la chirurgie par PAC

| Étude | Date | Nombre de vaisseaux | Coûts mesurés | Unité | Instantants où les coûts ont été mesurés | Coût moyen PAC | Coût moyen Méd | Δ coût PAC – coût Med |
|-------------------------------|-----------|---------------------|---|------------|--|----------------|----------------|-----------------------|
| PAC versus Médicaments | | | | | | | | |
| MASS II ⁹² | 1995-2000 | plusieurs | Coûts hospitaliers et coûts des médicaments | US \$ 1998 | à 1 an | 11 794 | 2 285 | + 9 509 \$ |

Tableau IX : Données économiques publiées comparant le traitement médicamenteux *versus* l'angioplastie avec ou sans stent

| Etude | Date | Nombre de vaisseaux | Coûts mesurés | Unité | Instants où les coûts ont été mesurés | Coût moyen angioplastie | Coût moyen Med | Δ coût angioplastie – coût Med |
|--|-----------|---------------------|--|-------------|--|--------------------------------------|----------------------------------|--|
| Angioplastie ballon seul versus Médicaments | | | | | | | | |
| ACME ¹⁰² | 1987-1990 | un | Coûts hospitaliers et coûts ambulatoires | AUS \$ 1994 | à 3 ans | 6 790 | 6 311 | + 479 AUS \$ |
| RITA 2 ¹⁰⁴ | 1992-1996 | Un ou plusieurs | Coûts hospitaliers et coûts ambulatoires | £ 1999 | à 3 ans | 6 299 | 3 613 | + 2 686 £ |
| Angioplastie stent nu versus Médicaments | | | | | | | | |
| MASS II ⁹² | 1995-2000 | plusieurs | Coûts hospitaliers et des médicaments | US \$ 1998 | à 1 an | 8 676 | 2 285 | + 6 391 \$ |
| OAT ⁹³ | 2000-2005 | Un ou plusieurs | Coûts hospitaliers et coûts ambulatoires | US \$ 2005 | à 1 an à 2 ans | 26 273 27 788 | 17 972 20 699 | + 8 301 \$ + 7 089 \$ |
| DECOPI ¹⁰³ | 1998-2001 | Un ou plusieurs | Coûts hospitaliers et coûts ambulatoires | € 2002 | à 3 ans | 13 484 | 10 809 | + 2 675 € |
| COURAGE ⁹ | 1999-2004 | Un ou plusieurs | Coûts hospitaliers et coûts ambulatoires | US \$ 2004 | Hospitalisation initiale à 1 an à 2 ans à 3 ans | 12 162 20 170 23 554 26 847 | 752 8 643 11 806 15 653 | + 11 410 \$ + 11 527 \$ + 11 748 \$ + 11 194 \$ |

Tableau X : Données économiques publiées comparant le PAC *versus* l'angioplastie sans stent (ballon seul)

| Etude | Date | Nombre de vaisseaux | Coûts mesurés | Unité | Instants où les coûts ont été mesurés | Coût moyen angioplastie | Coût moyen PAC | Δ coût angioplastie – coût PAC |
|---|-----------|---------------------|---|---------------------------|---|--|--|--|
| Angioplastie ballon seul <i>versus</i> PAC | | | | | | | | |
| ERACI ^{94,95} | 1988-1990 | plusieurs | Coûts hospitaliers | US \$ 1991 | Hospitalisation initiale à 1 an à 3 ans | 4 286 6 952 7 524 | 12 813 12 938 13 000 | - 8 527 \$ - 5 986 \$ - 5 476 \$ |
| EAST ^{96,97} | 1987-1990 | plusieurs | Coûts hospitaliers | US \$ 1997 | Hospitalisation initiale à 3 ans à 8 ans | 19 824 30 082 33 839 | 25 057 26 689 28 881 | - 5 233 \$ + 3 393 \$ + 4 958 \$ |
| BARI ^{8,98} | 1988-1995 | plusieurs | Coûts hospitaliers, et coûts ambulatoires | US \$ 1995 | Hospitalisation initiale à 4 ans à 5 ans à 12 ans | 21 113 51 566 56 225 120 750 | 32 347 53 549 58 889 123 000 | - 11 234 \$ - 1 983 \$ - 2 664 \$ - 2 250 \$ |
| RITA 1 ^{99,100} | 1993-1994 | plusieurs | Coûts hospitaliers et des médicaments | £ 1994 / US \$ 1997 | Hospitalisation initiale Hôpitaux londoniens Hôpitaux non londoniens à 2ans Hôpitaux londoniens Hôpitaux non londoniens à 5 ans | 3 753 £ 3 024 £ 6 916 £ 5 448 £ 8 842 \$ | 7 319 £ 5 722 £ 8 739 £ 6 498 £ 9 268 \$ | - 3 566 £ - 2 698 £ - 1 823 £ - 1 050 £ - 426 \$ |

Tableau XI : Données économiques publiées comparant la chirurgie par PAC *versus* l'angioplastie avec stent nu ou actif

| Etude | Date | Nombre de vaisseaux | Coûts mesurés | Unité | Instants où les coûts ont été mesurés | Coût moyen angioplastie | Coût moyen PAC | Δ coût angioplastie – coût PAC |
|---|-----------|---------------------|---|---------------------|---------------------------------------|-------------------------|------------------|--------------------------------|
| Angioplastie avec stent nu versus PAC | | | | | | | | |
| ARTS ^{67,71} | 1997-1998 | plusieurs | Coûts hospitaliers et coûts des médicaments | US \$ 1998 / € 1998 | Hospitalisation initiale | 6 441 \$ | 10 653 \$ | - 4 212 \$ |
| | | | | | à 1 an | 10 665 \$ | 13 638 \$ | - 2 973 \$ |
| | | | | | à 1 an | 11 117 € | 13 896 € | - 2 779 € |
| | | | | | à 3 ans | 14 302 € | 16 100 € | - 1 798 € |
| MASS II ⁹² | 1995-2000 | plusieurs | Coûts hospitaliers et coûts des médicaments | US \$ 1998 | à 1 an | 8 676 | 11 794 | - 3 118 \$ |
| SoS ⁵ | 1997-1999 | plusieurs | Coûts hospitaliers, et coûts ambulatoires | £ 2000 | Hospitalisation initiale | 3 884 | 7 321 | - 3 437 £ |
| | | | | | à 1 an | 6 296 | 8 905 | - 2 609 £ |
| Reeves ¹⁰⁵ | 1999-2001 | un | Coûts hospitaliers, et coûts ambulatoires | £ 2001 | Hospitalisation initiale | 2 040 | 3 763 | - 1 723 £ |
| | | | | | à 1 an | 2 882 | 4 794 | - 1 912 £ |
| Angioplastie avec stent actif versus PAC | | | | | | | | |
| SYNTAX ¹⁰¹ | 2005-2007 | plusieurs | Coûts hospitaliers, et coûts ambulatoires | US \$ 2007 | Hospitalisation initiale à 1 an | 27 560 35 991 | 33 254 39 581 | - 5 694 \$ - 3 590 \$ |

Tableau XII : Données économiques publiées comparant différentes techniques d'angioplastie

| Etude | Date | Nombre de vaisseaux | Coûts mesurés | Unité | Instants où les coûts ont été mesurés | Coût moyen angioplastie 1 | Coût moyen angioplastie 2 | Δ coût angioplastie 1 – angioplastie 2 |
|--|-----------|---------------------|------------------------------------|------------|--|--|---|--|
| Angioplastie ballon seul versus stent nu | | | | | | | | |
| STRESS ¹⁰⁶ | 1991-1993 | un | Coûts hospitaliers | US \$ 1994 | Hospitalisation initiale à 1 an | Ballon seul 7 505 10 865 | Stent nu 9 738 11 656 | - 2 233 \$ - 791 \$ |
| BENESTENT 2 [†] ¹⁰⁷ | 1995-1996 | un ou plusieurs | Coûts hospitaliers | Dfl * | Hospitalisation initiale à 1 an | Ballon seul 6 645 16 727 | Stent actif 9 055 18 812 | - 2 410 Dfl - 2 085 Dfl |
| Angioplastie avec stent nu versus stent actif | | | | | | | | |
| SIRIUS ⁶ | 2001 | un | Coûts hospitaliers et ambulatoires | US \$ 2002 | Hospitalisation initiale à 1 an | Stent nu 8 464 16 504 | Stent actif 11 345 16 813 | - 2 881 \$ - 309 \$ |
| TAXUS IV ¹⁰⁸ | 2002 | un | Coûts hospitaliers et ambulatoires | US \$ 2004 | Hospitalisation initiale à 1 an | Stent nu 9 067 14 011 | Stent actif 11 096 14 583 | - 2 029 \$ - 572 \$ |
| RAVEL ¹⁰⁹ | 2000-2001 | un | Coûts hospitaliers et ambulatoires | € 2001 | Hospitalisation initiale à 1 an | Stent nu 4 588 9 915 | Stent actif 5 872 9 969 | - 1 284 € - 54 € |
| ENDEAVOR II ⁷ | 2003-2004 | un | Coûts hospitaliers et ambulatoires | US \$ 2008 | à 1 an à 2 ans à 3ans à 4 ans | Stent nu 16 641 18 611 20 348 22 167 | Stent actif 17 422 19 131 20 536 21 873 | - 781 \$ - 520 \$ - 188 \$ + 294 \$ |

* : Dutch guilders (monnaie utilisée aux Pays Bas)

† : le stent à élution d'héparine est considéré comme un stent nu

4. PROBLEMATIQUE DE LA RECHERCHE

De nombreux traitements sont disponibles pour traiter l'angor stable : les médicaments, l'angioplastie sans stent, l'angioplastie avec stent nu, l'angioplastie avec stent actif et le PAC. Actuellement les données cliniques publiées comparant ces traitements ne convergent pas toutes vers les mêmes conclusions. Les divergences sont nombreuses et peuvent s'expliquer principalement par :

- le manque d'études comparant directement les traitements disponibles. Généralement les études comparent 2 traitements et le lecteur de ces études s'interroge toujours sur l'intérêt qu'aurait pu avoir un traitement non étudié dans l'étude en question ;
- le manque d'études avec un suivi de plus de 5 ans alors que l'angor stable est une maladie chronique ;
- la variabilité des patients inclus dans les études en fonction de nombre d'artères coronaires sténosées, de la localisation des sténoses, des traitements antérieurs reçus par les patients, de la FEVG ;
- la difficulté des comparaisons due à l'évolution rapide des traitements.

Il en est de même pour les études qui présentent des données économiques. En effet, les résultats de ces études n'ont pas clarifiés la situation car ils sont :

- rarement comparables de part l'hétérogénéité des devises utilisées et des années où les études ont été menées ;
- parfois divergents ;
- très souvent obtenus après un suivi à court terme des patients qui pourtant souffrent d'une maladie chronique.

Notre travail de recherche a consisté à mettre en place une méthodologie scientifique permettant d'effectuer des comparaisons directes et indirectes des données médico-économiques publiées dans la prise en charge de l'angor stable. En effet, il existe de nombreuses études cliniques publiées comparant à chaque fois un traitement A à un traitement B. Les techniques de comparaison indirecte ont pour objectif d'estimer l'effet d'un traitement A par rapport à un traitement B à partir des résultats des essais de A et de B *versus* un même contrôle (c'est à dire des essais de A *versus* C et de B *versus* C). Pour effectuer cette comparaison indirecte, il a fallu au préalable, standardiser les coûts afin de les rendre comparables.

Dans une deuxième partie, nous avons déterminé, par modélisation, le coût moyen direct de prise en charge d'un patient angoreux stable en fonction de la stratégie thérapeutique effectuée : médicaments, angioplastie avec stent nu, angioplastie avec stent actif ou PAC. Ce coût moyen par patient tient compte de coûts hospitaliers mais aussi des coûts ambulatoires, tout en distinguant les situations de succès et d'échec thérapeutique après un an de suivi.

Dans une troisième partie, nous avons construit différents arbres événementiels correspondant à des successions possibles de différents traitements afin de mimer la pratique courante du clinicien. Ce travail de modélisation envisage la réalisation d'un second traitement si les résultats cliniques obtenus avec le premier ne sont pas satisfaisants. A chaque décision thérapeutique, un coût de traitement et une probabilité de succès ont été associés en se basant sur une analyse de la littérature et, en l'absence de données publiées, sur des avis de cardiologues experts. La perspective de ce travail est une analyse coût-efficacité des stratégies thérapeutiques avec un horizon temporel de 2 ans.

PARTIE 2 : LES TRAVAUX DE RECHERCHE

1. META-ANALYSE APPLIQUEE A L'EVALUATION CLINIQUE ET ECONOMIQUE DES TRAITEMENTS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE CORONAIRE STABLE

L'angioplastie, le pontage aortocoronaire et le traitement par médicaments seuls, sont 3 traitements de la maladie coronaire stable dont les résultats cliniques à moyen terme (1 à 5 ans), sur la mortalité et le taux d'IDM, paraissent comparables au regard des études et méta-analyses publiées^{1-3,65}. C'est pourquoi, de nombreuses études de type coût-efficacité sont publiées afin de mettre en évidence un ratio coût-efficacité favorable pour l'une de ces thérapeutiques⁴⁻⁹. Face à ce constat, nous avons effectué une méta-analyse des données cliniques et économiques issues des études évaluant l'angioplastie, le pontage aortocoronaire et le traitement médicamenteux dans la prise en charge de la maladie coronaire stable.

Les données publiées sont issues d'études effectuant des comparaisons directes de manière quasi-exclusive (traitement A *versus* traitement B et traitement B *versus* traitement C...). Par conséquent, actuellement nous ne savons pas si les coûts des différents traitements de l'angor stable sont comparables entre eux ou non. La réalisation d'une méta-analyse en réseau nous a permis de proposer une réponse à cette question.

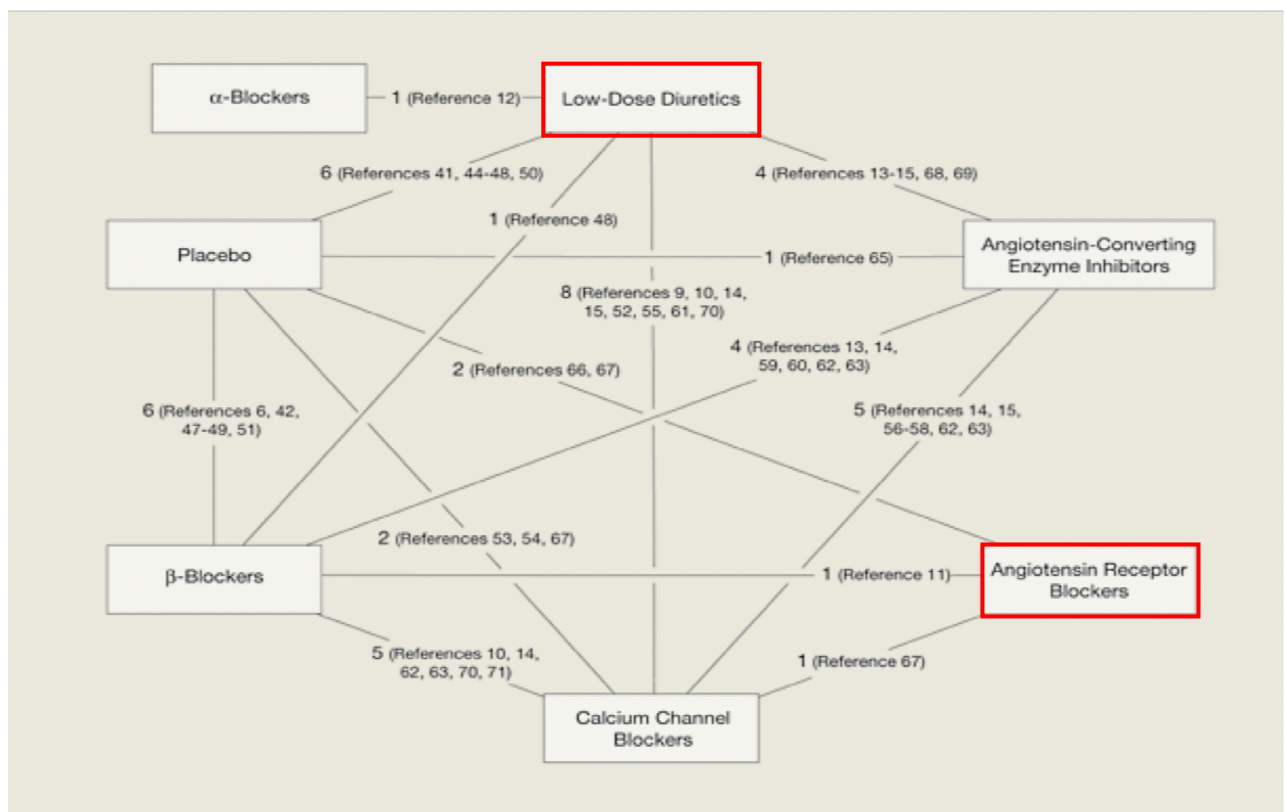
1.1. Principe de la méta-analyse

La méta-analyse en réseau permet d'effectuer des comparaisons directes et indirectes. C'est une approche qui permet de représenter l'ensemble de l'information apportée par les études cliniques sous la forme d'un réseau appelé également « *Network of evidence* »¹¹⁰. Dans ce réseau, les sommets représentent les traitements. Les flèches reliant les sommets représentent les comparaisons disponibles issues des essais comparant les traitements situés de part et d'autre de la flèche. La figure 9 donne un exemple d'un tel réseau issu de la méta-analyse de Psaty *et al.* dont l'objectif était de comparer les anti-hypertenseurs prescrits en première intention¹¹¹. Dans ce réseau, aucun essai ne compare directement les faibles doses

de diurétiques aux inhibiteurs de l'angiotensine, alors que cette comparaison avait un intérêt clinique.

Les méthodes d'estimation globale proposées pour effectuer l'analyse statistique des réseaux sont des méthodes Bayésiennes ou des modèles linéaires mixtes. Les résultats sont représentés sous forme de graphiques classiques de méta-analyse. La hiérarchie est établie de manière quantitative à partir de l'estimation des tailles d'effet ¹¹². La comparaison indirecte réalisée par Psaty *et al.* a permis de conclure à l'absence de différence significative sur la mortalité entre le traitement par faible dose de diurétique et le traitement par inhibiteur de l'angiotensine.

Figure 9 : Réseau de la méta-analyse de Psaty et al. sur les anti-hypertenseurs.



1.2. Objectif

L'objectif de mon travail a été de comparer les données cliniques et économiques publiées concernant les traitements de la maladie coronaire stable, en utilisant une méthode permettant des comparaisons directes et indirectes. J'ai choisi de réaliser cette analyse en tenant compte de la durée de suivi des patients.

En effet, comme nous l'avons vu dans la première partie, les résultats publiés diffèrent dans certaines études avec la durée de suivi des patients.

1.3. Matériel et Méthode

1.3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion des études

Nous avons sélectionné les essais cliniques randomisés contrôlés (*randomized controlled trial*, noté RCT):

- incluant des patients adultes, souffrant d'un angor stable ou instable ou d'une ischémie silencieuse et, ayant une ou plusieurs lésions de novo.
- étudiant au moins 2 des 5 traitements habituellement proposés à un patient souffrant d'une maladie coronaire stable : les médicaments, l'angioplastie sans stent, l'angioplastie avec stent nu, l'angioplastie avec stent actif et la chirurgie par pontage aortocoronaire avec circulation extra-corporelle. Pour chaque approche thérapeutique seules les techniques conventionnelles et unanimement reconnues étaient étudiées.
- rapportant des données cliniques et des données économiques. Les données cliniques étaient la mortalité et le taux d'IDM. Les données économiques étaient les coûts directs liés au traitement étudié et la prise en charge du patient pendant le suivi. Les coûts directs étaient les coûts hospitaliers (hospitalisation pour le traitement initial quand celui-ci n'était pas exclusivement médicamenteux et éventuelle(s) hospitalisation(s) successive(s) pendant le suivi), les coûts des médicaments prescrits en ambulatoire et les coûts liés au suivi ambulatoire (visites médicales, examens biologiques, examens radiologiques, etc.).
- et suivant les patients sur une durée comprise entre 1 et 5 ans. En effet, la différence concernant le coût initial des traitements étant connue, il était indispensable d'analyser les données sur le moyen terme.

Nous avons exclu les études où :

- les patients souffraient d'un syndrome coronaire aigu ou d'un IDM datant de moins de 24 heures. En effet, les stratégies thérapeutiques proposées à ces patients étaient différentes de celles relevant de la prise en charge de la maladie coronarienne « stable ».

- des techniques non conventionnelles étaient étudiées comme par exemple la revascularisation de toutes les artères sténosées responsables ou non d'ischémie dite « *complete revascularization* » ou la technique de pontage aortocoronaire sans circulation extracorporelle dite « à cœur battant ». De plus, pour des raisons méthodologiques, les études cliniques comparant le même traitement (exemple : un stent actif *versus* un autre stent actif) et, celles où un seul des 5 traitements conventionnels était comparé à un traitement non conventionnel (ex : pontage aortocoronaire avec CEC *versus* pontage aortocoronaire sans CEC) n'ont pas été retenues dans notre analyse.
- la méthodologie était de la modélisation.
- Seuls des résultats cliniques étaient publiés.

1.3.2. Stratégie de recherche

Les bases que nous avons interrogées pour effectuer notre recherche sont PubMed, Embase et Cochrane. La recherche a été effectuée sur la période du 01/01/1980 au 01/06/2012.

Les mots clés (ou MeSH) que nous avons utilisés pour effectuer la recherche dans PubMed sont « *coronary disease* », « *myocardial revascularization* » and « *cost and cost analysis* ». Nous avons sélectionnés les filtres suivants : « *clinical trial* » pour le type d'étude et « *english* » pour la langue. Nous avons utilisé les mêmes mots clés pour effectuer la recherche dans la librairie Cochrane.

Pour la recherche sur Embase, nous avons combiné 2 mots clés pour construire notre recherche : « *ischemic heart disease* » and « *cost* ». Nous avons limité cette recherche avec le filtre « *humans* ». Nous avons exclu de cette recherche sur Embase les données issues de PubMed ; PubMed ayant été interrogé à part.

De plus, nous avons étendu notre recherche aux sites internet des sociétés savantes de cardiologie : *American Heart Association*, *American College of Cardiology*, *British Cardiac Society* et *European Society of Cardiology*.

Enfin, nous avons parcouru les sommaires des revues de cardiologie (*Heart*, *European Heart Journal*, *American Journal of Cardiology*, *Circulation*, etc.) et les sites présentant les résultats des principaux congrès de cardiologie et/ou cardiologie interventionnelle, à savoir :

<http://www.theheart.org>

<http://www.cardiosource.org>

<http://www.pcronline.com>

<http://www.tctmd.com>

<http://www.clinicaltrialresults.org>

<http://www.crtonline.org>

En pratique, j'ai effectué cette interrogation des 3 bases de données. Ensuite, j'ai sélectionné les études en accord avec nos critères de recherche. Un deuxième chercheur a effectué en parallèle cette sélection. Les divergences entre les deux chercheurs ont été résolues par une discussion et un consensus a été trouvé.

1.3.3. Extraction des données et conversion des coûts

Pour chaque RCT sélectionné dans notre analyse, j'ai colligé des informations concernant :

- la **publication** ou la communication (nom du premier auteur, nom du journal ou du congrès et année de publication ou présentation) ;
- la **population étudiée** (âge moyen, proportion d'hommes, pourcentages d'antécédent de revascularisation, d'antécédent d'IDM, de sujets diabétiques, de patients pluritronculaires et de patients avec angor instable). Nous avons choisi de qualifier une étude comme incluant des patients pluritronculaires dès lors qu'ils étaient au moins 55 % à présenter cette caractéristique.
- le **traitement à l'étude** et le **nombre de patients** dans chaque groupe ;
- la **méthodologie** de l'étude : nature de l'insu (simple ou double) et durée de suivi des patients ;
- et les **résultats** : **données cliniques** (nombre de patient décédé toutes causes confondues et nombre d'IDM) et **données économiques** liées aux coûts directs (en devise utilisée et année de référence). Pour comparer les coûts publiés dans chaque étude, nous avons exprimé les résultats en une seule devise : le dollar américain de 2008, noté US \$ 2008. Cette devise a été choisie comme référence car c'est la monnaie qui a été utilisée dans la plus récente des études sélectionnées pour notre analyse, c'est-à-dire ENDEAVOR II ⁷.

Pour uniformiser les coûts de chaque étude, nous avons procédé de la façon suivante :

- **identification des coûts** dans chaque étude, c'est-à-dire valeur, devise et année (exemple : dans ACME les coûts sont exprimée en dollar australien de 1994).

- **application du taux d'inflation** du pays où les coûts ont été calculés entre l'année où le calcul a été effectué pour la publication et l'année 2008 qui est l'année de référence pour notre analyse. Les taux sont issus du site de Organisation de Coopération et de Développement Economiques (noté OCDE), sauf pour l'Argentine où le taux provient du site de la Banque mondiale. A titre d'exemple, pour l'étude ACME nous appliquons l'inflation du Royaume Uni entre 1994 et 2008, soit 29,5 % ¹¹³.
- **transformation en US \$ de 2008** en prenant les taux de conversion monétaires basés sur les Parités de Pouvoir d'Achat (noté PPA) du Produit Intérieur Brut ; taux disponibles sur les sites de l'OCDE et de la Banque Mondiale ¹¹⁴. La PPA est un taux de conversion monétaire qui permet d'exprimer dans une unité commune les pouvoirs d'achat des différentes monnaies. Ce taux exprime le rapport entre la quantité d'unités monétaires nécessaire dans des pays différents pour se procurer le même « panier » de biens et de services. Ce taux de conversion peut être différent du « taux de change ». En effet, le taux de change d'une monnaie par rapport à une autre reflète leurs valeurs réciproques sur les marchés financiers internationaux et non leurs valeurs intrinsèques pour un consommateur. Cette méthode est utilisée fréquemment dans le domaine de la santé pour effectuer des comparaisons entre les pays ¹¹⁵⁻¹¹⁷. A titre d'exemple, pour l'étude ACME, la PPA du Royaume Uni était en 2008 de 0,64.

1.3.4. Evaluation de la qualité méthodologique

La qualité des données cliniques a été évaluée grâce à la grille de la *Heart Collaborative Review Group* présentée dans la figure 10. Cette grille permet d'apprécier la qualité des études grâce à 4 items : la randomisation, l'allocation des traitements, l'existence de biais après allocation et l'insu (simple ou double ou inexistant) ^{118,119}. Les 3 premiers items sont cotés de A à C et le quatrième de A à D ; A étant la meilleure cotation.

La méthodologie économique de chaque étude a été évaluée selon la grille de Drummond ¹²⁰ présentée dans la figure 11. Cette grille est composée de 35 items étudiant le *design* de l'étude, la méthode de collecte des données et l'analyse et l'interprétation des résultats. Cette grille est largement utilisée ^{4,121-123}.

1.3.5. Analyse statistique

Nous avons effectué une méta-analyse en réseau afin de comparer les 5 traitements habituellement utilisés : médicaments *versus* angioplastie sans stent *versus* angioplastie avec

stent nu *versus* angioplastie avec stent actif *versus* pontage aortocoronaire, avec comme critère de jugement clinique la survie globale et l'incidence des IDM.

Dans un premier temps, nous avons utilisé des modèles bayésiens à effets aléatoires pour les comparaisons multiples de traitement, ce qui préserve totalement la comparaison des traitements randomisés de chaque essai. L'analyse statistique des données cliniques et économiques a été faite après un suivi des patients sur une durée de un an et de 3 ans, en raison du nombre relativement important d'études présentant des données à ces instants.

Dans un second temps, nous avons utilisé une extension de ce modèle afin de comparer les 5 traitements tout suivi confondu¹²⁴⁻¹²⁷. Nous avons utilisé un modèle de marche aléatoire basé sur les risques constants par morceaux pour tenir compte des différentes périodes de suivi¹²⁸. Dans un modèle de marche aléatoire, le risque au temps t dépend du risque au temps $t-1$. Le modèle comprend des effets aléatoires sur les essais, sur les périodes, sur l'interaction entre les essais et les périodes et sur les traitements.

La méta-analyse a été complétée par une analyse de sensibilité, afin de vérifier la robustesse des résultats. Cette analyse de sensibilité a été réalisée en sélectionnant les études qui, en plus des coûts liés à l'hospitalisation, rapportaient des données sur les coûts liés à la consommation de soins et/ou médicaments en ambulatoire pendant la période de suivi.

Les Hazard Ratio (HR) et les incidences cumulées ont été estimées à partir de la médiane de la distribution a posteriori. Les HR inférieurs à 1 indiquent un bénéfice du traitement. Tous les résultats sont donnés avec des intervalles de crédibilité à 95% (IC). Un résultat est considéré comme significatif lorsque l'intervalle de crédibilité du HR ne contient pas la valeur 1. Nous avons aussi calculé la probabilité que chaque traitement soit le meilleur.

Tous les résultats sont basés sur 130 000 simulations avec 30 000 *burn-in*, c'est-à-dire sans utilisation des 30 000 premières simulations. Dans toutes les analyses, le traitement par médicaments seuls a été considéré comme le traitement de référence.

En l'absence de différence significative concernant l'efficacité des traitements, les différences de coûts pondérés par le nombre de patients, sont testées par des analyses de variance (ANOVAs) à un an et à 3 ans. Toutes les analyses ont été effectuées avec WinBUGS version 1.4 et R version 2.12.

Figure 10 : Grille de la *Heart Collaborative Review Group* évaluant la méthodologie clinique

Adequacy of the randomisation process

A - Adequate sequence generation is reported (such as computer generated random numbers and random number tables, whilst inadequate approaches will include the use of alternation, case record numbers, birth dates or days of the week).

B - Did not specify one of the adequate reported methods in (A) but mentioned randomisation method.

C - Other methods of allocation that appear to be unbiased.

Adequacy of the allocation concealment process

A - Adequate measures to conceal allocations. We deemed concealment adequate where randomisation was centralised or pharmacy controlled, or where the following were used: serially numbered containers, on-site computer-based systems where assignment is unreadable until after allocation, other methods with robust methods to prevent fore knowledge of the allocation sequence to clinicians and patients.

B - Unclearly concealed trials, in which the authors either did not report an allocation concealment approach at all, or reported an approach that did not fall into one of the categories in (A).

C - Inadequately concealed trials, in which method of allocation was not concealed. Inadequate approaches included: use of alternation, case record numbers, days of the week, open random number lists and serially numbered envelopes even if opaque.

Potential for selection bias after allocation

A - Studies where an intention to treat analysis is possible and few exclusions (with adequate reporting of these exclusions).

B - Studies which reported exclusions as reported in (A), but exclusions were less than 10 %.

C - No reporting of exclusions; exclusions of 10 % or more or wide differences in exclusions between groups.

Adequacy of masking

A - Double (or triple) blind.

B - Single blind.

C - Non-blind.

D - Unclear.

Figure 11 : Grille de Drummond évaluant la méthodologie économique

| Referees' checklist (also to be used, implicitly, by authors) | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Item | Yes | No | Not clear | Not appropriate |
| Study design | | | | |
| (1) The research question is stated | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (2) The economic importance of the research question is stated | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (3) The viewpoint(s) of the analysis are clearly stated and justified | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (4) The rationale for choosing the alternative programmes or interventions compared is stated | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (5) The alternatives being compared are clearly described | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (6) The form of economic evaluation used is stated | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (7) The choice of form of economic evaluation is justified in relation to the questions addressed | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Data collection | | | | |
| (8) The source(s) of effectiveness estimates used are stated | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (9) Details of the design and results of effectiveness study are given (if based on a single study) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (10) Details of the method of synthesis or meta-analysis of estimates are given (if based on an overview of a number of effectiveness studies) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (11) The primary outcome measure(s) for the economic evaluation are clearly stated | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (12) Methods to value health states and other benefits are stated | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (13) Details of the subjects from whom valuations were obtained are given | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (14) Productivity changes (if included) are reported separately | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (15) The relevance of productivity changes to the study question is discussed | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (16) Quantities of resources are reported separately from their unit costs | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (17) Methods for the estimation of quantities and unit costs are described | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (18) Currency and price data are recorded | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (19) Details of currency of price adjustments for inflation or currency conversion are given | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (20) Details of any model used are given | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (21) The choice of model used and the key parameters on which it is based are justified | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Analysis and interpretation of results | | | | |
| (22) Time horizon of costs and benefits is stated | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (23) The discount rate(s) is stated | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (24) The choice of rate(s) is justified | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (25) An explanation is given if costs or benefits are not discounted | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (26) Details of statistical tests and confidence intervals are given for stochastic data | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (27) The approach to sensitivity analysis is given | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (28) The choice of variables for sensitivity analysis is justified | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (29) The ranges over which the variables are varied are stated | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (30) Relevant alternatives are compared | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (31) Incremental analysis is reported | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (32) Major outcomes are presented in a disaggregated as well as aggregated form | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (33) The answer to the study question is given | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (34) Conclusions follow from the data reported | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| (35) Conclusions are accompanied by the appropriate caveats | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

1.4. Résultats

1.4.1. Sélection des études

Suite à l'interrogation des 3 bases de données nous avons lu, moi-même (TC) et un relecteur (BS), les titres et les résumés des 189 études potentielles. La sélection des études est présentée dans la figure 12.

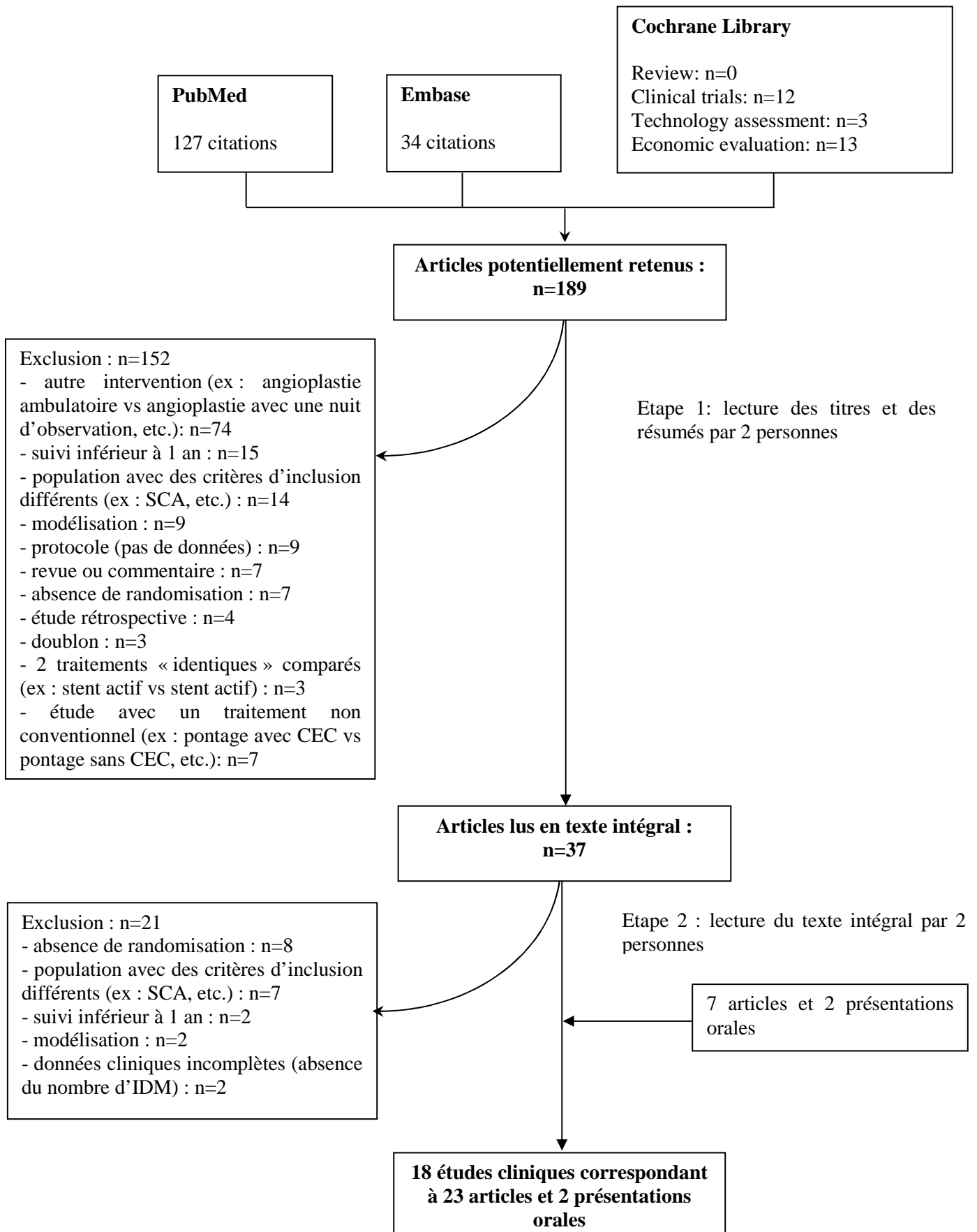
Après une première phase de lecture et de concertation, 152 références ont été exclues. Les principales raisons de cette exclusion étaient qu'il s'agissait d'études analysant une intervention autre que le traitement de la maladie coronaire stable (n=74), d'études dont le suivi des patients était inférieur à un an (n=15), d'études incluant des patients avec une maladie angineuse non stable ne correspondant pas à notre définition (n=14), d'études reposant sur des modèles économiques (n=9), etc. Les 37 références restantes ont été lues intégralement par les 2 chercheurs. Parmi elles, 21 ont été exclues pour les raisons suivantes : l'absence de randomisation (n=8), les patients ne correspondaient pas à la population que nous avons défini (n=7), les données cliniques étaient incomplètes avec une absence du nombre d'IDM (n=2), le suivi des patients était inférieur à un an (n=2) et les résultats étaient issus de modèles économiques (n=2).

La lecture de ces 16 articles et la recherche complémentaire sur les sites des revues de cardiologie, des congrès de cardiologie nous a conduit à inclure 7 articles et 2 présentations orales. Au total, nous avons inclus dans notre analyse 23 articles et 2 présentations faites lors de congrès. Ces références concernent 18 études cliniques randomisées contrôlées qui sont :

- ACME ¹⁰² (*The Veterans Affairs Cooperative Study: Angioplasty Compared to Medicine*),
- ARTS ^{67,71} (*Arterial Revascularization Therapy Study*),
- BARI SEQOL ^{8,129} (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Study of Economics and Quality of Life*),
- BENESTENT II ¹⁰⁷ (*Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease*)
- COURAGE ⁹ (*Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease*),
- DECOPI ¹⁰³ (*DEobstruction COronaire en Post-Infarctus*),
- EAST ⁹⁶ (*Emory Angioplasty Versus Surgery Trial*),

- ENDEAVOR II ^{7,130–132} (*Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 Eluting Driver Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions*),
- ERACI ^{94,95} (*Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease*),
- MASS II ⁹² (*The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II*),
- RAVEL ¹⁰⁹ (*Randomised study with the sirolimus eluting Bx Velocity balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions*),
- RITA 1 ^{99,100} (*Randomised Intervention Treatment of Angina*),
- RITA 2 ¹⁰⁴ (*The second Randomised Intervention Treatment of Angina*),
- SIRIUS ⁶ (*Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions*),
- SoS ⁵ (*the Stent or Surgery trial*),
- STRESS ¹⁰⁶ (*Stent Restenosis Study*),
- SYNTAX ¹⁰¹ (*Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*),
- TAXUS IV ¹⁰⁸ (*A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease*).

Figure 12 : Stratégie de recherche des études avec des données cliniques et économiques.



1.4.2. Description des études : patients et traitements

Le tableau XIII présente pour chaque étude retenue dans notre méta-analyse les traitements évalués, les principaux critères d'inclusion, les caractéristiques des patients inclus et la durée de suivi des patients.

Parmi les 18 études cliniques retenues, 9 d'entre elles concernent des patients présentant une atteinte pluritronculaire. Il s'agit de ARTS, BARI SEQOL, COURAGE, ERACI, EAST, RITA 1, MASS II, SoS et SYNTAX^{5,8,9,67,71,92,94-96,99-101,129}. Les 9 autres études ont inclus des patients avec une atteinte monotronculaire : ACME, BENESTENT II, DECOPI, ENDEAVOR II, RITA 2, RAVEL, SIRIUS, STRESS et TAXUS IV^{6,7,102-104,106-109,130-132}.

Pour 8 études le suivi des patients était de un an : BENESTENT II, MASS II, RAVEL, SIRIUS, SoS, STRESS, SYNTAX et TAXUS IV^{5,6,92,101,106-109}. Pour 5 études le suivi des patients était de 3 ans : ACME, COURAGE, DECOPI, EAST et RITA 2^{9,96,102-104}. Deux études cliniques ont suivi les patients pendant 1 et 3 ans : ARTS et ERACI^{67,71,94,95}. L'étude clinique ENDEAVOR II a suivi les patients pendant 1, 2, 3 et 4 ans^{7,130-132}. Les études BARI SEQOL et RITA 1 ont suivi les patients respectivement pendant 4 et 5 ans et, 2 et 5 ans^{8,99,100,129}.

Les figures 13 et 14 représentent pour chaque étude retenue, **les traitements étudiés en fonction du nombre d'artère sténosée**. La figure 15 présente l'ensemble des études retenues et ceci sans tenir compte du nombre de sténose. MASS II⁹² était la seule étude composée de 3 groupes permettant la comparaison du traitement par médicaments *versus* angioplastie avec stent nu *versus* pontage aortocoronaire. L'étude BENESTENT II¹⁰⁷ comparait une angioplastie avec un stent « actif » à élution d'héparine *versus* une angioplastie au ballon seul. Les stents qui sont dits « actifs » aujourd'hui, sont à élution de principe actif antiprolifératif. Nous avons fait le choix de considérer dans nos analyses le stent à élution d'héparine comme un stent nu.

Parmi les 18 études retenues dans l'analyse clinique, 16 d'entre elles sont utilisées dans l'analyse économique car rapportant des données économiques après un suivi des patients à un et/ou 3 ans. Les études BARI SEQOL et RITA ne sont pas retenues pour l'analyse économique.

Dans ces 16 études, les coûts hospitaliers sont toujours suivis, que ces coûts soient liés au traitement initial quand celui-ci est invasif ou, liés à la prise en charge des complications et des récidives angineuses.

Pour 5 études, les coûts liés aux hospitalisations, aux visites médicales ambulatoires et aux médicaments ambulatoires étaient mesurés. Il s'agissait des études ACME ¹⁰², COURAGE ⁹, RITA 2 ¹⁰⁴, SIRIUS ⁶ et SYNTAX ¹⁰¹. Pour 4 études, MASS II ⁹², RAVEL ¹⁰⁹, SoS ⁵ et TAXUS IV ¹⁰⁸, les coûts hospitaliers et les coûts liés aux médicaments ambulatoires étaient suivis. Pour une étude, les coûts hospitaliers et les coûts des visites médicales ambulatoires étaient comptabilisés : ARTS ^{67,71}. Dans l'étude DECOPI ¹⁰³, en plus des coûts hospitaliers, étaient suivis les coûts ambulatoires (l'origine des coûts ambulatoires n'étant pas précisée). Pour 5 études, BENESTENT II ¹⁰⁷, EAST ⁹⁶, ENDEAVOR II ^{7,130-132}, ERACI ^{94,95} et STRESS ¹⁰⁶, seuls les coûts hospitaliers étaient rapportés.

Tableau XIII : Description des études cliniques retenues pour la méta-analyse en réseau

| Etude | Inclusion | Critères d'inclusion | Insu | MONO ou PLURI | Nombre de centres | Nombre de patients | Age moyen (années) | Diabète (%) | Homme (%) | ATCD IDM (%) | ATCD revascularisa tion (%) | Suivi (année) | |
|--|--------------|----------------------|--|---------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------|--------------------|-----------------------------------|------------------|---|
| Médicaments <i>versus</i> Pontage aortocoronaire | | | | | | | | | | | | | |
| MASS II ⁹² | 1995 2000 | - | Angor stable (CCS II ou III) | ouvert | pluri | 1 | 611 | 60 | 14 | 85 | 22 | 0 | 1 |
| Médicaments <i>versus</i> Angioplastie sans stent (ballon seul) | | | | | | | | | | | | | |
| ACME ¹⁰² | 1987 1990 | - | Angor stable avec épreuve d'effort positive ou IDM dans les 3 mois | ouvert | mono | 8 | 200 | 62 | 18 | 100 | 30 | 0 | 3 |
| RITA 2 ¹⁰⁴ | 1992 1996 | - | Angor stable et instable | ouvert | mono | 20 | 1 018 | 58 | 9 | 82 | 47 | 0 | 3 |
| Médicaments <i>versus</i> Angioplastie avec stent nu | | | | | | | | | | | | | |
| MASS II ⁹² | 1995 2000 | - | Angor stable (CCS II ou III) | ouvert | pluri | 1 | 611 | 60 | 14 | 85 | 22 | 0 | 1 |
| DECOPI ¹⁰³ | 1998 2001 | - | Obstruction d'une artère liée à un IDM | ouvert | mono | 16 | 212 | 57 | 15 | 85 | 0 | NR | 3 |
| COURAGE ⁹ | 1999 2004 | - | Angor stable | ouvert | pluri | 50 | 2 287 | 62 | 33 | 85 | 38 | 25 | 3 |

| Etude | Inclusion | Critères d'inclusion | Insu | MONO ou PLURI | Nombre de centres | Nombre de patients | Age moyen (années) | Diabète (%) | Homme (%) | ATCD IDM (%) | ATCD revascularisa tion (%) | Suivi (année) |
|---|--------------|--|--------|---------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------|--------------------|-----------------------------------|------------------|
| Pontage aortocoronaire <i>versus</i> Angioplastie avec stent nu | | | | | | | | | | | | |
| MASS II ⁹² | 1995 2000 | - Angor stable (CCS II ou III) | ouvert | pluri | 1 | 611 | 60 | 14 | 85 | 22 | 0 | 1 |
| SoS ⁵ | 1996 1999 | - Angor symptomatique | ouvert | pluri | 53 | 988 | 61 | 14 | 79 | 45 | 0 | 1 |
| ARTS ^{67,71} | 1997 1998 | - Angor stable, instable ou ischémie silencieuse | ouvert | pluri | 67 | 1 205 | 61 | 17 | 76 | 43 | 0 | 1 et 3 |
| Pontage aortocoronaire <i>versus</i> Angioplastie avec stent actif | | | | | | | | | | | | |
| SYNTAX ₁₀₁ | 2005 2007 | - Angor stable, instable ou ischémie silencieuse | ouvert | pluri | 85 | 1 740 | 65 | 28 | 78 | 32 | 0 | 1 |

| Etude | Inclusion | Critères d'inclusion | Insu | MONO ou PLURI | Nombre de centres | Nombre de patients | Age moyen (années) | Diabète (%) | Homme (%) | ATCD IDM (%) | ATCD revascula risation (%) | Suivi (année) |
|---|----------------|---|--------|---------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------|-----------------|--------------------------------------|------------------|
| Pontage aortocoronaire <i>versus</i> Angioplastie sans stent (ballon seul) | | | | | | | | | | | | |
| ERACI ^{94,95} | 1988 1990 | - Angor stable ou instable ou ischémie silencieuse | ouvert | pluri | 1 | 127 | 57 | 11 | 85 | 50 | NR | 1 et 3 |
| EAST ⁹⁶ | 1987 1990 | - Angor stable ou instable | ouvert | pluri | 1 | 392 | 61 | 23 | 74 | 41 | 0 | 3 |
| BARI SEQOL ^{8,129} | 1988 1991 | - Angor sévère symptomatique ou signes d'ischémie myocardique | ouvert | pluri | 7 | 934 | 62 | 22 | 71 | 56 | 0 | 4 et 5 |
| RITA ^{99,100} | 1 1988 1991 | - Sténose des artères coronaires prouvée par coronarographie | ouvert | pluri | 16 | 1 011 | NR | NR | 81 | 43 | 0 | 2 et 5 |

| Etude | Inclusion | Critères d'inclusion | Insu | MONO ou PLURI | Nombre de centres | Nombre de patients | Age moyen (années) | Diabète (%) | Homme (%) | ATCD IDM (%) | ATCD revascularisa tion (%) | Suivi (année) |
|--|--------------|--|--------|---------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------|--------------------|-----------------------------------|------------------|
| Angioplastie avec stent nu versus Angioplastie avec stent actif | | | | | | | | | | | | |
| SIRIUS ⁶ | 2001 | Angor stable ou instable | Double | mono | 53 | 1 058 | 62 | 26 | 71 | 31 | NR | 1 |
| TAXUS IV ¹⁰⁸ | 2002 | Angor stable, instable ou ischémie silencieuse | Double | mono | 73 | 1 314 | 63 | 24 | 72 | 30 | NR | 1 |
| RAVEL ¹⁰⁹ | 2000 2001 | - Angor stable, instable ou ischémie silencieuse | Double | mono | 19 | 238 | 61 | 19 | 76 | 36 | NR | 1 |
| ENDEA-VOR II ^{7,130-132} | 2003 2004 | - Angor stable, instable ou ischémie silencieuse | Double | mono | 72 | 1 197 | 62 | 20 | 76 | 41 | 20 | 1, 2, 3 et 4 |
| Angioplastie avec stent nu versus Angioplastie sans stent (ballon seul) | | | | | | | | | | | | |
| STRESS ¹⁰⁶ | 1991 1993 | - Angor stable ou instable | ouvert | mono | 8 | 207 | 61 | 14 | 72 | 35 | 6 | 1 |
| BENESTENT II ¹⁰⁷ | 1995 1996 | - Angor stable, instable ou ischémie silencieuse | ouvert | mono | 50 | 823 | 54 | 12 | 78 | 26 | 9 | 1 |

ATCD : antécédent ; CCS : classification de l'angor selon la Société Canadienne de cardiologie ; IDM : infarctus du myocarde, MONO : monotronculaire ; N : nombre ; NR : non renseigné ; PLURI : pluritronculaire.

Figure 13 : Réseau des études rapportant des données cliniques et économiques évaluant les traitements de la maladie coronaire stable avec atteinte monotronculaire.

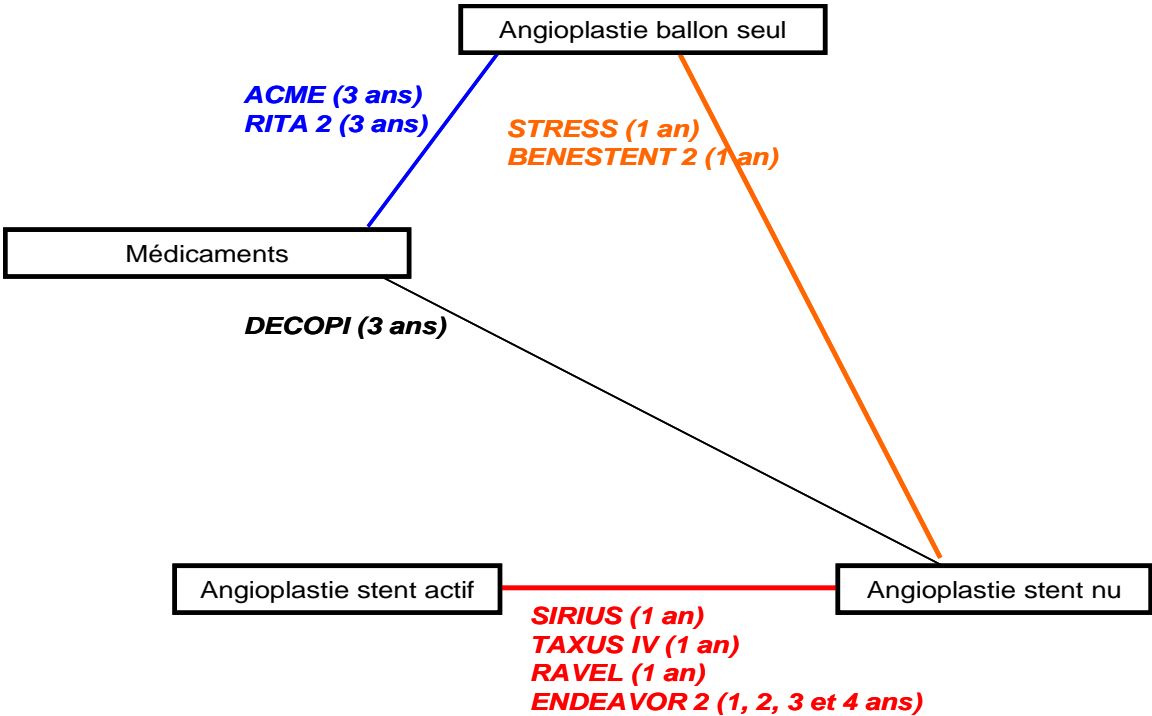


Figure 14 : Réseau des études rapportant des données cliniques et économiques évaluant les traitements de la maladie coronaire stable avec atteinte pluritronculaire.

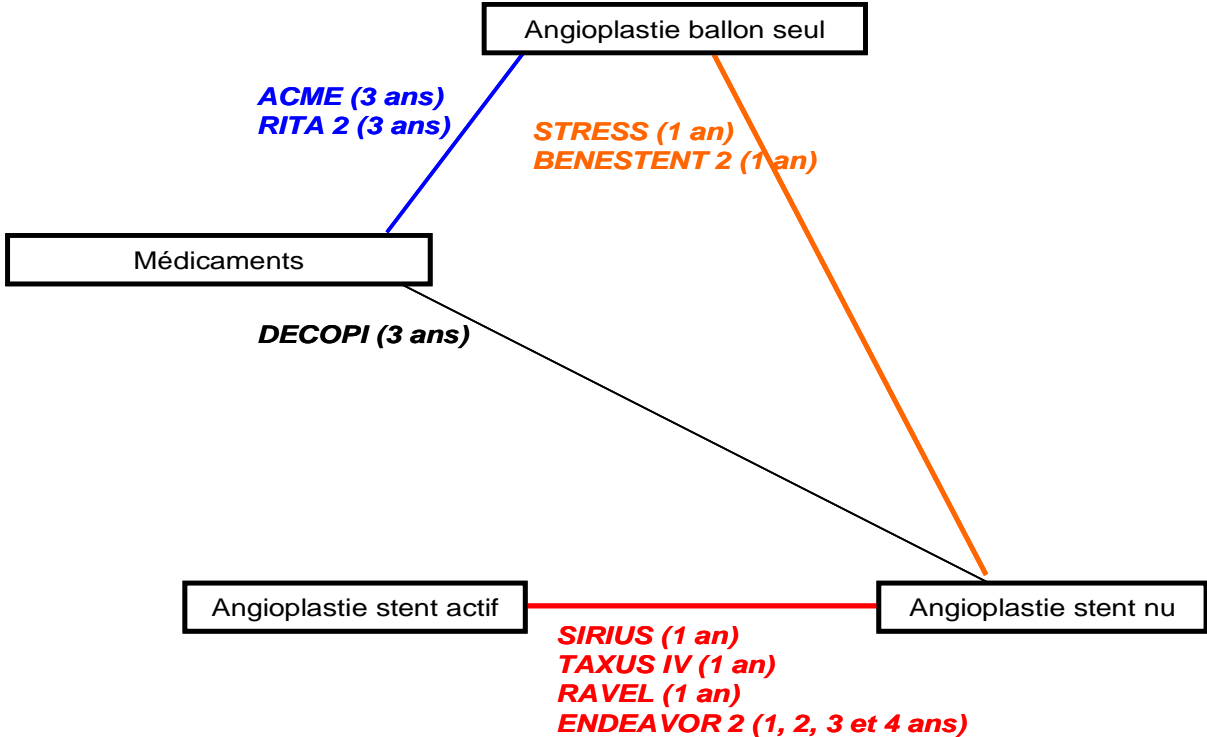
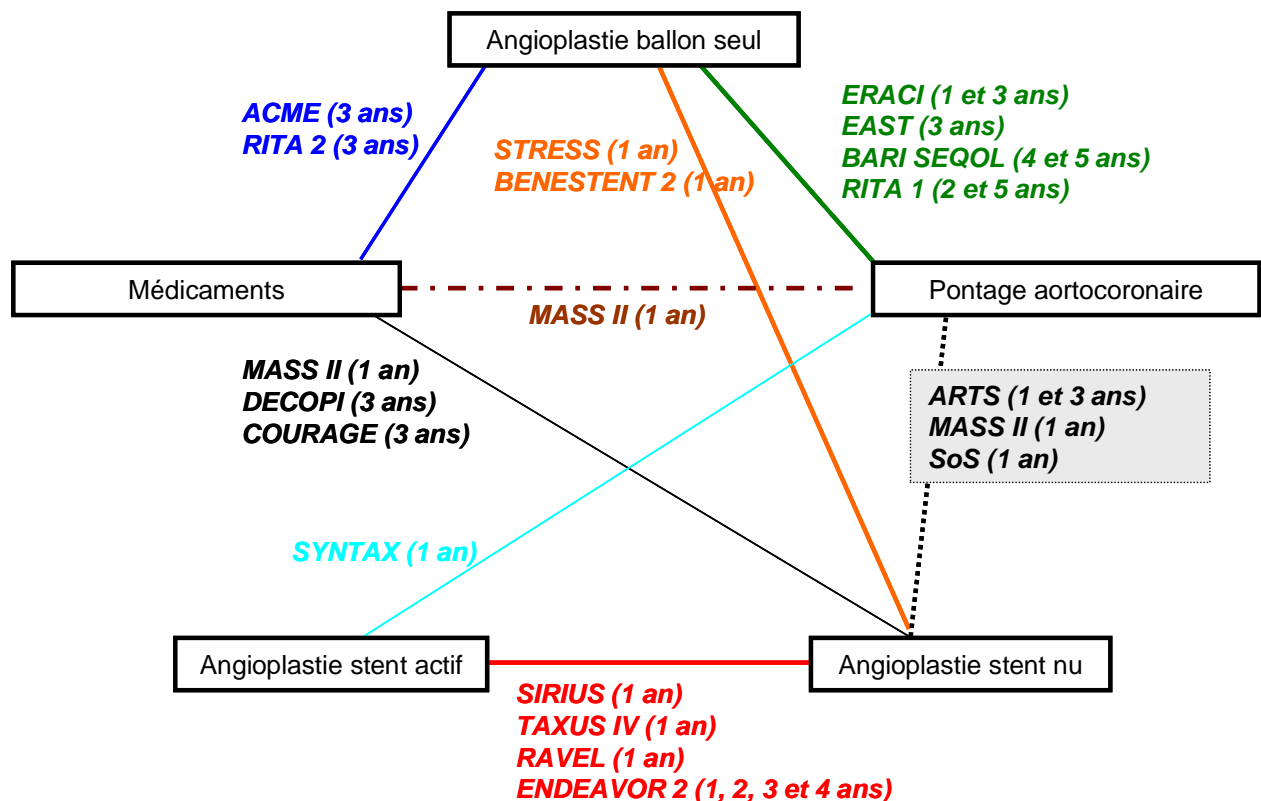


Figure 15 : Réseau des études rapportant des données cliniques et économiques évaluant les traitements de la maladie coronaire stable (atteinte mono ou pluritronculaire)



1.4.3. Qualité des données

La **qualité des données cliniques** de chaque étude retenue dans notre analyse est présentée dans le tableau XIV. Cette qualité est hétérogène. Trois études sur 18 ont une cotation de niveau A pour les 4 items retenus : RAVEL¹⁰⁹, SIRIUS⁶ et TAXUS IV¹⁰⁸. Les processus de randomisation et d'allocation des traitements sont de niveau B pour respectivement 5 études : ACME¹⁰², DECOPI¹⁰³, EAST⁹⁶, ERACI^{94,95} et RITA 2¹⁰⁴. Pour 4 études, la recherche est effectuée en double insu. Il s'agit de ENDEAVOR II^{7,130-132}, RAVEL¹⁰⁹, SIRIUS⁶ et TAXUS IV¹⁰⁸.

Tableau XIV : Qualité des items cliniques dans les études retenues pour la méta-analyse en réseau.

| Etude | Adéquation de la randomisation | Adéquation du processus d'allocation du traitement | Biais potentiels après allocation du traitement | Adéquation de l'insu |
|----------------------------------|---------------------------------------|---|--|-----------------------------|
| ACME ¹⁰² | B | B | A | C |
| ARTS ^{67,71} | A | A | A | C |
| BARI SEQOL ^{8,129} | A | A | A | C |
| BENESTENT II ¹⁰⁷ | A | A | A | C |
| COURAGE ⁹ | A | A | A | C |
| DECOPI ¹⁰³ | B | B | A | C |
| EAST ⁹⁶ | B | B | A | C |
| ENDEAVOR II ^{7,130-132} | A | B | A | A |
| ERACI ^{94,95} | B | B | A | C |
| MASS II ⁹² | A | A | A | C |
| RAVEL ¹⁰⁹ | A | A | A | A |
| RITA 1 ^{99,100} | B | B | A | C |
| RITA 2 ¹⁰⁴ | B | B | A | C |
| SIRIUS ⁶ | A | A | A | A |
| SoS ⁵ | A | A | A | C |
| STRESS ¹⁰⁶ | A | A | A | C |
| SYNTAX ¹⁰¹ | A | A | A | C |
| TAXUS IV ¹⁰⁸ | A | A | A | A |

Le tableau XV présente la **méthodologie économique** de chaque étude retenue dans l'analyse économique, c'est-à-dire la nature des coûts étudiés, l'origine des coûts (un seul pays ou plusieurs pays), la devise utilisée et l'existence ou non d'un taux d'actualisation pour les études rapportant des données avec un suivi supérieur à un an comme le recommande le *National Institute for health and Clinical Excellence* (NICE) et la Haute Autorité de Santé (HAS). L'existence du taux d'actualisation se justifie par le fait que le prix d'un bien ou d'un service à l'année « n » ne sera pas celui de l'année « n+2 » car ce prix aura très vraisemblablement diminué¹³³⁻¹³⁵. **Les méthodes de calcul des coûts sont nombreuses** et varient selon les études :

- estimation des coûts obtenue en multipliant la **quantité de soins consommés par tous les patients inclus dans l'étude clinique par le coût unitaire d'un seul hôpital participant à l'étude** : ACME¹⁰², ARTS^{67,71}, BENESTENT II¹⁰⁷, EAST⁹⁶, ERACI^{94,95}, MASS II⁹² et RAVEL¹⁰⁹.
- estimation des coûts obtenue en multipliant la **quantité de soins consommés par tous les patients inclus dans l'étude clinique par le coût unitaire de plusieurs hôpitaux participant à l'étude** : RITA 2¹⁰⁴.
- estimation des coûts obtenue en multipliant la **quantité de soins consommés par les patients inclus dans chaque hôpital par le coût unitaire de chaque hôpital, en sachant que seulement certains centres participent à l'étude économique** : STRESS¹⁰⁶ (8 des 13 centres).
- estimation des coûts obtenue en multipliant la **quantité de soins consommés par les patients inclus dans chaque hôpital par le coût unitaire de chaque hôpital et tous les hôpitaux participent à la fois à l'étude clinique et l'étude économique** : SIRIUS⁶ et TAXUS IV¹⁰⁸.
- estimation des coûts obtenue en multipliant la **quantité de soins consommés par tous les patients inclus dans l'étude clinique par le prix unitaire moyen national** : COURAGE⁹, DECOPI¹⁰³, ENDEAVOR II^{7,130-132}, SoS⁵ et SYNTAX¹⁰¹.

Au total, les articles que nous avons sélectionnés utilisent des coûts unitaires pratiqués dans 6 pays différents : la Hollande (ARTS^{67,71}, BENESTENT II¹⁰⁷, MASS II⁹² et RAVEL¹⁰⁹), les Etats-Unis (COURAGE⁹, EAST⁹⁶, ENDEAVOR II^{7,130-132}, SIRIUS⁶, STRESS¹⁰⁶, SYNTAX¹⁰¹ et TAXUS IV¹⁰⁸), le Royaume Uni (RITA 2¹⁰⁴ et SoS⁵), l'Argentine (ERACI^{94,95}), la France (DECOPI¹⁰³) et l'Australie (ACME¹⁰²). Les résultats ont été publiés en

utilisant 5 devises différentes : l'euro, le dollar américain, le dollar australien, la livre sterling et le florin néerlandais appelé aussi *Dutch guilder*.

La lecture des articles en appliquant la grille de Drummond pour évaluer la **qualité de la méthodologie économique** est présentée dans le tableau XVI. Les items pour lesquels nous observons une grande variabilité entre les études sont :

- détail sur la réalisation d'une analyse de sensibilité, le choix des variables et les valeurs attribuées à ces variables (items 27, 28 et 29) : pour 9 études cette analyse n'a pas été réalisée.
- présentation des résultats avec l'intervalle de confiance (item 26) : pour 5 études, les coûts moyens ou médians sont présentés sans l'intervalle de confiance.

Tableau XV : Méthode utilisée pour le calcul de coût dans chaque étude retenue pour la méta-analyse.

| Etude | Méthode de calcul utilisé pour déterminer les coûts | Unité monétaire et année | Application d'un taux d'actualisation annuel après la date de randomisation |
|-----------------------------|---|---------------------------------|---|
| ACME ¹⁰² | <p>Coût total obtenu en multipliant les quantités de soins consommés par les patients inclus sur 8 centres des Etats-Unis d'Amérique par le prix unitaire d'un hôpital universitaire Australien.</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers, des coûts ambulatoires liés aux visites médicales et aux médicaments.</p> | AUS \$ 1994 | Oui 5 % / an |
| ARTS ^{67,71} | <p>Coût total obtenu en multipliant les quantités de soins consommés par les patients des 67 centres (Europe, Nouvelle Zélande, Argentine...) par le coût unitaire d'un seul centre (un hôpital Hollandais).</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers, des coûts ambulatoires liés aux visites médicales.</p> | US \$ et € 1998 | NR |
| BENESTENT II ¹⁰⁷ | <p>Coût total obtenu en multipliant les quantités de soins consommés par les patients de tous les centres (Europe, Brésil, Israël, Japon, Nouvelle Zélande...) par le coût unitaire d'un hôpital Hollandais.</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers.</p> | Dutch guilders et US \$ 1996 | NA |
| COURAGE ⁹ | <p>Les coûts sont calculés à partir des unités consommées par chaque patient inclus dans les 50 centres des Etats-Unis d'Amérique et Canadiens et multiplié par le prix moyen national (Medicare).</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers, des coûts ambulatoires liés aux visites médicales, aux soins infirmiers et aux médicaments.</p> | US \$ 2004 | Oui 3 % / an |
| DECOPI ¹⁰³ | <p>Coût total obtenu en multipliant les quantités de soins consommés par les patients de tous les centres Français et Belges par le prix unitaire national Français.</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers et ambulatoires.</p> | € 2002 | NR |

| Etude | Méthode de calcul utilisé pour déterminer les coûts | Unité monétaire et année | Application d'un taux d'actualisation annuel après la date de randomisation |
|----------------------------------|---|--------------------------|---|
| EAST ⁹⁶ | <p>Estimation des coûts hospitaliers provenant des coûts pratiqués par l'hôpital où l'étude est menée (étude mono-centrique faite aux Etats-Unis d'Amérique noté US). Les prix facturés par l'hôpital ont été convertis en coûts par l'intermédiaire d'un ratio dit « <i>cost-to-charge</i> ».</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers.</p> | US \$ 1993 | NR |
| ENDEAVOR II ^{7,130-132} | <p>Coût total obtenu en multipliant les quantités de soins consommés par les patients de tous les centres (Europe, Asie, Israël...) par le coût unitaire selon la moyenne nationale US (Medicare).</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers.</p> | US \$ 2008 | Oui 3 % / an |
| ERACI ^{94,95} | <p>Estimation des coûts hospitaliers provenant des coûts pratiqués par l'hôpital où l'étude est menée (étude mono-centrique en Argentine). Les coûts hospitaliers sont obtenus en multipliant le coût unitaire de chaque traitement par le nombre d'unité.</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers.</p> | US \$ 1991 | NR |
| MASS II ⁹² | <p>Les patients sont tous inclus dans un centre hospitalier Brésilien. Les coûts hospitaliers sont issus de l'étude ARTS, c'est-à-dire d'un hôpital Hollandais.</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers et des coûts ambulatoires liés aux médicaments.</p> | US \$ 1998 | NA |
| RAVEL ¹⁰⁹ | <p>Coût total obtenu en multipliant les quantités de soins consommés par les patients de tous les centres (19 en Europe et Amérique du Sud) par le coût unitaire d'un seul centre qui est un hôpital Hollandais.</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers et des coûts ambulatoires liés aux médicaments.</p> | € 2001 | NA |

| Etude | Méthode de calcul utilisé pour déterminer les coûts | Unité monétaire et année | Application d'un taux d'actualisation annuel après la date de randomisation |
|-----------------------|---|--------------------------|---|
| RITA 2 ¹⁰⁴ | <p>Estimation des coûts hospitaliers à partir des coûts de 5 hôpitaux du Royaume Uni. Les patients ont été inclus dans 20 centres appartenant au Royaume Uni et à l'Irlande.</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers, des coûts ambulatoires liés aux visites médicales et aux médicaments (bêtabloquant, dérivé nitré et inhibiteur calcique).</p> | UK £ 1999 | Oui 6 % / an |
| SIRIUS ⁶ | <p>Coût total obtenu en multipliant les quantités de soins consommés par les patients de tous les hôpitaux (53 centres aux Etats-Unis d'Amérique) par le coût unitaire de chaque hôpital.</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers, des coûts ambulatoires liés aux visites médicales et aux médicaments anti-agrégant plaquettaire.</p> | US \$ 2002 | NA |
| SoS ⁵ | <p>Coût total obtenu en multipliant les quantités de soins consommés par les patients des 53 centres (Europe et Canada) par le coût unitaire national anglais.</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers, des coûts ambulatoires liés aux médicaments ambulatoires (coûts liés aux visites médicales non étudiés).</p> | UK £ 2000 | NA |
| STRESS ¹⁰⁶ | <p>8 centres des Etats-Unis d'Amérique participent à l'étude économique. Les patients ont été inclus dans 13 centres américains.</p> <p>Coût total obtenu en multipliant les quantités de soins consommés par les patients des 8 centres par les coûts unitaires de ces 8 centres.</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers.</p> | US \$ 1994 | NA |
| SYNTAX ¹⁰¹ | <p>Coût total obtenu en multipliant les quantités de soins consommés par les patients de tous les centres (Etats-Unis d'Amérique, Europe...) par le coût unitaire selon la moyenne nationale Américaine (Medicare).</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers, des coûts ambulatoires liés aux visites médicales et aux médicaments.</p> | US \$ 2007 | NA |

| Étude | Méthode de calcul utilisé pour déterminer les coûts | Unité monétaire et année | Application d'un taux d'actualisation annuel après la date de randomisation |
|-------------------------|--|--------------------------|---|
| TAXUS IV ¹⁰⁸ | <p>Coût total obtenu en multipliant les quantités de soins consommés par les patients de tous les centres (73 centres aux Etats-Unis d'Amérique) par le coût unitaire de chaque hôpital.</p> <p>Prise en compte des coûts hospitaliers et des coûts ambulatoires liés aux médicaments anti-agrégant plaquettaire. Le coût des médicaments anti-angoreux n'est pas suivi.</p> | US \$ 2004 | NA |

NA : non applicable

NR : non renseigné

Tableau XVI : Qualité des items économiques dans les études retenues pour la méta-analyse en réseau

| Etude | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| ACME | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | O | N | NA | NA | O | O | O | NA | N | O | O | O | O | N | N | O | O | O |
| ARTS | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | N | N | NA | NA | O | N | N | N | N | N | N | N | O | O | O | O | O | O |
| BENESTENT 2 | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | O | N | NA | NA | O | NA | NA | NA | O | N | N | N | O | O | O | O | O | O |
| COURAGE | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | O | O | NA | NA | O | O | O | O | O | O | O | O | O | O | O | O | O | O |
| DECOPI | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | NC | O | NA | NA | O | O | N | N | NA | NA | O | NA | NA | N | O | N | N | N | O | N | O | O | O | O |
| EAST | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | N | N | NA | NA | O | N | N | N | N | N | N | N | O | O | O | O | O | O |
| ENDEAVOR II | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | N | O | NA | NA | O | O | NC | N | O | N | N | N | O | O | O | O | O | O |
| ERACI | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | O | N | NA | NA | O | NA | NA | NA | N | N | N | N | O | O | O | O | O | O |
| MASS II | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | O | N | NA | NA | O | NA | NA | NA | N | N | N | N | O | O | O | O | O | O |
| RAVEL | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | O | N | NA | NA | O | NA | NA | NA | O | O | N | N | O | O | O | O | O | O |
| RITA 2 | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | O | N | NA | NA | O | N | N | N | O | O | O | O | O | O | O | O | O | O |
| SIRIUS | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | O | N | NA | NA | O | NA | NA | NA | O | O | O | O | O | O | O | O | O | O |
| SoS | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | O | N | NA | NA | O | NA | NA | NA | O | N | N | N | O | O | O | O | O | O |
| STRESS | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | O | N | NA | NA | O | NA | NA | NA | O | N | N | N | O | O | O | O | O | O |
| SYNTAX | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | O | N | NA | NA | O | NA | NA | NA | O | O | O | O | O | O | O | O | O | O |
| TAXUS IV | O | O | O | O | O | O | O | O | O | NA | O | O | O | NA | NA | O | O | N | O | NA | NA | O | O | N | N | O | O | O | O | O | O | O | O | O | O |

O : oui ; N : non ; NA : non applicable ; NC : non communiqué

1.4.4. Résultats cliniques et économiques

▪ Caractéristiques des populations

Concernant la variable « proportion d'homme », il n'y a pas de différence statistiquement significative au risque α de 5% entre les 5 traitements étudiés ($p=0,22$). La même observation est faite concernant la variable « proportion de diabétique » ($p=0,22$).

▪ Résultats cliniques

Les 18 études cliniques ont inclus un total de 9 565 patients suivi à un an, 2 208 à 2 ans, 6 655 à 3 ans, 2 131 à 4 ans et 1 945 à 5 ans.

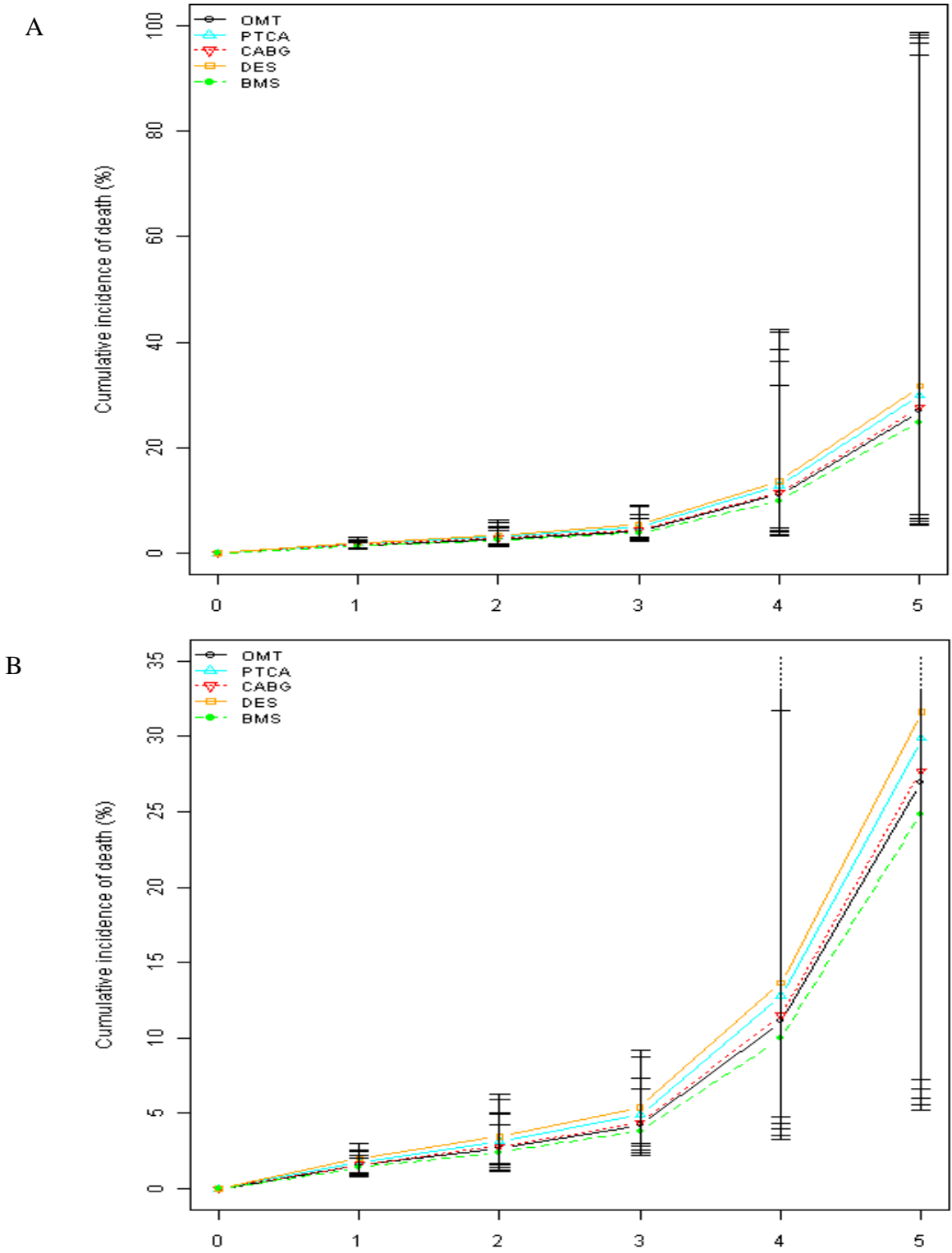
Après un an de suivi, 202 patients étaient **décédés** : 3 des 203 patients traités par médicaments seuls (1,5%), 60 des 2 221 patients traités par pontage aortocoronaire (2,7 %), 9 des 578 patients traités par angioplastie sans stent (1,6 %), 60 des 3 693 patients traités par angioplastie avec stent nu (1,6 %) et 70 des 2 796 patients traités par angioplastie avec stent actif (2,5 %). Après 3 ans de suivi, le nombre de patients décédés étaient de 362 : 120 des 1 862 patients traités par médicaments seuls (6,4 %), 43 des 863 patients traités par pontage aortocoronaire (5,0 %), 39 des 870 patients traités par angioplastie sans stent (4,5 %), 141 des 2 445 patients traités par angioplastie avec stent nu (5,8 %) et 19 des 584 patients traités par angioplastie avec stent actif (3,3 %).

Après un an de suivi, 394 patients ont eu un **IDM** : 8 des 203 patients traités par médicaments seuls (3,9 %), 96 des 2 221 patients traités par pontage aortocoronaire (4,3 %), 33 des 578 patients traités par angioplastie sans stent (5,7 %), 171 des 3 693 patients traités par angioplastie avec stent nu (4,6 %) et 86 des 2 796 patients traités par angioplastie avec stent actif (3,1 %). Après 3 ans de suivi, le nombre de patients ayant eu un IDM était de 530 : 149 des 1 862 patients traités par médicaments seuls (8,0 %), 80 des 861 patients traités par pontage aortocoronaire (9,5 %), 67 des 867 patients traités par angioplastie sans stent (7,9 %), 215 des 2 445 patients traités par angioplastie avec stent nu (8,8 %) et 19 des 584 patients traités par angioplastie avec stent actif (3,3 %).

Les figures 16 et 17 présentent les incidences cumulées pour les décès et les IDM pendant la période de suivi des patients de un à 5 ans. Les intervalles de crédibilité des 5 traitements se chevauchent chaque année. Par conséquent, pendant toute la période de suivi des patients, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les 5 traitements étudiés et l'ordre des traitements n'est pas informatif. Le tableau XVII présente les Hazard Ratio et les intervalles de crédibilité à 95 % des 5 traitements avec un suivi des patients à un an, à 3 ans et

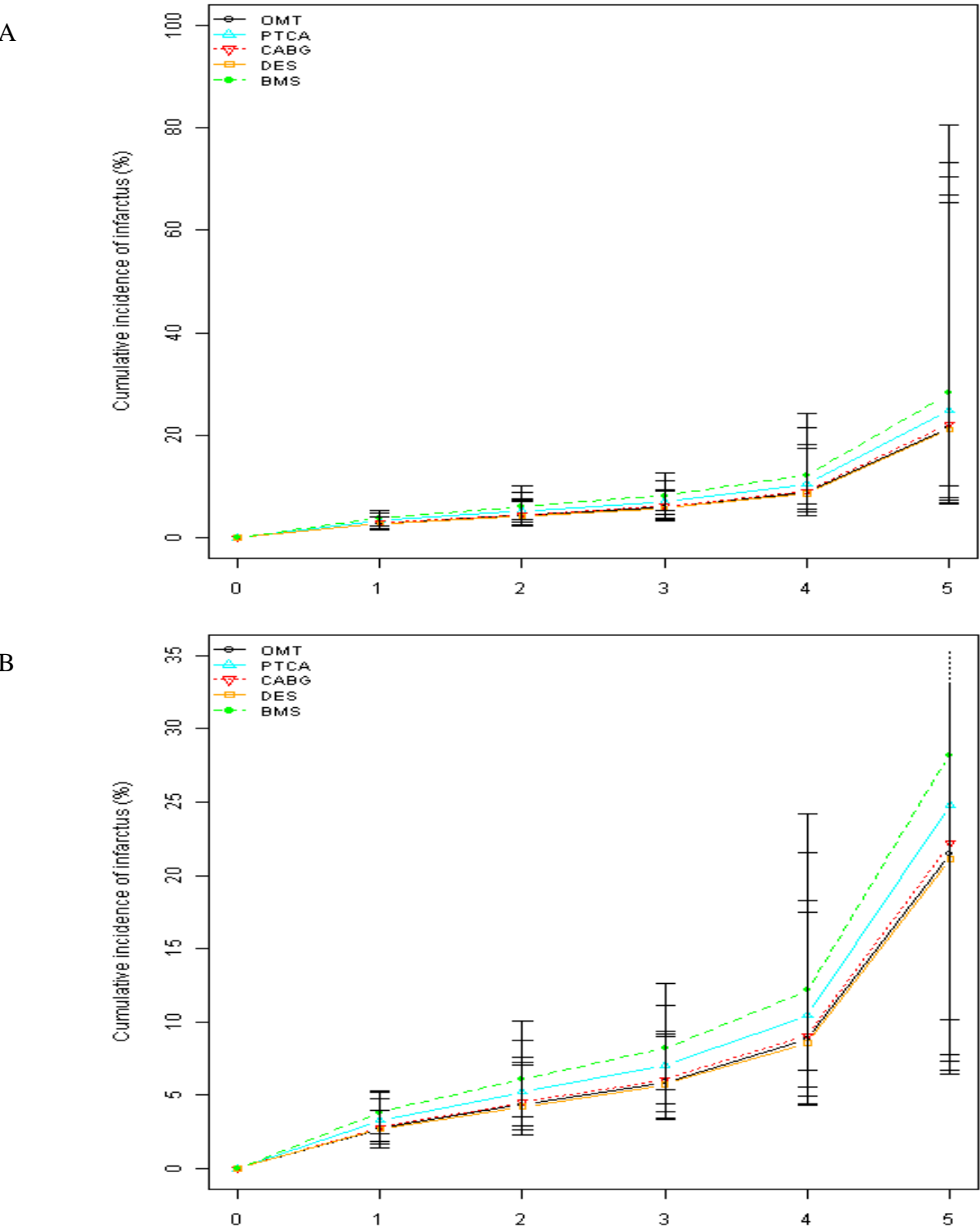
de manière globale, c'est à dire de un à 5 ans. Le traitement par médicaments est choisi comme traitement de référence. Pour tous les traitements, la valeur « 1 » est comprise dans l'intervalle de crédibilité à 95 % des Hazard Ratio et ceci est vrai quelque soit le moment de suivi des patients. Il n'y a donc pas de différence significative entre les 5 traitements sur les 2 critères cliniques étudiés.

Figure 16 : Incidence cumulée des décès en fonction des traitements (graphique A : vue globale ; graphique B : zoom sur l'intervalle 0 à 35%)



MT : médicaments seuls ; CABG : pontage aortocoronaire ; PTCA : angioplastie sans stent ; BMS : angioplastie avec stent nu ; DES: angioplastie avec stent actif.

Figure 17 : Incidence cumulée des IDM en fonction des traitements (graphique A : vue globale ; graphique B : zoom sur l'intervalle 0 à 35%)



MT : médicaments seuls ; CABG : pontage aortocoronaire ; PTCA : angioplastie sans stent ; BMS : angioplastie avec stent nu ; DES: angioplastie avec stent actif.

Tableau XVII : Comparaison des taux de décès et d'IDM entre les 5 traitements

| | | Médicaments* | PAC | Ballon seul | Stent nu | Stent actif |
|-----------------------------------|---|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Décès entre 1 et 5 ans | HR (IC 95%) | 0 | 1,07 (0,45 – 2,51) | 1,94 (0,89 – 5,01) | 1,23 (0,72 – 2,18) | 1,62 (0,66 – 4,67) |
| | probabilité que le traitement soit le meilleur | 0,44 | 0,33 | 0,01 | 0,10 | 0,12 |
| Décès après 1 an de suivi | HR (IC 95%) | 0 | 1,78 (0,22 – 14,45) | 3,01 (0,15 – 70,8) | 2,34 (0,48 – 17,38) | 4,67 (0,61 – 54,95) |
| | probabilité que le traitement soit le meilleur | 0,60 | 0,18 | 0,18 | 0,03 | 0,01 |
| Décès après 3 ans de suivi | HR (IC 95%) | 0 | 0,87 (0,07 – 5,88) | 1,66 (0,25 – 9,77) | 0,58 (0,09 – 2,57) | 0,27 (0,005 – 5,49) |
| | probabilité que le traitement soit le meilleur | 0,04 | 0,12 | 0,03 | 0,12 | 0,69 |
| IDM entre 1 et 5 ans | HR (IC 95%) | 0 | 1,07 (0,46 – 2,57) | 1,74 (0,69 – 4,79) | 1,86 (0,97 – 3,63) | 0,85 (0,25 – 2,69) |
| | probabilité que le traitement soit le meilleur | 0,29 | 0,18 | 0,1 | 0 | 0,52 |
| IDM après 1 an de suivi | HR (IC 95%) | 0 | 0,83 (0,17 – 3,7) | 3,63 (0,54 – 24,54) | 2,29 (0,63 – 8,51) | 0,91 (0,16 – 4,36) |
| | probabilité que le traitement soit le meilleur | 0,31 | 0,38 | 0,01 | 0 | 0,29 |
| IDM après 3 ans de suivi | HR (IC 95%) | 0 | 2,34 (0,11 – 54,95) | 1,82 (0,12 – 20,89) | 2,29 (0,19 – 47,86) | 1,17 (0,02 – 186,20) |
| | probabilité que le traitement soit le meilleur | 0,37 | 0,07 | 0,10 | 0,03 | 0,42 |

HR : hazard ration ; IC : intervalle de crédibilité ; Méd : médicaments seuls ; PAC : pontage aortocoronaire ; Ballon seul : angioplastie sans stent ; Stent nu : angioplastie avec stent nu ; Stent actif : angioplastie avec stent actif. * médicament : traitement de référence.

▪ Résultats économiques

Le tableau XVIII présente les coûts par patient dans chaque étude : le coût publié, c'est à dire avec la devise utilisée et son année, et le coût standardisé exprimé en US \$ 2008, c'est à dire standardisé selon la méthode que nous avons décrit ci-dessus (application du taux d'inflation du pays et de la parité de pouvoir d'achat). Nous avons également précisé dans ce tableau si les études concernaient des patients souffrant d'une atteinte mono ou pluritronculaire.

Après un an de suivi des patients, le coût moyen par patient était de 3 069 US \$ avec le traitement médicamenteux, 27 003 US \$ avec le PAC, 12 483 US \$ avec l'angioplastie sans stent, 15 228 US \$ avec l'angioplastie avec stent nu et 23 973 US \$ avec l'angioplastie avec stent actif. Après 3 ans de suivi des patients, le coût moyen par patient était de : 13 854 US \$ pour le traitement médicamenteux seul, 28 670 US \$ avec le PAC, 14 277 US \$ avec l'angioplastie sans stent, 25 146 US \$ avec l'angioplastie avec stent nu et 20 536 US \$ avec l'angioplastie avec stent actif. La différence observée entre les 5 traitements après un an et 3 ans de suivi était statistiquement significative à chacun de ces 2 instants ($p < 0,0001$).

Entre un an et 3 ans, la plus importante augmentation du coût moyen par patient a été observée avec le traitement par médicaments : en moyenne + 10 785 US \$ par patient, soit + 351 % par rapport au coût moyen observé à un an. Sur cette même période, le coût moyen par patient du traitement par PAC, ballon seul et stent nu a progressé respectivement de + 1 667 US \$ (+ 6 %), + 1 794 US \$ (+ 14 %) et 9 918 US \$ (+ 65 %).

Les comparaisons 2 à 2 des coûts moyens par patient étaient toutes statistiquement significatives ($p < 0,001$) après un an de suivi, c'est à dire en faisant la comparaison du coût moyen du traitement par médicament *versus* angioplastie sans ballon, du coût moyen du traitement par médicament *versus* angioplastie avec stent nu, du coût moyen du traitement par médicament *versus* angioplastie avec stent actif, du coût moyen du traitement par médicament *versus* pontage aortocoronaire, etc. Les mêmes résultats ont été obtenus après 3 ans de suivi des patients. Le tableau XIX présente les coûts moyens par patient en fonction du temps pour les 5 traitements étudiés, ainsi que le nombre d'étude permettant ces calculs.

Tableau XVIII : Coûts moyens à un an et à 3 ans pour chaque traitement selon les études retenues dans la méta-analyse en réseau

| | Etude | suivi (an) | Coût par patient dans l'étude (monnaie, année, pays) | Mono ou pluri | Coût par patient ajusté (US \$ 2008) | |
|------------|--------------------|-------------------|---|-------------------------------|---|--------|
| Méd | MASS II | 1 | 2 285 (US \$ 1998 Netherlands) | pluri | 3 069 | |
| | ACME | 3 | 6 311 (Aus \$ 1994 Australia) | mono | 6 299 | |
| | RITA 2 | 3 | 3 613 (£ 1999 UK) | mono | 6 633 | |
| | DECOPI | 3 | 10 809 (€ 2002 France) | mono | 13 672 | |
| | COURAGE | 3 | 15 653 (US \$ 2004 USA) | pluri | 17 842 | |
| PAC | ARTS | 1 | 13 638 (US \$ 1998 Netherlands) | pluri | 19 100 | |
| | ERACI | 1 | 12 938 (US \$ 1991 Argentina) | pluri | 23 733 | |
| | MASS II | 1 | 11 794 (US \$ 1998 Netherlands) | pluri | 15 846 | |
| | SoS | 1 | 8 905 (£ 2000 UK) | pluri | 16 222 | |
| | SYNTAX | 1 | 39 581 (US \$ 2007 USA) | pluri | 41 101 | |
| | ARTS | 3 | 16 100 (€ 1998 Netherlands) | pluri | 23 596 | |
| | EAST | 3 | 25 310 (US \$ 1997 USA) | pluri | 46 083 | |
| | ERACI | 3 | 13 000 (US \$ 1991 Argentina) | pluri | 23 847 | |
| | Ballon seul | BENESTENT II | 1 | 16 727 (Dfl 1996 Netherlands) | mono | 11 596 |
| | | STRESS | 1 | 10 865 (US \$ 1994 USA) | mono | 15 782 |
| ERACI | | 1 | 6 952 (US \$ 1991 Argentina) | pluri | 12 753 | |
| ACME | | 3 | 6 790 (Aus \$ 1994 Australia) | mono | 6 777 | |
| RITA 2 | | 3 | 6 299 (£ 1999 UK) | mono | 11 565 | |
| ERACI | | 3 | 7 523 (US \$ 1991 Argentina) | pluri | 13 800 | |
| EAST | | 3 | 23 734 (US \$ 1997 USA) | pluri | 25 310 | |

| | Etude | suivi (an) | Coût par patient dans l'étude (monnaie, année, pays) | Mono ou pluri | Coût par patient ajusté (US \$ 2008) |
|------------------------|--------------|-----------------------|---|--------------------------|---|
| Stent nu | BENESTENT II | 1 | 18 812 (Dfl 1996 Netherlands) | mono | 13 041 |
| | ENDEAVOR II | 1 | 16 641 (US \$ 2008 USA) | mono | 16 641 |
| | RAVEL | 1 | 9 915 (€ 2001 Netherlands) | mono | 13 339 |
| | SIRIUS | 1 | 16 504 (US \$ 2002 USA) | mono | 19 755 |
| | STRESS | 1 | 11 656 (US \$ 1994 USA) | mono | 16 931 |
| | TAXUS IV | 1 | 14 011 (US \$ 2004 USA) | mono | 15 971 |
| | ARTS | 1 | 10 665 (US \$ 1998 Netherlands) | pluri | 14 936 |
| | MASS II | 1 | 8 676 (US \$ 1998 Netherlands) | pluri | 11 656 |
| | SoS | 1 | 6 296 (£ 2000 UK) | pluri | 11 469 |
| | ENDEAVOR II | 3 | 20 348 (US \$ 2008 USA) | mono | 20 348 |
| | ARTS | 3 | 14 302 (€ 1998 Netherlands) | pluri | 20 961 |
| | COURAGE | 3 | 26 847 (US \$ 2004 USA) | pluri | 30 602 |
| | DECOPI | 3 | 13 484 (€ 2002 France) | pluri | 17 055 |
| Stent actif | ENDEAVOR II | 1 | 17 422 (US \$ 2008 USA) | mono | 17 422 |
| | RAVEL | 1 | 9 969 (€ 2001 Netherlands) | mono | 13 412 |
| | SIRIUS | 1 | 16 813 (US \$ 2002 USA) | mono | 20 124 |
| | TAXUS IV | 1 | 15 447 (US \$ 2004 USA) | mono | 16 624 |
| | SYNTAX | 1 | 35 991 (US \$ 2007 USA) | pluri | 37 373 |
| | ENDEAVOR II | 3 | 20 536 (US \$ 2008 USA) | mono | 20 536 |

Méd : médicaments seuls, PAC : pontage aortocoronaire ; Ballon seul : angioplastie sans stent ; Stent nu : angioplastie avec stent nu ; Stent actif : angioplastie avec stent actif.

Tableau XIX : Comparaison des coûts par patient à un an et à 3 ans pour les 5 traitements

| | | Méd | PAC | Ballon seul | Stent nu | Stent actif | <i>p-value</i> Méd versus PAC versus Ballon versus stent nu versus stent actif |
|-------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--|
| 1 an | Coût (IC) | 3 069 (0) | 27 003 (11 504) | 12 483 (1 596) | 15 228 (2 740) | 23 973 (9 326) | <0,0001 |
| | Nombre d'études | 1 | 5 | 3 | 9 | 5 | |
| 3 ans | Coût (IC) | 13 854 (5 236) | 28 670 (9 383) | 14 277 (6 230) | 25 146 (5 170) | 20 536 (0) | <0,0001 |
| | Nombre d'études | 4 | 3 | 4 | 4 | 1 | |

Méd : médicaments seuls, PAC : pontage aortocoronaire ; Ballon seul : angioplastie sans stent ; Stent nu : angioplastie avec stent nu ; Stent actif : angioplastie avec stent actif ; IC : intervalle de confiance.

- **Analyse de sensibilité sur les résultats économiques**

Cette analyse a été effectuée sur les données économiques après exclusion des études cliniques dont l'évaluation économique des traitements reposait uniquement sur le suivi des coûts hospitaliers, c'est-à-dire dont l'exhaustivité était la moins complète. Les études BENESTENT II ¹⁰⁷, EAST ⁹⁶, ENDEAVOR II ^{7,130-132}, ERACI ^{94,95} et STRESS ¹⁰⁶ ont donc été exclues de cette analyse. L'analyse de sensibilité a donc été effectuée sur 11 études. Cette sélection a pour conséquence que pour 2 traitements, nous ne disposons plus d'étude permettant leur évaluation. Il s'agit du traitement par angioplastie au ballon seul avec un suivi de un an et du traitement par angioplastie avec stent actif après 3 ans de suivi.

Après un suivi de un an des patients, le coût moyen par patient était de : 3 069 US \$ pour le traitement par médicaments seuls, 27 098 US \$ pour le pontage aortocoronaire, 15 183 US \$ pour l'angioplastie avec stent nu et 25 739 US \$ pour l'angioplastie avec stent actif. Après 3 ans de suivi, le coût moyen par patient était de : 13 854 US \$ pour le traitement par médicaments seuls, 23 596 US \$ pour le pontage aortocoronaire, 10 739 US \$ pour l'angioplastie sans stent et 26 694 US \$ pour l'angioplastie avec stent nu. La différence de coût moyen par patient observée avec ces 4 traitements était statistiquement significative après un an et 3 ans de suivi ($p < 0,0001$ pour chaque période de suivi). Tableau XX.

La comparaison 2 à 2 des coûts moyens par patient avec chaque traitement étudié a été réalisée dès lors que nous disposions de plus de 2 études cliniques par traitement. Ainsi, après un an de suivi des patients, nous avons observé une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) pour les 3 comparaisons possibles : coût moyen du traitement par pontage aortocoronaire *versus* coût moyen du traitement par angioplastie avec stent nu, coût moyen du traitement par pontage aortocoronaire *versus* coût moyen du traitement par angioplastie avec stent actif, coût moyen du traitement par angioplastie avec stent nu *versus* coût moyen du traitement par angioplastie avec stent actif.

De même, après 3 ans de suivi des patients, nous avons effectué les comparaisons 2 à 2 des coûts moyens pour les traitements dont nous disposons d'au moins 2 études cliniques. Pour les 3 comparaisons réalisables, nous avons observé une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$).

Tableau XX : Comparaison des coûts par patient à un an et à 3 ans pour les 4 traitements (analyse de sensibilité)

| | | Méd | PAC | Ballon seul | Stent nu | Stent actif | <i>p-value</i> Méd versus PAC versus Ballon versus stent nu versus stent actif |
|-------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------------|-------------------|------------------------|--|
| 1 an | Coût (IC) | 3 069 (0) | 27 098 (11 656) | - | 15 183 (3 117) | 25 739 (9 785) | <0,0001 |
| | Nombre d'études | 1 | 4 | 0 | 6 | 4 | |
| 3 ans | Coût (IC) | 13 854 (5 236) | 23 596 (0) | 10 739 (1 810) | 26 694 (5 052) | - | <0,0001 |
| | Nombre d'études | 4 | 1 | 2 | 3 | 0 | |

Méd : médicaments seuls, PAC : pontage aortocoronaire ; Ballon seul : angioplastie sans stent ; Stent nu : angioplastie avec stent nu ; Stent actif : angioplastie avec stent actif ; IC : intervalle de crédibilité.

1.5. Discussion

▪ Comparaison à la littérature

Les résultats de notre méta-analyse en réseau confirment l'intérêt de comparer le coût moyen par patient des 5 traitements devant l'absence de différence statistiquement significative concernant la mortalité et le taux d'IDM après 1 et 3 ans de suivi des patients. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés dans de récentes méta-analyses^{1-3,65}.

L'analyse économique met en évidence une différence statistiquement significative du coût moyen par patient avec les 5 traitements après un an et 3 ans de suivi. Le traitement le moins onéreux était le traitement par médicaments seuls, avec un coût moyen par patient, après un an et 3 ans de suivi des patients, respectivement de 3 069 US \$ et 13 854 US \$. Le traitement par pontage aortocoronaire était le plus coûteux : 27 003 US \$ après un an et 28 670 US \$ après 3 ans de suivi. Le coût moyen des 3 techniques d'angioplasties était toujours compris entre le coût moyen du traitement par médicaments et le coût moyen du traitement par pontage aortocoronaire. Pour 4 des 5 traitements, une progression du coût moyen par patient a été observée pendant la période de suivi, c'est-à-dire entre un et 3 ans : médicaments (+ 10 785 US \$, + 351 % par rapport au coût moyen à un an), angioplastie avec stent nu (+ 9 918 US \$, soit + 65 %), angioplastie sans stent (+ 1 794 US \$, soit + 14 %) et pontage aortocoronaire (+ 1 667 US \$, soit + 6%). Cette progression s'explique très probablement par le recours à de nouvelles revascularisations pendant cette période de suivi à moyen terme.

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur les 11 études qui ont mesuré en plus des coûts liés aux hospitalisations, les coûts liés à la prise en charge ambulatoire de la maladie (soins ambulatoires et/ou médicaments). Cette analyse a permis d'obtenir des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale après un an de suivi des patients. En effet, en tenant compte du coût moyen par patient, l'ordre des traitements reste le même que celui obtenu dans l'analyse principale. Après 3 ans de suivi, les résultats de l'analyse de sensibilité diffèrent de ceux de l'analyse globale. En effet, lors de l'analyse principale le coût moyen le plus faible était observé avec le traitement par médicaments seuls (13 854 US \$) et le coût le plus élevé avec le traitement par pontage aortocoronaire (28 670 US \$). Selon les résultats obtenus lors de l'analyse de sensibilité après 3 ans de suivi des patients, le traitement par angioplastie au ballon était le moins coûteux (10 739 US \$), suivi du traitement par médicaments seuls (13 854 US \$), puis du traitement par pontage aortocoronaire (23 596 US \$) et enfin du traitement par angioplastie avec stent nu (26 694 US \$).

Nous avons observé une diminution du coût moyen par patient traité par angioplastie avec stent actif entre un an et 3 ans. Cette apparente diminution s'explique par le fait que le coût moyen à 3 ans était celui d'une seule étude clinique (ENDEAVOR II) alors que celui à un an correspondait à la moyenne pondérée de 5 études. L'analyse détaillée de l'étude ENDEAVOR II ⁷ met en évidence une augmentation du coût moyen par patient, entre la période un an et 3 ans de suivi, de + 18 % pour le groupe traité par stent actif et + 22 % avec stent nu. Cette différence est essentiellement liée à un taux de revascularisation successive plus important dans le groupe traité par stent nu : 32 % dans le groupe stent nu *versus* 24 % dans le groupe stent actif. L'augmentation du coût moyen par patient observée dans ENDEAVOR II pour le groupe traité par stent actif est très comparable à celle observée dans l'étude ENDEAVOR III qui comparait 2 stents actifs sur la même période : + 23 % dans le groupe stent actif à élution de sirolimus et + 24 % dans le groupe stent actif à élution de zotarolimus .

De plus, après un suivi de 3 ans des patients, nous observons une importante différence du coût moyen par patient entre le traitement par angioplastie au ballon seul et l'angioplastie avec stent nu, respectivement 14 277 US \$ et 25 147 US \$. Cette observation peut s'expliquer par la très grande différence du taux de patients pluritronculaires dans les études évaluant ces 2 traitements : 30 % dans le groupe traité par angioplastie au ballon seul *versus* 76 % dans le groupe traité par angioplastie avec stent nu ; les patients pluritronculaires ayant un recours plus fréquent aux revascularisations successives.

L'intérêt économique, sur le moyen terme, du traitement par médicaments seuls par rapport aux stratégies invasives a été également mis en évidence dans l'étude clinique BARI 2 D avec un suivi des patients de 4 ans. En effet, dans cette étude exclusivement menée avec des patients diabétiques de type 2, le coût moyen des traitements par revascularisation myocardique était supérieur à celui par médicaments seuls avec un coût de 80 900 US \$ 2007 pour un traitement par pontage aortocoronaire, 73 400 US \$ pour le traitement par angioplastie (avec stent pour plus de 90 % des patients dont 56 % de stent actif) et 65 600 US \$ pour le traitement par médicaments. Les médicaments qui étaient comptabilisés dans cette étude étaient les médicaments antidiabétiques, anti-ischémiques et les autres médicaments cardiovasculaires ^{137,138}.

Nous n'avons pas pu réaliser notre méta-analyse en réseau en distinguant les patients souffrant d'une maladie monotronculaire des patients avec atteinte pluritronculaire en raison du trop faible nombre d'études sélectionnées. Or, il est très probable que le bénéfice

économique observé avec le traitement par médicaments seuls soit moins important chez les patients pluritronculaires. En effet, ces derniers ont recours de manière plus fréquente aux stratégies invasives à moyen terme, dès lors que la maladie n'est pas suffisamment contrôlée par les médicaments.

Enfin, le critère clinique que nous avons choisi pour effectuer notre méta-analyse est la mortalité et le taux d'IDM. Or la récurrence de symptômes, sans atteindre le stade extrême de l'IDM, peut accroître la consommation de soin par augmentation du recours aux examens de diagnostic, dont les explorations invasives, et par augmentation du recours aux revascularisations myocardiques. Notre critère de jugement ne tient pas compte de la qualité de vie des patients bien que la maladie coronarienne stable soit une maladie chronique.

▪ **variabilité des méthodologies cliniques utilisées dans les études**

Parmi les 18 sélectionnées dans notre méta-analyse et servant à l'évaluation du critère clinique (mortalité et taux d'IDM), certaines d'entre elles ont des faiblesses méthodologiques que nous devons souligner. Parmi les 18 études seulement 4 ont été réalisées en **double insu**. Il s'agit des études ENDEAVOR II ^{7,130-132}, RAVEL ¹⁰⁹, SIRIUS ⁶ et TAXUS IV ¹⁰⁸. Ces 4 études ont comparé l'efficacité clinique et les coûts d'une angioplastie avec un stent actif *versus* une angioplastie avec stent nu. Par ailleurs, dans la prise en charge de la maladie coronaire, la réalisation d'étude clinique en double insu n'est possible que pour des études comparant 2 approches thérapeutiques semblables comme la comparaison de 2 stents différents, qu'ils soient actifs ou non, ou la comparaison de 2 traitements médicamenteux. En pratique, pour toute étude où l'un des comparateurs est le traitement chirurgical une méthodologie avec double insu n'est pas envisageable. Le **processus de randomisation** des patients n'a pas été détaillé pour 6 des 18 études : ACME ¹⁰², DECOPI ¹⁰³, EAST ⁹⁶, ERACI ^{94,95}, RITA 1 ^{99,100} et RITA 2 ¹⁰⁴. Par conséquent, nous l'avons coté de niveau B. Selon les recommandations de la *Heart Collaborative Review Group*, la randomisation doit se faire selon la production de nombre aléatoire pour être cotée de niveau A. Pour ces 6 études, ce n'était pas le cas ou bien ce procédé n'était pas mentionné dans l'article.

Soulignons que dans de nombreuses études cliniques retenues dans la méta-analyse, un suivi angiographique était programmé et effectué pour chaque patient inclus et, ceci indépendamment de la récurrence de symptômes. Seulement 6 études n'avaient pas de suivi angiographique programmé : ARTS ^{67,71}, COURAGE ⁹, ERACI ^{94,95}, RITA 2 ¹⁰⁴, SoS ⁵, et SYNTAX ¹⁰¹. Dans les études où le suivi angiographique était programmé, le taux de

revascularisation et donc les coûts des traitements pouvaient avoir été surestimés. En effet, dans la pratique courante, la réalisation d'une revascularisation myocardique est motivée par la présence de symptômes et non guidée par ce qui est appelé l' « *oculostenotic reflex* ».

- **variabilité des méthodologies économiques utilisées dans les études**

La **définition des coûts mesurés dans chaque étude** varie et doit être soulignée. Dans toutes les études, seuls les coûts directs ont été mesurés.

L'ensemble des coûts directs médicaux, c'est-à-dire coûts hospitaliers, coûts ambulatoires liés aux soins et aux médicaments, a été mesuré dans seulement 5 des 16 études : ACME ¹⁰², COURAGE ⁹, RITA 2 ¹⁰⁴, SIRIUS ⁶ et SYNTAX ¹⁰¹. Ces 5 études sont donc celles qui présentent la meilleure exhaustivité concernant l'évaluation des coûts de traitement. A l'opposé, les 5 études suivantes n'ont mesuré que les coûts liés aux hospitalisations et ces études sont donc les moins informatives : BENESTENT II ¹⁰⁷, EAST ⁹⁶, ENDEAVOR II ^{7,130-132}, ERACI ^{94,95} et STRESS ¹⁰⁶. L'analyse de la part des coûts liés aux hospitalisations initiales et successives dans les 5 études « exhaustives », montre qu'elles représentent entre 57 % et 91 % de l'ensemble des coûts de traitement. Notons que 4 études ont mesuré en plus des coûts hospitaliers, les coûts liés aux médicaments ambulatoires. Il s'agit des études cliniques : MASS II ⁹², RAVEL ¹⁰⁹, SoS ⁵ et TAXUS IV ¹⁰⁸. Mais ces études n'ont pas quantifié les coûts liés aux visites médicales ambulatoires. Par ailleurs, pour les 9 études suivant les médicaments ambulatoires, soulignons l'hétérogénéité du recueil. Deux études ont précisé suivre les coûts liés aux antiagrégants plaquettaires : SIRIUS ⁶ et TAXUS IV ¹⁰⁸. Une étude, RITA 2 ¹⁰⁴, a précisé mesurer le coût lié aux médicaments antiangoreux. Dans les autres études, les classes thérapeutiques suivies ne sont pas renseignées.

Notons qu'aucune de ces études ne s'est intéressée aux coûts indirects et aux coûts intangibles. Ceci s'explique par le fait que les méthodes de recueil de ces données sont plus complexes et ceci d'autant plus qu'il s'agit d'études internationales.

Nous travail souligne la variabilité des **méthodes utilisées pour calculer les coûts de traitement**. En effet, comme le décrit Reed *et al.*, la méthode de calcul des coûts dépend de 2 paramètres ¹³⁹ : la source utilisée pour quantifier les soins consommés et le(s) coût(s) unitaire(s) retenu(s). Selon les études, la quantité de soins consommés est issue de tous les patients inclus dans tous les pays participant ou seulement de certains patients appartenant à un seul pays. De même, le coût unitaire utilisé peut être celui d'un établissement, de plusieurs établissements ou une moyenne nationale. Le tableau XXI présente la classification proposée

par Reed *et al* selon les 2 critères. Les 16 études de la méta-analyse utilisaient l'une des 2 approches suivantes selon la classification de Reed *et al* :

- « *fooly pooled with one-country costing* » : ARTS ^{67,71}, BENESTENT II ¹⁰⁷, COURAGE ⁹, DECOPI ¹⁰³, ENDEAVOR II ^{7,130-132}, RAVEL ¹⁰⁹, RITA 2 ¹⁰⁴, SoS ⁵ et SYNTAX ¹⁰¹ ;
- « *fooly split with one-country costing* » : ACME ¹⁰², EAST ⁹⁶, ERACI ^{94,95}, MASS II ⁹², SIRIUS ⁶, STRESS ¹⁰⁶ et TAXUS IV ¹⁰⁸.

Reed *et al.* soulignent la difficile généralisation des données cliniques et économiques issues des études. Pour améliorer la transférabilité des données économiques, les auteurs recommandent la réalisation d'études au sein d'un seul pays et selon les coûts unitaires de ce seul pays. Il est surtout essentiel que les quantités de soins consommés soient détaillées pour que les auteurs puissent mieux interpréter les résultats économiques publiés.

Tableau XXI : Classification des études selon l'approche méthodologique utilisée (Reed *et al.* American Heart Journal 2004)

| Source of clinical effectiveness data | Source of resource use data | Type of analysis | Costing methodology | Classification |
|---------------------------------------|------------------------------------|------------------|---------------------|---|
| All participating countries | All countries | Fully pooled | Multicountry | Fully pooled with multicountry costing |
| | | | One country | Fully pooled with one-country costing |
| All participating countries | One country or subset of countries | Partially split | Multicountry* | Partially split with multicountry costing |
| | | | One country | Partially split with one-country costing |
| One country or subset of countries | One country or subset of countries | Fully split | Multicountry* | Fully split with multicountry costing |
| | | | One country | Fully split with one-country costing |

*Multicountry costing is feasible only if resource use data are available from more than one country.

Notons que la nécessaire **application d'un taux d'actualisation pour les études dont le suivi est de plus de 12 mois** n'a pas été effectuée à chaque fois. L'actualisation permet de comparer des interventions à différents moments du temps, en ramenant leurs coûts et résultats futurs à leur valeur présente. Selon le guide méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS) intitulé « Choix méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS » le taux d'actualisation est fixé à 4 % depuis 2005 pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans. De plus, l'HAS recommande que des calculs de sensibilité au taux d'actualisation soient menés pour apprécier la robustesse des conclusions de l'évaluation à l'égard de ce paramètre ¹³⁵. Parmi les 16 études de l'analyse économique, 8 ont suivi les patients pendant 3 ans. Un taux d'actualisation a été appliqué pour 4 de ces 8 études et variait entre 3 % et 6 %. Il

s'agissait de : ACME ¹⁰² avec un taux d'actualisation à 5 % / an, COURAGE ⁹ avec un taux à 3 % / an, ENDEAVOR II ^{7,130-132} avec un taux à 3 % / an et RITA 2 ¹⁰⁴ avec un taux à 6 % / an. Pour les études ARTS ^{67,71}, DECOPI ¹⁰³, EAST ⁹⁶ et ERACI ^{94,95} le calcul des coûts a été réalisé sans application d'un taux actualisation. Ces variabilités méthodologiques peuvent limiter nos conclusions.

Enfin, l'indicateur que nous avons utilisé pour rendre comparable nos coûts est **la parité de pouvoir d'achat (PPA)**. Ce taux exprime le rapport entre la quantité d'unités monétaires nécessaire dans différents pays pour se procurer le même « panier » de biens et de services. Cet indicateur n'est pas spécifique du domaine de la santé bien que fréquemment utilisé pour permettre des comparaisons.

- **Limites liées à l'évolution des pratiques pour les études sélectionnées**

Les pratiques médico-chirurgicales ont évolué avec le temps. En effet, les études que nous avons sélectionnées ont inclus des patients entre 1987 et 1990 pour la plus ancienne (étude ACME ¹⁰²) et entre 2005 et 2007 pour la plus récente (étude SYNTAX ¹⁰¹). Ainsi, pendant cette large période de 1987 à 2007, le greffon artériel s'est imposé comme le « *gold standard* » lors du pontage aortocoronaire et a détrôné le pontage veineux. Ce changement de pratique s'explique par les meilleurs résultats de perméabilité observés avec les pontages artériels. Avec un greffon veineux, le taux annuel d'occlusion est de 2 % entre la première et la cinquième année post-opératoire, de 5 % ultérieurement, de telle sorte qu'à 12 ans, 50 % des greffons sont occlus et 50 % des greffons perméables sont pathologiques. Les greffons faits avec l'artère mammaire interne gauche ont de meilleurs taux de perméabilité : 96 % à un an, 90 % à 10 ans ¹⁴⁰⁻¹⁴³. Parmi les études que nous avons sélectionnées, la proportion de greffon d'origine veineuse variait considérablement allant de 0 % à 25 % : 0 % dans l'étude SoS ⁵ qui était « récente » (inclusion de 1996 à 1999) et 25 % dans l'étude ERACI ^{94,95} qui était la plus ancienne (inclusion entre 1988-1992). De plus, sur la période des études sélectionnées, les stents actifs ont eux aussi considérablement évolué. Ainsi, le stent actif utilisé dans l'étude BENESTENT II ¹⁰⁷ était un stent imprégné d'héparine. Ce stent n'est plus commercialisé aujourd'hui. L'objectif de ce stent était d'empêcher la sténose intrastent en inhibant la formation de thrombine par fixation de l'antithrombine III sur l'héparine du stent. Ce stent a été le premier stent dit « actif » et il est maintenant remplacé par des stents libérant

des principes actifs antiprolifératifs comme ceux des études ENDEAVOR II ^{7,130-132}, RAVEL ¹⁰⁹, SIRIUS ⁶ et TAXUS IV ¹⁰⁸ (stent à élution de paclitaxel - Taxus[®], de zotarolimus – Endeavor[®] et de sirolimus - Cypher[®]). Nous avons fait le choix dans notre méta-analyse, d'une part, de classer le stent testé dans BENESTENT II comme un stent nu et, d'autre part, de ne pas distinguer les performances des stents actifs entre eux car les données actuelles de la littérature scientifique sont controversées. Les 4 méta-analyses comparant le stent actif à élution de paclitaxel *versus* le stent actif à élution de sirolimus concluent à une absence de différence significative en termes de risque de décès (toutes causes ou causes cardiaques) ^{4,53,144,145}. Selon les résultats des méta-analyses de Schömig *et al.* et Stettler *et al.*, le risque de survenue d'IDM avec ou sans onde Q après un suivi de 3 à 4 ans, n'est pas significativement différent entre les patients recevant un stent à élution de paclitaxel ou un stent à élution du sirolimus ^{53,144}. En revanche, ces 4 méta-analyses mettent en évidence une supériorité du stent à élution de sirolimus comparé au stent à élution de paclitaxel sur le besoin d'une nouvelle revascularisation de la lésion cible (noté TLR). Dans une récente méta-analyse publiée en 2012, Wei *et al.* ont comparé le stent à élution de zotarolimus (stent actif dit de deuxième génération) aux stents à élution de paclitaxel ou sirolimus (stents actifs dits de première génération) ¹⁴⁶. Les principaux résultats montrent que le stent à élution de zotarolimus à un taux de décès, d'IDM et de TLR combiné plus important que le stent à élution de sirolimus. A court terme, c'est-à-dire moins de un an, le risque relatif est de 1,41 avec un intervalle de confiance de 1,17 à 1,71. A moyen terme, ce risque relatif est de 1,33 avec un intervalle de confiance allant de 1,09 à 1,61. En revanche, sur ce même critère combiné, aucune différence significative entre le stent à élution de zotarolimus *versus* le stent à élution de paclitaxel n'est retrouvée. Sur le critère « survenue d'IDM », cette conclusion n'est plus vraie et le stent à élution de zotarolimus présente significativement de meilleurs résultats que le stent à élution de paclitaxel : risque relatif de 0,48 lorsque le suivi des patients est supérieur à un an avec un intervalle de confiance compris entre 0,32 et 0,73. Enfin, le traitement médicamenteux a aussi considérablement évolué sur la période correspondant aux périodes d'inclusions dans les études sélectionnées, c'est-à-dire entre 1987 et 2007. En effet, dans les études ACME ¹⁰² et RITA 2 ¹⁰⁴ où les inclusions ont été réalisées au début des années 1990, le traitement médicamenteux reposait principalement sur l'association bêtabloquant, inhibiteur calcique, antiagrégant plaquettaire et dérivé nitré. Les statines et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne faisaient pas partie des traitements proposés dans ces études alors qu'ils sont aujourd'hui recommandés par l'ESC ¹². Ces 2 classes pharmacologiques faisaient partie des

traitements médicamenteux de l'étude COURAGE ⁹ qui était l'étude la plus récente évaluant un traitement médicamenteux (inclusion des patients entre 1999 et 2004). Ces évolutions thérapeutiques peuvent limiter nos conclusions.

1.6. Conclusion

Notre méta-analyse en réseau met en évidence une absence de différence significative d'efficacité clinique entre les 5 traitements, après un an et 3 ans de suivi des patients, sur la mortalité d'une part et, le taux d'IDM d'autre part. En revanche, nous observons une différence statistiquement significative des coûts de traitement par patient. Après un an et 3 ans de suivi, le traitement le moins onéreux était le traitement par médicaments seuls avec un coût moyen par patient respectivement de 3 069 US \$ et 13 854 US \$. A ces 2 moments de suivi, c'est-à-dire à un an et à 3 ans, le coût moyen le plus élevé a toujours été obtenu avec le traitement par pontage aortocoronaire.

Nos résultats sont limités par le faible nombre d'étude dont nous disposons, par l'évolution des traitements dans le temps et par une importante variabilité dans les méthodes de calcul des coûts de traitement parmi les études retenues dans notre méta-analyse.

2. ETUDE DES COUTS DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ANGOR STABLE EN FRANCE

Dans ce travail, nous avons calculé les coûts directs de prise en charge des patients angoreux stables par une approche de modélisation. Ces coûts directs tenaient compte pour chaque traitement de son efficacité clinique.

2.1. Problématique

Les données économiques actuellement disponibles concernant la prise en charge des patients angoreux stable en France sont parcellaires. En effet, nous disposons des dépenses assurées par le régime général de l'Assurance Maladie pour la prise en charge de l'ALD n°13 « maladie coronaire » dont le montant était en 2009 de 4 183 millions d'euros. Cependant, ces dépenses sont non spécifiques de l'angor stable car cette ALD regroupe différentes maladies dues à l'ischémie myocardique. Par ailleurs, de nombreuses informations économiques concernant les traitements sont disponibles : les prix tarifs des médicaments et des consultations médicales, les tarifs des actes d'imagerie médicale, les tarifs des actes de biologie, les tarifs des GHS pour les hospitalisations, les tarifs des stents inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR), etc. En parallèle, nous disposons également des données d'efficacité pour les différents traitements de l'angor stable.

Par conséquent, il nous est apparu intéressant de connaître pour chaque stratégie thérapeutique de l'angor stable, le coût direct des différents traitements utilisés en tenant compte des résultats d'efficacité.

2.2. Objectif

L'objectif est de déterminer le coût de prise en charge selon la perspective de l'Assurance Maladie en 2011, pour les 4 stratégies thérapeutiques habituellement utilisées dans le traitement de l'angor stable : les médicaments seuls, l'angioplastie avec stent nu, l'angioplastie avec stent actif et le pontage aortocoronaire. Ce coût comprend les coûts liés au traitement et au suivi du patient sur une période de un an. Les coûts liés au diagnostic de la maladie n'étaient pas étudiés.

2.3. Méthode

Nous avons défini 6 situations cliniques qui correspondent aux différents états dans lequel un patient traité pour angor stable peut se retrouver un an après qu'il ait bénéficié d'une des 4 stratégies thérapeutiques. Pour chaque situation clinique, des soins étaient consommés par le patient pendant cette période. Ceci nous a permis de calculer le coût de chaque situation clinique.

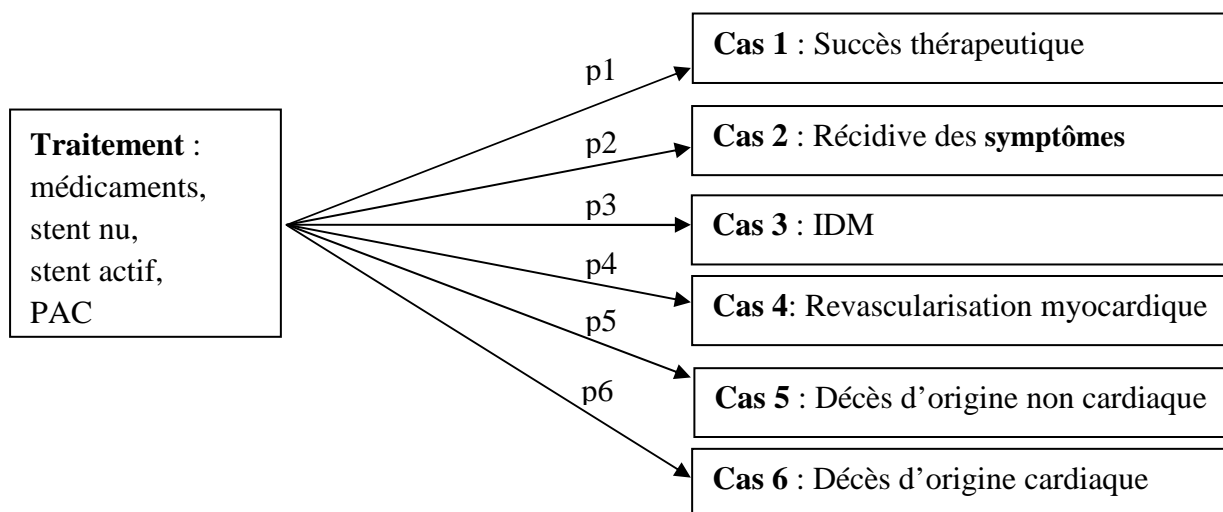
Pour définir la probabilité à un an d'être dans l'une des 6 situations cliniques nous avons fait une recherche bibliographique. Nous avons calculé le coût moyen de chaque stratégie thérapeutique en tenant compte de ces probabilités.

2.3.1. Traitements étudiés et situations cliniques

Les 4 stratégies thérapeutiques étudiées étaient celles habituellement effectuées dans le traitement de l'angor stable : les médicaments seuls, l'angioplastie avec stent nu, l'angioplastie avec stent actif et le pontage aortocoronaire.

Pour chaque stratégie thérapeutique étudiée, nous avons défini **6 situations cliniques** correspondant à l'état du patient après un an de suivi. Ces 6 situations, présentées dans la figure 18, étaient le succès thérapeutique, la récurrence des symptômes sans hospitalisation, l'IDM, la revascularisation myocardique, le décès d'origine non cardiaque et le décès d'origine cardiaque. A chacune de ces situations cliniques correspondait une probabilité de transition « p ». Il s'agissait de la probabilité pour un patient d'être dans l'un de ces états après un an de suivi.

Figure 18 : Modèle avec les 6 états cliniques traduisant l'efficacité des traitements étudiés.



IDM : infarctus du myocarde ; PAC : pontage aortocoronaire

2.3.2. Probabilités de chaque situation clinique

Nous avons effectué une recherche bibliographique sur la base de données PubMed de 1990 à juin 2012 pour connaître les probabilités de transition de chaque état clinique pour les 4 stratégies thérapeutiques. Le mot clé « *stable angina* » a été combiné à l'un des trois mots clés suivants : « *stents* [MeSH] », « *coronary artery bypass* [MeSH] » et « *drug therapy* [MeSH] ». Nous avons filtré notre recherche sur les « *Humans* ».

Les critères de sélection des études étaient :

- étude randomisée ou non ;
- étude dont au moins l'un des traitements évalués était les médicaments ou l'angioplastie avec stent nu ou l'angioplastie avec stent actif ou le pontage aortocoronaire ;
- étude présentant des données cliniques après un an de suivi des patients ; les données cliniques attendues étant les états cliniques définis précédemment, c'est à dire, le taux de récurrence des symptômes et/ou le taux d'IDM et/ou le taux de revascularisation et/ou le taux de décès d'origine cardiaque et/ou le taux de décès d'origine non cardiaque.
- étude ayant inclus au moins 50 % de patients avec une atteinte pluritronculaire ;

- étude ayant inclus au moins 50 % de patients stables, c'est à dire symptomatiques à l'exclusion des syndromes coronaires aigus et des IDM datant de moins de 24 heures.

Les études ayant inclus des patients exclusivement diabétiques n'ont pas été sélectionnées dans notre analyse.

Nous avons lu les titres et les résumés de 2 443 références électroniques. Parmi elles 21 ont été lues intégralement et 12 ont été retenues : ARTS ^{67,147}, CABRI (*Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation*) ¹⁴⁸, COURAGE ⁶⁴, ERACI ⁹⁴, e-SELECT registry (*Sirolimus-eluting coronary stents in an unselected worldwide population*) ¹⁴⁹, Euro Heart Survey ¹⁵⁰, GABI (*the German Angioplasty Bypass Surgery Investigation*) ¹⁵¹, MASS II ⁵⁷, SoS ⁷⁰, SPIRIT III (*Comparison of an Everolimus-Eluting Stent and a Paclitaxel-Eluting Stent in Patients With Coronary Artery Disease*) ¹⁵², SYNTAX ¹⁵³, SYNTAX PCI and CABG registries ¹⁵⁴.

Pour aucune des 4 stratégies thérapeutiques nous n'avons trouvé la probabilité p2, c'est-à-dire la probabilité de récurrence des symptômes. Le comité d'expert a estimé cette probabilité à 10 % de celle de p1 pour les 3 traitements invasifs (de 5 à 15 %) et à 17,5 % de celle de p1 pour le traitement par médicaments (de 10 à 25 %). La somme des probabilités de transition étant égale à 1, la probabilité p1 se calcule de la façon suivante : $1-(p2 + p3 + p4 + p5 + p6)$. Le tableau XXII présente les probabilités de transition pour chaque traitement.

Tableau XXII : Probabilités de transition pour les 4 stratégies thérapeutiques étudiées

| | p2 : Récidive des symptômes | p3 : IDM | p4 : revascularisation myocardique | p5 : décès d'origine non cardiaque | p6 : décès d'origine cardiaque |
|---|-------------------------------------|--|---|---|---------------------------------------|
| Médicaments (références bibliographiques ou avis d'experts) | 10 to 25% of p1 (avis d'experts) | 2 à 5 % 57,150 | 5 à 7,9% 57,150 | 1,3% 64 | 0,5% à 1,5% 57,64 |
| Angioplastie stent nu (références bibliographiques ou avis d'experts) | 5 to 15% of p1 (avis d'experts) | 2 à 8,3% 57,70,147,150 | 4,3 à 21% 57,64,70,147,150 | 1,2 à 1,3% 64,70 | 0,4 à 4,5 % 57,70 |
| Angioplastie stent actif (références bibliographiques ou avis d'experts) | 5 to 15% of p1 (avis d'experts) | 3 à 6,6% 149,152-154 | 4,2 à 13,5% 149,152-154 | 0,7 à 2,6% 149,152-154 | 1,3 à 4,7% 149,152-154 |
| PAC (références bibliographiques ou avis d'experts) | 5 to 15% of p1 (avis d'experts) | 2,5 à 6,8% 64,70,94,147,148,151,154 | 3 à 5,9% 64,70,94,147,148,151,154 | 0,4 à 1,4% 64,70,147,154 | 0,4 à 2,1% 64,70,147,154 |

IDM : infarctus du myocarde ; PAC : pontage aortocoronaire

2.3.3. Ressources utilisées pour chaque situation clinique

A chacune des 6 situations cliniques, correspondent des soins consommés par le patient ; ces soins étant hospitaliers et/ou ambulatoires. Nous avons quantifié les soins pour chaque stratégie thérapeutique. Les quantités de soins consommés sont issues des recommandations publiées par la Haute Autorité de Santé en 2012 « actes et prestations – affection de longue durée maladie coronarienne »¹⁵⁵, par la Société Européenne de Cardiologie en 2006 « *Guidelines on the management of stable angina pectoris* »¹² et par différentes sociétés savantes dont la Société Américaine de Cardiologie en 2012 « *Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease* »⁸². Lorsque les données n'étaient pas renseignées dans ces recommandations ou dans la littérature médicale, l'avis du comité d'expert était pris.

Les quantités de soins consommés étaient les soins liés au traitement et les soins liés au suivi du patient. Lorsque cela était possible ces soins étaient codés via la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), la classification des Groupes Homogènes de Malades (GHM) et la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR).

▪ Quantité de soins liés au traitement :

Pour tous les patients, nous avons quantifié les médicaments prescrits et administrés pendant une année de suivi. Les données ont été apportées à partir des études COURAGE⁶⁴ et SYNTAX¹⁵³. Nous présentons les résultats pour chaque classe thérapeutique dans le tableau XXIII.

Pour les patients traités par l'une des 3 techniques invasives, nous devons ajouter en plus des médicaments, un séjour hospitalier permettant la réalisation de la procédure de revascularisation. Pour les patients bénéficiant d'un traitement par angioplastie, nous devons ajouter le nombre de stent implanté. Notre étude s'intéressant aux patients pluritrunculaires, nous avons fait l'hypothèse que le nombre de stent était de 2 unités par patient. Selon la classification des GHM, une angioplastie correspondait à un séjour hospitalier intitulé « Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde ». Il existait 5 codes GHM à ce séjour en fonction du niveau de sévérité du patient pris en charge : 05K061, 05K062, 05K063, 05K064 et 05K06T. Grâce à la base de données de l'ATIH, nous pouvons connaître le nombre de patients dont le diagnostic majeur était l'un de ces 5 codes ainsi que l'âge des patients concernés.

Une hospitalisation pour pontage aortocoronaire avait 2 intitulés auxquels étaient rattachés 8 codes GHM en fonction de la sévérité du patient pris en charge : « pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie » avec les codes 05C051, 05C052, 05C053 et 05C054 et « pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie » avec les codes 05C041, 05C042, 05C043 et 05C044. De la même manière que précédemment, grâce à la base de données de l'ATIH nous connaissons le nombre de patients âgés de 50 à 70 ans dont l'hospitalisation a été codée par l'un de ces 8 GHM.

Tableau XXIII : Quantité de médicaments consommés pour chaque traitement étudié

| | Médicaments COURAGE⁶⁴ | Stent nu COURAGE⁶⁴ | Stent actif SYNTAX¹⁵³ | PAC SYNTAX¹⁵³ |
|---|---|--|---|-------------------------------------|
| Aspirine (12 mois) | 95 % | 95 % | 91 % | 84 % |
| Statine (12 mois) | 95 % | 93 % | 87 % | 75 % |
| Inhibiteur de l'enzyme de conversion (12 mois) | 62 % | 64 % | 55 % | 45 % |
| Bêtabloquant (12 mois) | 89 % | 85 % | 81 % | 79 % |
| Inhibiteur calcique (12 mois) | 49 % | 40 % | 26 % | 18 % |
| Dérivé Nitré (12 mois) | 67 % | 53 % | NA | NA |
| Clopidogrel (1 mois) | - | 95 %* | - | - |
| Clopidogrel (12 mois) | - | - | 71 % | 15 % |

▪ **Quantité de soins liés au suivi :**

Les soins liés au suivi du patient appartenait à 3 secteurs : les soins ambulatoires, les soins nécessaires pour prendre en charge d'éventuelles complications et les transports médicaux pour ces éventuelles hospitalisations.

- Soins ambulatoires :

Pour les 4 traitements étudiés et pour chaque situation clinique, le patient a consommé sur la période de un an les soins ambulatoires suivant : 4 consultations chez le médecin généraliste, une consultation chez le cardiologue avec la réalisation d'un ECG de repos (code

CCAM : DEQP003) et d'un ECG de stress (code CCAM : DKRP004) et, un bilan biologique incluant un bilan lipidique, une glycémie à jeun, une créatinine plasmatique, une numération et formule sanguine. Pour la situation clinique « récurrence des symptômes », les recommandations préconisent au patient de consulter son médecin et d'effectuer des examens radiologiques invasifs ou non, dès lors qu'il note un changement dans sa symptomatologie. Selon l'HAS, le patient est suivi par la cardiologue au rythme d'une visite annuelle ou « *plus souvent, si aggravation ou nouvelle symptomatologie cardiovasculaire ou modification du traitement* ». Nous faisons l'hypothèse que les patients dans la situation clinique « récurrence des symptômes » ont une consultation supplémentaire de cardiologue. Parmi les examens radiologiques effectués dans cette situation clinique nous assumons l'hypothèse, en l'absence de détail dans les recommandations, que 25% des patients avaient une échocardiographie de stress (code CCAM : DAQM003), 25 % avaient une scintigraphie cardiaque (code CCAM : DAQL011), 25 % avaient une échocardiographie et une coronarographie et 25 % avaient une scintigraphie cardiaque et une coronarographie. Cette coronarographie étant réalisée en ambulatoire, le code retenu était le GHM 05K10J.

- Hospitalisations pour complications

Tous les patients dans la situation clinique « IDM » ont été hospitalisés pour la prise en charge de cette complication. Le séjour hospitalier correspondant avait un des 5 GHM intitulés « infarctus aigu du myocarde » (codes 05M041, 05M042, 05M043, 05M044 et 05M04T).

Les patients dans la situation clinique « revascularisation myocardique » ont tous été hospitalisés avec un séjour dont le GHM était codé « pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie » ou « pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie » ou « endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde » dont les codes ont été cités précédemment.

Les patients dans la situation clinique « mort d'origine non cardiaque » ont été hospitalisés dans 63 % des cas. Cette proportion a été calculée à partir des données issues de 3 bases nationales : ATIH, INSEE et CépiDc. La base de données ATIH permet de connaître pour chaque séjour hospitalier la catégorie majeure de diagnostic (ex : affection de l'appareil circulatoire, affection de l'appareil respiratoire, etc.), l'âge du patient et son statut vital (décès ou non pendant l'hospitalisation). Un séjour hospitalier correspondant à une hospitalisation « mort d'origine non cardiaque » était un séjour dont le code GHM ne commençait par le

code 05, c'est à dire un séjour dont le code n'appartenait pas à la catégorie « affection de l'appareil circulatoire ». La base de données INSEE enregistre tous les décès qu'ils soient hospitaliers ou extra-hospitaliers. La base de données CépiDc enregistre pour tous les décès, hospitaliers ou extrahospitaliers, la cause médicale utilisant la Classification Internationale des Maladie CIM 10. Grâce à ces bases de données nous avons également calculé le taux de patients morts à l'hôpital avec une cause cardiaque. Ce taux était en 2011 de 48 %. Le séjour hospitalier associé à cette situation « décès d'origine cardiaque » était codé dans la classification des GHM par un code débutant en 05.

- Transports sanitaires

Parmi les 6 situations cliniques envisagées, 4 d'entre elles pouvaient nécessiter des transports médicaux. Il s'agissait des situations « IDM », « revascularisation », « décès d'origine non cardiaque » et « décès d'origine cardiaque ».

Selon les données personnelles et non publiées de l'investigateur principal du registre FAST MI ¹⁵⁶ (*French Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction*) les patients hospitalisés pour un IDM arrivaient dans le centre hospitalier via le Service d'Aide Médicale Urgente ou Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SAMU ou SMUR) pour 74 % d'entre eux, via une ambulance privée pour 14 % des cas et via les Pompiers pour 12 % des cas. Selon les données d'une enquête prospective menée au sein de l'Hôpital Européen Georges Pompidou dans les services de Cardiologie et de Chirurgie Cardiaque, les patients hospitalisés pour une revascularisation myocardique programmée utilisaient lors de cette hospitalisation une ambulance privée pour 21 % d'entre eux et un taxi médicalisé pour 7 % d'entre eux. Les autres patients utilisaient des moyens de transport personnels.

Aucune donnée publiée n'est disponible concernant les moyens de transport utilisés dans la situation clinique « décès d'origine cardiaque ». Nous faisons l'hypothèse que dans cette situation les transports médicaux utilisés étaient les mêmes que ceux de la situation clinique « IDM ». Dans la situation clinique « décès d'origine non cardiaque » et en l'absence de donnée publiée, nous avons fait l'hypothèse que les quantités consommées de transport étaient : SAMU ou le SMUR pour 40 % des patients, pompiers pour 40 %, ambulance privée pour 10 % et taxi médicalisé pour 10 %.

Le tableau XXIV résume les quantités de soins consommés pour les 6 situations cliniques.

Tableau XXIV : Quantité de soins consommés pour chacune des 6 situations cliniques.

| | | Succès clinique | Récidive des symptômes | IDM | Revascularisation | Décès non cardiaque | Décès cardiaque |
|---------------------------|--|-----------------|------------------------|----------|-------------------|---------------------|-----------------|
| Soins ambulatoires | 4 visites médecin généraliste – 1 visite cardiologue | X (100%) | X (100%) | X (100%) | X (100%) | X (100%) | X (100%) |
| | 1 ECG de repos - 1 ECG d'effort | X (100%) | X (100%) | X (100%) | X (100%) | X (100%) | X (100%) |
| | 1 bilan biologique | X (100%) | X (100%) | X (100%) | X (100%) | X (100%) | X (100%) |
| | seconde visite cardiologue | | X (100%) | | | | |
| | Echocardiographie de stress | | X (25%) | | | | |
| | Scintigraphie myocardique | | X (25%) | | | | |
| | Echocardiographie de stress et coronarographie | | X (25%) | | | | |
| | Scintigraphie myocardique et coronarographie | | X (25%) | | | | |
| Hospitalisation | IDM aigu (codes GHM : 05M041, 05M042, 05M043, 05M044 et 05M04T) | | | X (100%) | | | |
| | PAC avec ou sans coronarographie (05C051, 05C052, 05C053, 05C054, 05C041, 05C042, 05C043, 05C044) – endoprothèse sans IDM (05K061, 05K062, 05K063, 05K064, 05K06T) | | | | X (100%) | | |
| | Mort pendant une hospitalisation non cardiologique (codes : tous les GHM sauf ceux débutant par 05) | | | | | X (63%) | |
| | Mort pendant une hospitalisation cardiologique (codes : tous les GHM débutant par 05) | | | | | | X (48%) |
| Transport Médical | SAMU | | | X (74%) | | X (40%) | X (74%) |
| | Ambulance privée | | | X (14%) | X (21%) | X (10%) | X (14%) |
| | Pompiers | | | X (12%) | | X (40%) | X (12%) |
| | Taxi médicalisé | | | | X (7%) | X (10%) | |

2.3.4. Coûts unitaires

La perspective était celle de l'Assurance Maladie, avec une prise en charge à 100 % des soins effectués pour chaque patient en Affection Longue Durée 13 « maladie coronaire » et après déduction de la partie restant à la charge de chaque patient, c'est-à-dire 1 € pour une consultation médicale, 1 € pour des analyses de biologie médicale, 0,5 € par boîte de médicaments, 2 € par transport sanitaire, 18 € pour un acte dont le tarif est supérieur à 120 € qu'il soit fait en cabinet de ville ou en centre hospitalier et, 18 € pour une hospitalisation de plus de 24 heures. L'année de référence choisie était 2011.

Les coûts unitaires des visites médicales, des examens radiologiques, des bilans biologiques et des médicaments sont ceux publiés au Journal Officiel et disponibles sur le site de l'Assurance maladie ¹⁵⁷. Les coûts unitaires des médicaments sont consultables sur le site du Vidal[®]. Les coûts unitaires des hospitalisations sont les tarifs des Groupes Homogènes de Séjour (GHS) reliés aux GHM que nous avons sélectionnés. Ces tarifs ont été remis à jour le 1^{er} mars 2011 par un arrêté ministériel ⁸⁷. Le coût unitaire des stents est issu de la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) consultable sur le site de l'Assurance Maladie.

Nous présentons dans le tableau XXV les coûts unitaires retenus.

- **Visites médicales** : L'Assurance Maladie remboursait 22 € par consultation médicale chez le médecin généraliste et 24 € pour une consultation médicale chez le cardiologue.
- **Examens radiologiques** : Le tarif d'un ECG de repos, d'un ECG d'effort, d'une échographie cardiaque de stress et d'une scintigraphie myocardique était respectivement de 13 €, 76 €, 147 € et 381 €. Une coronarographie ambulatoire coûtait 797 €.
- **Examens biologiques** : le tarif du bilan biologique défini précédemment était de 19 €.
- **Médicaments** : Pour chaque médicament, nous avons calculé son coût en tenant compte de la Dose Définie Journalière de 2011 (notée DDJ) qui est une unité créée par l'Organisation Mondiale de la Santé afin de pouvoir comparer l'utilisation des médicaments. Le coût journalier pour chaque médicament a été obtenu en multipliant la DDJ par le prix unitaire. Au sein d'une même classe thérapeutique, il existait différents principes actifs indiqués dans le traitement de l'angor stable et commercialisés sous un nom de marque ou de

générique. Cette variabilité expliquait que pour une même classe thérapeutique nous avons des coûts minimum et maximum. Pour chaque classe thérapeutique, le coût médian a été calculé en utilisant une loi uniforme continue ; le principe de cette loi étant que toutes les valeurs entre le minimum et le maximum avaient la même probabilité d'être tirée au sort.

▪ **Hospitalisation pour une angioplastie avec stent nu :**

La base de données nationale ATIH nous a permis d'identifier tous les patients âgés de 50 à 70 ans et hospitalisés en 2011 pour « Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde » en utilisant les codes 05K061, 05K062, 05K063, 05K064 et 05K06T. Nous avons calculé le coût de chaque séjour possédant cet intitulé en procédant de la manière suivante :

- pour un séjour dont la durée d'hospitalisation était inférieure à la borne basse, le coût était obtenu en additionnant le forfait extrême bas au tarif journalier extrême bas ;
- pour un séjour dont la durée était supérieure à la borne haute, le coût était obtenu en additionnant le tarif du GHS correspondant au tarif extrême haut ;
- pour un séjour dont la durée était comprise entre les 2 bornes, le coût correspondait au tarif du GHS.

Au coût de chaque séjour, nous avons ajouté le coût des suppléments journaliers de réanimation, de soins intensifs et de surveillance continue. A chaque séjour, nous avons soustrait le forfait hospitalier qui était à la charge du patient. En raison, de la variabilité des coûts que nous observons pour l'ensemble des séjours isolés, nous avons calculé le coût médian d'un séjour ainsi que l'écart interquartiles 25-75% noté $IQR_{25-75\%}$. Le coût médian d'une hospitalisation pour angioplastie était de 2 645 € et celui de l' $IQR_{25-75\%}$ était de 2 489 à 2 802 €.

Nous avons ensuite ajouté au coût du séjour, le coût lié à l'implantation de 2 stents nus. Le tarif remboursé par l'Assurance Maladie pour un stent nu était compris entre 550 € et 880 €, en fonction du nom commercial du stent et de ses indications thérapeutiques (codes LPPR : 3142930 et 3180468). Au total, le coût médian d'une angioplastie avec implantation de 2 stents nus était de 3 907 € et celui de l' $IQR_{25-75\%}$ était de 3 589 à 4 532 €.

▪ **Hospitalisation pour une angioplastie avec stent actif :** Le coût du séjour était identique pour une angioplastie avec implantation de 2 stents actifs et une angioplastie avec implantation de 2 stents nus. En revanche, la valeur du remboursement des stents variait et

était compris entre 1 100 et 1 150 € (codes LPPR 3103976 et 3166310) pour un stent actif. Au total, le coût médian d'une angioplastie avec implantation de 2 stents actifs était de 4 757 €, avec un IQR_{25-75%} de 4 689 à 5 132 €.

- **Hospitalisation pour IDM :** Selon la même méthode que celle décrite ci dessus, nous avons calculé le coût médian d'une hospitalisation pour IDM. Les codes correspondant à ce séjour étaient 05M041, 05M042, 05M043, 05M044 et 05M04T. Le coût médian était de 2 466 €, avec un IQR_{25-75%} de 1 209 à 3 361 €.

- **Hospitalisation pour revascularisation myocardique :** Les codes retenus ont été présentés précédemment. Il s'agissait des codes pour les séjours « pontages aortocoronariens avec ou sans cathétérisme cardiaque ou coronarographie » ou « endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde ». Le coût médian, calculé selon la même méthode que ci-dessus, était de 4 289 €, avec un IQR_{25-75%} de 3 589 à 5 132 €.

- **Hospitalisation pour un PAC :** Selon la même méthode que celle décrite ci dessus, nous avons calculé le coût médian d'un PAC. Il était de 15 105 €, avec un IQR_{25-75%} 12 297 à 16 097 €.

- **Hospitalisation pour un décès d'origine non cardiaque :** Selon la même méthode que celle décrite ci-dessus nous avons calculé le coût d'un séjour hospitalier suivi d'un décès d'origine non cardiologique. La base de donnée ATIH nous ayant permis d'identifier tous les séjours avec décès et dont la catégorie majeure de diagnostic n'était pas 05 « affection de l'appareil circulatoire ». Le coût médian était de 9 290 € et l'IQR_{25-75%} était de 4 380 et 10 111 €.

- **Hospitalisation pour un décès d'origine cardiaque :** Selon la même méthode, le coût médian de cette hospitalisation était de 4 595 €, avec un IQR_{25-75%} de 1 572 à 12 086 €.

- **Transports médicaux :** Selon la base donnée dite « base d'Angers »¹⁵⁸, le coût d'une heure de SAMU/SMUR était de 840 €. Cette base de données de comptabilité analytique constitue un référentiel pour le coût des activités non cliniques des établissements hospitaliers. Le coût d'un transport en ambulance privée était celui du forfait agglomération

de 57 € auquel s'ajoutait le tarif kilométrique pour un trajet que nous avons fixé entre 5 et 20 kilomètres, soit 25 € et 85 € ; le reste à charge pur l'assuré étant de 2 € par trajet. Le coût médian du trajet était au total de 105 €. Le coût d'un trajet similaire effectué en taxi conventionné par l'Assurance Maladie était de 20 à 80 €. Le coût médian de ce trajet était de 60 €.

2.3.5. Gestion de l'incertitude

Pour chaque traitement étudié, nous avons réalisé des simulations de Monte-Carlo (1 000 itérations pour chacune des stratégies). Pour tenir compte de la variabilité, nous avons obtenu par tirage les valeurs des paramètres à chaque itération selon une distribution :

- loi uniforme pour les coûts des traitements médicamenteux et pour les trajets médicaux, c'est à dire que toutes les valeurs ont une chance égale de se réaliser.
- loi triangulaire pour les coûts des hospitalisations. Nous avons défini les valeurs minimum, probable et maximum comme étant respectivement le coût minimum, le coût médian et le coût maximum ; les valeurs proches du coût médian étant plus susceptibles de se réaliser.
- loi normale bornée à 0 pour les probabilités de transition.

La distribution des coûts totaux pour chacune des stratégies étant asymétrique, nous avons proposé dans un deuxième temps d'estimer le coût moyen dans chacune des stratégies et leur intervalle de confiance de 95 % (IC 95 %) à l'aide de 100 ré-échantillonnages avec remise des simulations de Monte Carlo (*bootstrap*).

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel R version 2.12.

Tableau XXV : Coûts unitaires des soins consommés (en 2011 et en €)

| | | Coût médian | Coût fixe | Coût Mini | Coût Maxi |
|--|---|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Traitement | Aspirine (12 mois) | | 29 | - | - |
| | Statine (12 mois) | 330 | | 222 | 430 |
| | Inhibiteur Enzyme de Conversion (12 mois) | 177 | | 95 | 260 |
| | Betabloquant (12 mois) | 126 | | 48 | 218 |
| | Inhibiteur calcique (12 mois) | 193 | | 81 | 298 |
| | Dérivé Nitré (12 mois) | 50 | | 33 | 67 |
| | Clopidogrel (12 mois) | 468 | | 354 | 582 |
| | Clopidogrel (1 mois) | 39 | | 30 | 49 |
| | Angioplastie avec stent nu (2 stents) | 3 907 | | 3 589 | 4 532 |
| | Angioplastie avec stent actif (2 stents) | 4 757 | | 4 689 | 5132 |
| PAC | 15 105 | | 12 297 | 16 097 | |
| Soins ambulatoires | 1 consultation médecin généraliste | | 22 | - | - |
| | 1 consultation cardiologue | | 24 | - | - |
| | 1 ECG au repos | | 13 | - | - |
| | 1 ECG à l'effort | | 76 | - | - |
| | 1 bilan biologique | | 19 | - | - |
| | 1 Echocardiographie de stress | | 147 | - | - |
| | 1 Scintigraphie myocardique | | 381 | - | - |
| | 1 Echocardiographie et coronarographie | | 944 | - | - |
| | 1 Scintigraphie myocardique et coronarographie | | 1 178 | - | - |
| Hospitalisa- tion pour complication | IDM | 2 466 | | 1 209 | 3 361 |
| | Revascularisation (angioplastie ou PAC) | 4 289 | | 3589 | 5132 |
| | Hospitalisation avec décès de cause non cardiaque | 9 290 | | 4 380 | 10 111 |
| | Hospitalisation avec décès de cause cardiaque | 4 595 | | 1 572 | 12 086 |
| Transport Médical | SAMU | | 840 | | |
| | Ambulance privée | | 105 | 80 | 140 |
| | Taxi médicalisé | | 60 | 20 | 80 |
| | Pompiers | 0 | | | |

2.4. Résultats

Dans la situation de succès thérapeutique, c'est-à-dire sans que les probabilités de distribution des 6 états cliniques ne soient prises en compte, le coût annuel de la prise en charge d'un patient était de 1 134 € avec le traitement par médicaments seuls, de 5 145 € pour l'angioplastie avec stents nus, 6 125 € pour l'angioplastie avec stents actifs et 15 462 € pour le pontage aortocoronarien. Les coûts moyens annuels étaient significativement différents (intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) disjoints entre les 4 traitements étudiés). Le coût moyen d'un échec thérapeutique était de 4 365 € avec le traitement par médicaments seuls, de 8 192 € pour l'angioplastie avec stents nus, 9 129 € pour l'angioplastie avec stents actifs et 18 627 € pour le pontage aortocoronarien. L'échec thérapeutique correspondait à la récurrence des symptômes, d'un IDM, d'une revascularisation myocardique ou d'un décès. Le tableau XXVI présente les coûts associés à chaque type d'échec thérapeutique avec les IC 95 % correspondant.

Lorsque les probabilités des 6 états cliniques étaient prises en compte dans nos modèles, les coûts directs après un an de suivi des patients étaient de 1 518 € pour le traitement par médicaments seuls, de 5 804 € pour le traitement par angioplastie avec stent nu, 6 656 € pour le traitement par angioplastie avec stent actif et 15 748 € pour le traitement par pontage aortocoronarien. Ces coûts tenaient compte de l'efficacité de chaque traitement. L'IC 95 % de chaque stratégie étant disjoint des IC 95 % des 3 autres stratégies, cela impliquait que les coûts moyens obtenus étaient significativement différents. Pour chaque traitement étudié, les 2 principaux postes de dépense étaient assurés par les coûts liés au traitement lui-même et les coûts liés aux complications entraînant une hospitalisation. Les coûts moyens et les IC 95 % des différents postes de dépense sont présentés dans le tableau XXVII. Les coûts liés exclusivement au traitement étaient de 909 € pour le traitement par médicaments, de 4 920 € pour l'angioplastie avec stent nu dont 696 €, de 5 900 € pour l'angioplastie avec stent actif et de 15 237 € pour le pontage aortocoronarien. Ces coûts étaient significativement différents entre eux, les IC 95 % étant disjoints. Les coûts liés aux hospitalisations pour une complication, c'est à dire un IDM ou une revascularisation ou un décès hospitalier, étaient respectivement de 510 €, 788 €, 663 € et 426 € pour le traitement par médicaments, angioplastie avec stent nu, angioplastie avec stent actif et pontage aortocoronarien. L'IC 95 % du coût lié aux complications avec hospitalisation pour le traitement par médicament était disjoint de celui du traitement par angioplastie avec stent nu. L'IC 95 % de ce coût était disjoint entre le traitement par angioplastie avec stent nu et les traitements par médicaments et

pontage aortocoronarien. L'IC 95 % du coût des complications avec hospitalisation pour le traitement par angioplastie avec stent actif était disjoint de celui observé avec le traitement par pontage. L'IC 95 % de ce coût pour le traitement par pontage était différent de celui observé avec les 2 techniques d'angioplastie. Les coûts liés exclusivement aux médicaments étaient respectivement de 909 €, 696 €, 895 € et 556 € pour les traitements par médicaments seuls, angioplastie avec stents nus, angioplastie avec stents actifs et pontage.

Notons que les coûts annuels liés aux soins ambulatoires (consultations médicales, actes d'imagerie et de biologie) et aux transports médicalisés étaient tous les 2 inférieurs à 100 € pour les 4 traitements étudiés.

Tableau XXVI : Coût pour chaque traitement en distinguant la situation clinique après un suivi de an des patients (moyenne et IC 95 %, en 2011 et en €)

| | Médicaments | Angioplastie stent nu | Angioplastie stent actif | Pontage aortocoronarien |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Succès thérapeutique | 1 134 (1 128 - 1 141) | 5 145 (5 131 - 5 161) | 6 125 (6 117 - 6 134) | 15 462 (15 388 - 15 504) |
| Récurrence des symptômes | 1 438 (1 381 - 1 495) | 5 448 (5 365 - 5 531) | 6 435 (6 363 - 6 507) | 15 863 (15 670 - 16 055) |
| IDM | 3 732 (3 548 - 3 917) | 7 967 (7 805 - 8 128) | 8 850 (8 742 - 8 959) | 18 323 (18 059 - 18 587) |
| Revascularisation | 5 308 (5 225 - 5 392) | 9 321 (9 252 - 9 390) | 10 340 (10 270 - 10 410) | 19 615 (19 317 - 19 914) |
| Décès non cardiaque | 6 241 (5 920 - 6 563) | 10 314 (9 836 - 10 792) | 10 974 (10 612 - 11 336) | 20 850 (20 282 - 21 418) |
| Décès cardiaque | 4 195 (3 409 - 4 981) | 7 909 (7 555 - 8 263) | 9 048 (8 724 - 9 371) | 18 485 (17 640 - 19 331) |

IC : intervalle de confiance ; IDM : infarctus du myocarde

Tableau XXVII : Répartition des coûts pour chaque traitement en distinguant les postes de dépense après un suivi de an des patients (moyenne et IC 95 %, en 2011 et en €)

| | Médicaments | Angioplastie stent nu | Angioplastie stent actif | Pontage aortocoronarien |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Coûts liés au traitement effectué | 909 (904 – 914) | 4 920 (4 908 - 4 932) | 5 900 (5 892 - 5 907) | 15 237 (15 186 - 15 287) |
| Coûts liés aux hospitalisations pour complications | 510 (433 – 586) | 788 (695 - 882) | 663 (578 - 748) | 426 (358 - 494) |
| Coûts liés aux soins ambulatoires | 63 (51 - 75) | 39 (28 - 49) | 37 (28 - 47) | 42 (32 - 51) |
| Coûts liés aux transports médicaux | 35 (27 - 44) | 57 (47 - 67) | 56 (48 - 64) | 44 (34 - 53) |
| Coûts directs pour un an de suivi | 1 518 (1 436 - 1 599) | 5 804 (5 705 - 5 902) | 6 656 (6 566 - 6745) | 15 748 (15 663 - 15 834) |

IC : intervalle de confiance

2.5. Discussion

Le coût annuel moyen, en cas de succès thérapeutique, variait de façon importante en fonction du traitement : de 1 134 € pour le traitement médicamenteux à 15 462 € pour le pontage. En tenant compte des probabilités des 6 évènements cliniques, le coût moyen annuel d'un patient traité par médicament était de 1 518 €. Ce coût progressait de 384 € (+ 34 %) par rapport au coût observé en situation de succès thérapeutique seul. Cette différence de coût de 384 € correspondait aux coûts liés à la prise en charge de l'ensemble des complications que nous avons définies en fonction de leur probabilité de survenue. Il s'agit de la plus forte progression observée entre les 4 traitements étudiés. En effet, cette progression était de respectivement 659 € (+13 %), 531 € (+ 9 %) et 286€ (+ 2 %) avec le traitement par angioplastie avec stents nus, par angioplastie avec stents actifs et par pontage aortocoronaire. Au total, cela signifiait que les coûts liés à la survenue de l'une des 5 situations d'échec thérapeutique étaient d'autant moins importants que le traitement était invasif ; le plus faible coût lié à la prise en charge des complications étant observé avec la technique chirurgicale.

Le coût lié exclusivement aux médicaments était compris entre 556 et 909 € en fonction de stratégies étudiées. Ces coûts ont été calculés à partir des quantités de médicaments consommés par les patients inclus dans les études COURAGE⁶⁴ et SYNTAX¹⁵³. En pratique courante, il est possible que les quantités soient différentes car dans les études cliniques les patients sont sélectionnés et ont un suivi clinique rapproché les encourageant à être particulièrement observant. Cependant, notons que dans ces 2 études cliniques, le pourcentage de consommation des IEC était seulement compris entre 45 % et 62 %. Ce faible taux de prescription peut s'expliquer par le fait que les recommandations de l'ESC pour l'utilisation des IEC sont plus récentes que les périodes d'inclusion des patients dans ces 2 études (de 1999 à 2004 pour COURAGE et de 2005 à 2007 pour SYNTAX).

Par ailleurs, nos résultats soulignent la variabilité des prix des médicaments prescrit dans le traitement de l'angor stable. Cette variabilité s'explique d'une part, par l'existence de génériques avec des prix inférieurs aux médicaments princeps pour toutes les classes thérapeutiques sauf pour l'acide acétylsalicylique (prix du princeps aligné sur celui des génériques) et, d'autre part, par l'existence de différents principes actifs qui ont des prix éloignés au sein d'une même classe. Ainsi, comme nous l'avons vu au tableau V page 47 : Coûts annuels des principaux médicaments prescrits à visée pronostique ou symptomatique dans l'angor stable), le coût annuel d'un traitement par rosuvastatine princeps (Crestor[®]) était de 426 €, alors que celui par simvastatine princeps (Zocor[®]) était de 385 € et celui de la simvastatine générique de 236 €.

Selon les résultats d'un registre de 3 930 patients allemands ayant bénéficié en 2006 de la pose d'au moins un stent coronaire pour une maladie angineuse stable ou instable, le coût lié exclusivement à l'hospitalisation pour effectuer la revascularisation était très proche des coûts que nous avons calculé. En effet, le coût moyen d'une procédure avec implantation de stent nu était de 3 608 € en Allemagne alors que selon nos résultats ce coût était en France en 2011 de 3 907 € (coût médian de la procédure). Pour une angioplastie avec stent actif, le coût observé dans le registre Allemand était de 4 988 € en 2006 et de 4 757 € dans notre étude. Notons que le nombre moyen de stent par patient dans ce registre est proche de 1,4 stent par patient alors qu'il était de 2 dans nos modèles¹⁵⁹.

Dans une étude menée en Italie, en 2004, sur une série de 100 patients, les coûts moyens liés exclusivement à la procédure d'angioplastie avec implantation de stents actifs étaient compris entre 6 390 et 9 828 €. Ces coûts étaient plus élevés que ceux que nous avons

obtenu dans notre étude, en 2004 la différence de prix unitaire entre un stent actif et un stent nu était plus importante qu'en 2011 ¹⁶⁰.

Il nous a semblé important de connaître le coût de chaque traitement, que ce soit en situation de succès thérapeutique ou d'échec ou, que ce soit en tenant compte des probabilités de survenue de ces situations, nous semble essentiel. En effet, selon les données françaises de l'observatoire ONACI de la Société Française de Cardiologie, il ressort qu'entre 2004 et 2008, le traitement par angioplastie, par médicaments et par pontage représentaient respectivement 45,7 %, 40 % et 8,6 % des traitements faits dans la prise en charge de l'angor stable. Sur cette même période, il apparaît que si le recours à l'angioplastie a augmenté en passant de 49 à 52 %, la proportion de patients traités exclusivement par médicaments a diminué de 39 % à 34 %, tout comme celle traitée par pontage aortocoronaire ⁹¹. Par ailleurs, sur cette période, le taux de patient souffrant d'angor stable ou d'ischémie silencieuse a légèrement progressé de 20 à 24 % de l'ensemble des patients suivis. De plus, en parallèle de cette augmentation du taux d'angioplastie notons que depuis la publication des « critères appropriés pour la revascularisation myocardique » (*Appropriate Use Criteria for cardiac revascularization*) ^{161,162} différentes études ont rapporté un taux de procédures invasives inappropriées ou douteuses qui étaient compris entre 31 % et 49 % pour les patients ne souffrant pas d'une maladie coronaire à la phase aiguë ^{163,164}. Selon les auteurs ce taux abusif de traitements invasifs et particulièrement d'angioplastie est du à une conviction excessive quant aux bénéfices de ces traitement par les patients et par les cardiologues ¹⁶⁵. Bien que ce taux soit peut-être excessif, il est certain que les procédures invasives inappropriées ont un coût et nos résultats peuvent aider à quantifier ce coût inutile et évitable.

Nos résultats sont limités par l'ensemble des hypothèses que nous avons formulé pour quantifier les soins consommés lorsque ces données n'étaient pas disponibles dans les études cliniques et/ou recommandations. Nous avons focalisé notre analyse sur les coûts directs d'une population âgée de 50 à 70 ans, c'est à dire d'une population active. Il serait intéressant de pouvoir compléter notre analyse par une étude des coûts indirects liés à l'angor stable. D'autre part, nous avons calculé un coût de prise en charge sur une période d'une année. Cette période est très courte au regard d'une maladie comme l'angor stable qui est une maladie chronique. Il serait intéressant d'envisager des modèles tels que ceux que nous avons construits sur une durée plus longue.

2.6. Conclusions

Ce travail nous a permis de calculer le coût moyen annuel de chaque traitement de l'angor stable en tenant compte de leur efficacité. Pour se faire, nous avons défini d'une part 6 situations cliniques correspondant aux possibles états cliniques du patient un an après l'instauration du traitement étudié et, d'autre part, déterminé les quantités de soins consommés pour chacune de ces situations cliniques.

Selon la perspective de l'Assurance Maladie et pour l'année 2011, la stratégie médicamenteuse était la moins onéreuse avec un coût moyen annuel de 1 518 €. Le traitement par pontage aortocoronaire était le plus onéreux des 4 traitements étudiés, avec un coût moyen annuel de 15 237 €.

Notre travail nous a permis de calculer les coûts propres à chaque traitement et ceci en distinguant les différents postes de dépenses. En perspective de ce travail, nous allons effectuer une modélisation coût-efficacité pour répondre à la question : quelle est la stratégie la plus coût-efficace avec une perspective temporelle plus lointaine ?

3. PERSPECTIVES DE CES TRAVAUX : MODELISATION « COUT-EFFICACITE » DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES DE LA MALADIE CORONAIRE

Nous présentons dans cette partie nos perspectives de travaux de recherche qui sont l'étude « coût-efficacité », par modélisation de type Monte Carlo, de la succession de différentes stratégies de prise en charge des patients angoreux stables. La modélisation, grâce à des techniques analytiques, va nous permettre d'effectuer une comparaison des ratios coût-efficacité obtenus avec les différentes séquences thérapeutiques.

3.1. Principes de la modélisation

Comme nous l'avons vu précédemment avec la Méthode de Monte Carlo, la modélisation consiste à relier des paramètres par une ou des formules mathématiques afin de réaliser des simulations. Certains auteurs parlent « d'essais cliniques virtuels ».

Le type de modèle le plus adapté pour répondre à une question d'évaluation spécifique est choisi, en tenant compte de 4 caractéristiques principales décrites par Brennan *et al.* et explicitées dans le guide méthodologique de la HAS « choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS »^{166,167}:

- la manière dont le modèle intègre **le temps** ;
- la capacité du modèle à prendre en compte **l'incertitude** sur les paramètres ; les paramètres du modèle peuvent en effet être des constantes (modèles déterministes) ou, pour tout ou partie, des variables aléatoires caractérisées par une distribution de probabilité (modèles stochastiques) ;
- l'existence ou non **d'interactions entre les individus** : les modèles intégrant des interactions entre individus, tels que les modèles dynamiques, sont nécessaires pour modéliser les maladies transmissibles (exemple des maladies infectieuses) ou, les systèmes où il existe une compétition entre individus pour l'accès à des ressources contraintes (exemple des greffes d'organes) ;
- le **niveau d'analyse** : l'unité statistique retenue pour construire le modèle peut être un groupe d'individus présentant les mêmes caractéristiques (modèles de cohorte) ou bien des individus en tenant compte de la variabilité interindividuelle liée aux

caractéristiques ou à l'histoire des individus (modèles de micro-simulation ou modèles à événements discrets).

La modélisation utilise les données cliniques issues des essais thérapeutiques publiés, ou en l'absence, de données publiées, des avis issus de conférences de consensus et comité d'experts. Elle permet à titre d'exemple :

- d'extrapoler les résultats cliniques et économiques au-delà de l'horizon temporel de l'essai clinique. Il permet également de transposer des résultats d'une étude internationale au contexte français ou de fournir des estimations pour des populations hypothétiques (sous-groupes de patients à risque...);
- de comparer la stratégie à évaluer à d'autres alternatives thérapeutiques que celles choisies dans l'essai clinique, il offre par exemple la possibilité de comparer au sein d'un même modèle, une ou plusieurs stratégies thérapeutiques, sous réserve que des données cliniques soient disponibles sur la population définie ;
- de clarifier les conséquences de processus décisionnels lors de l'introduction d'une nouvelle stratégie thérapeutique. C'est par exemple le cas des études dites d'impact budgétaire.

Les modèles le plus fréquemment utilisés pour l'évaluation économique dans le domaine de la santé sont les arbres de décisions, les modèles de Markov et la méthode de Monte Carlo. **L'arbre de décision** est construit en décomposant une succession d'évènements possibles affectés de leurs probabilités. L'arbre est une représentation graphique des conséquences d'une décision thérapeutique. L'arbre comporte donc des embranchements, appelés nœuds, et des chemins qui aboutissent aux conséquences respectives des évènements ou des décisions qui ont été prises. Les nœuds de probabilité permettent d'intégrer la fréquence des évènements attendus : taux de succès et taux d'échec ; le succès et l'échec étant définis préalablement. A l'issue de cette série de probabilités, une ou plusieurs valeurs peuvent être attachées au résultat finalement atteint. Il peut s'agir d'une efficacité, d'une utilité et/ou d'un coût monétaire. L'exploitation de l'arbre suggère alors de favoriser la stratégie qui en moyenne comporte l'avantage clinique le meilleur, le risque le plus faible, le coût le moins cher ou encore le meilleur ratio coût-efficacité. Les arbres de décision font parties des modèles dits « déterministes », c'est-à-dire que les paramètres sont des constantes issues d'études publiées menées sur des populations de patients. **Les modèles de Markov** permettent de modéliser l'évolution dans le temps d'une population à travers un nombre donné d'états. C'est une construction graphique similaire à celle des arbres de décision, mais

ils incorporent la notion de temps sous forme de cycle. Celle-ci est intégrée sous forme d'un processus récursif appelé chaîne de Markov. Ce processus est défini par 5 éléments : un ensemble de dates, des états, des actions, des probabilités de transition et des « récompenses » (ou « *rewards* »). Schématiquement, un modèle de Markov permet de simuler le cheminement d'individus parmi un nombre fini d'états, et donc d'accumuler les « récompenses » liées à ce cheminement : par exemple des années de vies sauvées mais aussi des coûts. La principale limite de ces modèles repose sur leur propriété d'être fondés sur des processus « sans mémoire ». Ainsi, le nombre de patients présents dans un état A au temps t dépend uniquement du nombre de patients présents dans l'état A au temps t-1 et de la probabilité d'entrer dans l'état A (ou d'en sortir) au temps t. **La méthode de Monte Carlo**, comme nous l'avons vu dans le travail précédent, consiste à simuler une cohorte théorique de patients dont chacun suit un cheminement parmi les conséquences possibles de l'action thérapeutique. Le cheminement de chaque patient est conditionné par les probabilités associées aux nœuds de chance. Cette méthode consiste à utiliser des techniques aléatoires pour résoudre des problèmes non aléatoires ¹⁶⁸.

La figure 19 présente les différents types de modèle en fonction des 4 caractéristiques citées précédemment : la prise en compte du temps, la prise en compte de l'incertitude, l'existence d'interactions entre les individus et le niveau d'analyse.

Figure 19 : Typologie des modèles selon la HAS et d'après Brennan *et al.*

| | | | Modèles de cohorte / agrégés | | Modèles individus-centrés | |
|--------------------------|-----------|---------|------------------------------|---|--|-------------------------------|
| | | | Déterministes | Stochastiques | Stochastiques | |
| Prise en compte du temps | Implicite | Discret | Sans interactions | Arbre de décision | Arbre de décision (simulation Monte Carlo 1 ^{er} et 2 nd ordres) | |
| | | | | Modèle de Markov | Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 1 ^{er} et 2 nd ordres) | |
| | Explicite | Continu | Avec interactions | Modèles dynamiques (systèmes d'équations différentielles) | Chaîne de Markov à temps discret (CMTD) | Micro simulations |
| | | | | | Chaîne de Markov à temps continu (CMTC) | Modèles à événements discrets |

3.2. Objectif

L'objectif a été de construire différents arbres de décision représentant la prise en charge d'un patient angoreux stable en prévoyant un second traitement s'il y avait un échec thérapeutique avec le premier traitement. Ces modèles vont simuler les choix thérapeutiques et diagnostiques faits par le médecin.

Après avoir construit ces arbres de décision, nous renseignerons les probabilités de chaque décision thérapeutique ou diagnostique et les coûts qui leurs sont associés afin d'effectuer une analyse coût-efficacité de chaque parcours de traitement.

3.3. Méthode

Pour construire les arbres de décision, nous nous sommes appuyés sur les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie publiées en 2006 « *Guidelines on the management of stable angina pectoris* »¹² ainsi que sur les recommandations faites par différentes sociétés savantes dont la Société Américaine de Cardiologie en 2012 « *Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease* »⁸². Ces recommandations détaillent la prise en charge de la maladie et renseignent sur les modalités de suivi des patients dans le temps (fréquence du suivi médical, nature des examens radiologiques à effectuer, etc.). Nous avons également utilisé les données issues d'études cliniques randomisées. Enfin, si les données nécessaires à chaque état défini dans les arbres n'étaient pas disponibles dans les recommandations ou les publications d'études cliniques randomisées, alors l'avis de 3 cardiologues français était utilisé. Par ailleurs, ce comité a participé à la construction des arbres de décision. Il avait également pour rôle de garantir la validité des données cliniques et économiques qui étaient attribuées à chaque décision thérapeutique ou diagnostique dans ces arbres.

3.3.1. Population et traitements étudiés

La population concernée par les arbres de décision est composée de patients adultes angoreux stables symptomatiques. Nous avons exclu les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu ou d'un IDM datant de moins de 24 heures. Il s'agit de patients ne souffrant pas d'une sténose du tronc commun, d'une atteinte tritronculaire ou d'une ischémie silencieuse.

Tous les patients sont traités de manière systématique par une combinaison visant à améliorer le pronostic et qui est composée d'une faible dose d'acide acétylsalicylique, d'une statine et d'un IEC. En plus de cette combinaison dite « standard », les patients sont traités par l'un des 4 traitements habituellement utilisés pour prendre en charge de tels patients : les médicaments seuls, l'angioplastie avec stent nu, l'angioplastie avec stent actif et PAC. Le traitement par « médicaments seuls » correspond à l'ajout à la combinaison standard « acide acétylsalicylique – statine – IEC », d'un 4^{ème} médicament appartenant à la classe thérapeutique des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques ou des dérivés nitrés longue durée d'action. Le traitement par « angioplastie avec stent nu » correspond à la réalisation d'une angioplastie avec pose de stent nu sans distinguer le nom de marque du stent nu, c'est-à-dire en ayant comme hypothèse que tous les stents nus ont les mêmes performances thérapeutiques. Cette angioplastie est effectuée en plus de la combinaison standard « acide acétylsalicylique – statine – IEC ». Il en est de même avec le traitement par angioplastie avec stent actif : la nature du principe actif élué par le stent n'est pas différenciée. La technique d'angioplastie retenue est celle qui vise à traiter la lésion cible et non, comme dans certaines études à traiter l'ensemble de l'artère. Nous faisons l'hypothèse que le nombre de stent implanté est de 2 par patient lorsqu'une angioplastie est réalisée. Le traitement par PAC correspond à la technique conventionnelle, c'est à dire où le pont est réalisé à l'aide d'une artère et où l'intervention est effectuée avec la mise en place d'une circulation extra-corporelle (CEC). Le PAC sans CEC et les techniques mini-invasives sont exclues.

3.3.2. Horizon temporel

Chaque arbre a un horizon temporel de 2 ans et est constitué de 2 séquences thérapeutiques de un an. Chaque séquence débute par un traitement, puis se prolonge par une période de un an permettant l'évaluation du traitement et le suivi du patient. Cette période se conclut pour le patient par l'un des 2 états suivants: succès ou échec thérapeutique.

La première séquence débute par le traitement n°1 qui est l'un des 4 traitements cités ci-dessus. A la fin de la période de un an, le patient peut être en situation de succès ou d'échec thérapeutique. En cas de succès à la fin de la première séquence, le traitement n°1 est maintenu et le traitement n°2 est donc le traitement n°1. En cas d'échec à la fin de la première séquence, le traitement n°2 correspond à un nouveau traitement, différent du n°1.

Par ailleurs au début de la séquence n°1 ou n°2 de certains arbres, une coronarographie diagnostique est réalisée. Nous avons fait ce choix car en fonction des cliniciens et du contexte, cet examen invasif n'est pas systématiquement réalisé.

3.3.3. Critères cliniques retenus

Nous avons défini le succès et l'échec thérapeutique suite à chaque traitement de la manière suivante :

- **le succès thérapeutique** : il s'agit d'un traitement qui permet au patient d'être en vie (absence de mort toute cause confondue) ou de ne pas souffrir d'un syndrome coronaire aigu (SCA) ou de toute douleur angineuse réfractaire.
- **l'échec thérapeutique** : l'échec est la survenue de l'un de ces 3 items : mort, SCA ou douleur angineuse réfractaire.

Dans chaque arbre et pour chaque traitement, la probabilité de succès a été renseignée. Chaque probabilité est issue des recommandations ou d'études publiées randomisées contrôlées. Si les recommandations ou études rapportent différentes valeurs pour une même probabilité, les valeurs extrêmes (valeurs minimum et maximum) ont été retenues dans notre analyse. Lorsqu'il n'y a pas donnée publiée pour une probabilité, les experts ont fixé, selon leurs pratiques cliniques, une valeur ou un intervalle.

3.3.4. Quantités de soins consommés

Les soins consommés correspondaient pour chaque séquence au médicament prescrit et aux soins liés au suivi sur la période de un an ; ces soins étant ambulatoires et/ou hospitaliers.

- **Les soins liés à la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire au traitement lui même** :
 - Lorsque la stratégie thérapeutique était le traitement par médicaments seuls, la quantité de soins consommés correspondait à la prescription sur une période de un an d'un médicament anti-angineux appartenant à l'une des 3 classes thérapeutiques suivantes : bêtabloquant, inhibiteur calcique et dérivé nitré de longue durée d'action. Ce médicament anti-angineux était prescrit en plus de la combinaison standard « acide acétylsalicylique – statine – IEC » ; cette dernière étant prescrite à tous les patients et quelle que soit la stratégie thérapeutique retenue. Les posologies retenues pour chaque principe actif sont celles de la Dose Définie Journalière de 2011 (notée DDJ) de l'OMS.

- Lorsque la stratégie thérapeutique était l'angioplastie avec pose de stent nu ou actif, la quantité de soins consommés correspondait à l'hospitalisation nécessaire à la réalisation de l'angioplastie avec implantation de 2 stents et à la prescription de clopidogrel. Les GHM rattachés au séjour hospitalier étaient intitulés « endoprothèse vasculaire sans IDM » (GHM 05K061, 05K062, 05K063, 05K064 et 05K06T). La durée de prescription du clopidogrel était de 1 mois avec les stents nus et 12 mois avec les stents actifs. Les codes LPPR des stents nus étaient 3142930 et 3180468. Ceux des stents actifs étaient 3103976 et 3166310.

- Lorsque la stratégie thérapeutique était le PAC, la quantité de soins consommés correspondait à l'hospitalisation nécessaire pour cet acte chirurgical. Les GHM rattachés au séjour hospitalier étaient intitulés « pontage aortocoronarien avec ou sans cathétérisme cardiaque » (GHM : 05C041, 05C042, 05C043, 05C044, 05C051, 05C052, 05C053 et 05C054).

▪ **Les soins liés au suivi sur une période d'un an :**

Cela regroupait des soins ambulatoires (visites médicales, bilan biologique et examens radiologiques) pour les séquences n°1 et n°2 de chaque arbre et, des soins hospitaliers pour toutes les séquences n°2 se terminant par la situation clinique d'échec thérapeutique. Les soins ambulatoires annuels en situation de succès thérapeutique pour les séquences n°1 et n°2 étaient composés de 4 visites chez le médecin généraliste, d'une visite chez le cardiologue avec réalisation d'un ECG de repos (code DEQP003 de la classification commune des actes médicaux, CCAM) et d'un bilan biologique comprenant une numération et formule sanguine, un bilan lipidique à jeun, une glycémie à jeun et une créatinine plasmatique. En cas d'échec thérapeutique, nous avons fait l'hypothèse qu'une seconde visite chez le cardiologue était effectuée avec la réalisation d'un ECG de repos et que le bilan biologique était composé en plus d'un dosage des troponines plasmatiques marqueurs de la nécrose des cellules. Des examens radiologiques étaient également réalisés en ambulatoire lors de ce suivi annuel. Nous avons fait l'hypothèse que ces examens étaient indépendants de l'état clinique (succès ou échec thérapeutique) mais dépendaient de l'existence préalable ou non d'une revascularisation myocardique. Ainsi, tout patient ayant un antécédent de revascularisation avait un bilan annuel d'examen radiologique composé d'un ECG de stress (code CCAM : DKRP004) ou d'une échographie de stress (code CCAM : DAQM003) et, une scintigraphie myocardique de repos et de stress (code CCAM : DAQL011). En l'absence d'antécédent de traitement par revascularisation myocardique les examens radiologiques étaient un ECG de stress ou une échographie de stress. Par ailleurs, nous avons fait l'hypothèse qu'un échec thérapeutique

observé lors de la deuxième séquence faisait l'objet d'une hospitalisation relevant d'un des des GHM suivants « infarctus aigu du myocarde » (codes : 05M041 à 05M044 et 05M04T), « infarctus aigu du myocarde avec décès » (05M021E), « douleur thoracique » (05M131 à 05M134 et 05M13T), « arrêt cardiaque » (05M141 à 05M144), « angine de poitrine » (05M061 à 05M064 et 05M06T), « arythmie et trouble de la conduction cardiaque » (05M081 à 05M084 et 05M08T), « athérosclérose coronarienne » (05M161 à 05M164 et 05M16T), « endoprothèse cardiovasculaire avec IDM » (05K051 à 05K054), « endoprothèse cardiovasculaire sans IDM » (GHM 05K061 à 05K064 et 05K06T) et « pontage aortocoronaire » (GHM : 05C041 à 05C044 et 05C051 à 05C054).

Enfin, dans certains arbres nous avons envisagé la réalisation d'une **coronarographie diagnostique**, c'est-à-dire d'une coronarographie qui va aider le clinicien à choisir la stratégie thérapeutique en fonction de l'anatomie des artères coronaires. Le coût de cet examen invasif était par définition compris dans le coût du traitement par angioplastie. En revanche, ce n'était pas le cas lorsque le traitement choisi était le traitement par médicaments seuls ou par PAC. Pour ces 2 traitements, si une coronarographie diagnostique était effectuée, alors le coût spécifique de cette coronarographie devait être suivi. Il correspondait à une hospitalisation avec le GHM « acte diagnostique par voie vasculaire » (codes 05K101 à 05K1004 et 05K10J).

3.3.5. Coûts unitaires

La perspective choisie a été celle de l'Assurance Maladie. Les coûts ont été calculés après déduction du reste à charge qui concerne les médicaments, les actes d'imagerie, les bilans biologiques et le forfait hospitalier pour chaque journée d'hospitalisation. Les coûts sont exprimés en euros de 2011 (€).

- Les coûts nécessaires à la réalisation du diagnostic initial de la maladie, c'est-à-dire composés de visites médicales et d'examens biologiques et radiologiques, n'ont pas été inclus dans ces arbres. En effet, nous avons fait le choix de construire des arbres simulant les possibles trajets thérapeutiques de patients angoreux stables et symptomatiques, c'est-à-dire dont le diagnostic de la maladie a déjà été effectué.

- Les coûts suivis dans les arbres sont **les coûts liés au traitement**, au suivi du patient et à la prise en charge des éventuelles complications. Les coûts unitaires sont présentés dans le tableau XXVIII. La méthode utilisée pour calculer le coût lié au traitement par médicaments, que ce soit pour la combinaison standard ou les autres principes actifs anti-angineux est celle

du paragraphe 3.2.1. Pour rappel, comme nous l'avons vu dans le tableau V du paragraphe 3.2.1., le coût annuel de la combinaison standard était compris entre 346 et 719 €. Le coût annuel d'un traitement par l'un des 3 médicaments suivants, bêtabloquant, inhibiteur calcique et dérivé nitré longue durée d'action, était compris respectivement entre 48 et 218 €, 81 et 298 € et, 33 et 67 €. Lorsque le traitement était l'angioplastie avec stent nu, le coût était compris entre 2 915 et 13 052 €. Ce coût tenait compte du séjour hospitalier, de l'implantation de 2 stents nus et d'un traitement par clopidogrel pour un mois. Ce large intervalle de coût était expliqué, comme nous l'avons vu dans le tableau VI du paragraphe 3.2.2, par la variation du tarif des GHM de l'angioplastie en raison des niveaux de sévérité. Le coût d'un traitement par PAC était compris entre 11 593 et 20 262 € (tableau 7 du paragraphe 3.2.3.).

- **Lors de la première séquence, le coût du suivi d'un patient** n'ayant pas d'antécédent de revascularisation myocardique était le coût des visites médicales (généraliste et cardiologue avec ECG de repos), des examens radiologiques dits de stress et d'un bilan biologique. Ce coût était compris entre 218 et 306 €. En cas d'antécédent de revascularisation myocardique, le coût du suivi pour un succès thérapeutique lors de cette première séquence était compris entre 545 et 633 €. En cas d'échec lors de cette première séquence, le coût du suivi annuel pour un patient, respectivement sans et avec antécédent de revascularisation myocardique, était compris entre 271 et 359 € et, entre 678 et 766 €.

- **Lors de la deuxième séquence**, les coûts de suivi d'un patient avec ou sans antécédent de revascularisation myocardique étaient les mêmes que lors de la première séquence.

- **En cas d'échec thérapeutique lors de la deuxième séquence**, devait être ajouté les coûts liés à une hospitalisation. Ces coûts étaient compris entre 522 et 20 280 € ; la grandeur de l'intervalle s'expliquant par la variabilité des GHM envisagés. Enfin les coûts liés à la réalisation d'une coronarographie diagnostique étaient compris entre 1 278 et 6 978 €.

Tableau XXVIII : Coûts pour l'Assurance Maladie des soins utilisés dans les arbres, la partie « reste à charge » étant déduite (en 2011 et en €)

| | | Coût Moyen | Coût Mini | Coût Maxi |
|--|---|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Combinaison standard pendant 12 mois : | | | | |
| | Aspirine | | 29 | 29 |
| | Statine | | 222 | 430 |
| | IEC | | 95 | 260 |
| | Total | | 346 | 719 |
| | Bêtabloquant pendant 12 mois | | 48 | 218 |
| | Inhibiteur calcique pendant 12 mois | | 81 | 298 |
| | Dérivé nitré longue durée d'action pendant 12 mois | | 33 | 67 |
| Traitement | Angioplastie avec stent nu (2 stents) | | | |
| | Angioplastie | | 1 785 | 11 292 |
| | 2 stents nu | | 1 100 | 1 760 |
| | Clopidogrel pendant 1 mois | | 30 | 49 |
| | Total | | 2 915 | 13 052 |
| | Angioplastie avec stent actif (2 stents) | | | |
| | Angioplastie | | 1 785 | 11 292 |
| | 2 stents nu | | 2 200 | 2 440 |
| | Clopidogrel pendant 12 mois | | 354 | 582 |
| | Total | | 4 339 | 14 314 |
| | PAC | | 11 593 | 20 262 |
| | 1 visite chez le médecin généraliste | 22 | - | - |
| | 1 visite chez le cardiologue avec ECG de repos | 37 | - | - |
| | 1 ECG de stress ou 1 échocardiographie de stress | | 76 | 147 |
| | 1 ECG de stress ou 1 échocardiographie de stress et 1 scintigraphie myocardique | | 457 | 528 |
| Soins ambulatoires | 1 bilan biologique (lipides, créatinine plasmatique, glycémie et NFS) | 19 | - | - |
| | 1 bilan biologique (lipides, créatinine plasmatique, glycémie, NFS et troponines) | 37 | - | - |
| | 1 coronarographie diagnostique ambulatoire | 797 | | |
| Hospitalisation pour un échec | Hospitalisation pour un échec thérapeutique lors de la 2 ^{ème} séquence | | 522 | 20 280 |

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; NFS : numération et formule sanguine ; PAC : pontage aortocoronaire

3.4. Résultats

Nous avons construits 5 arbres de décision correspondants aux 5 possibles prises en charge d'un patient angoreux symptomatique stable. Ces 5 modèles sont :

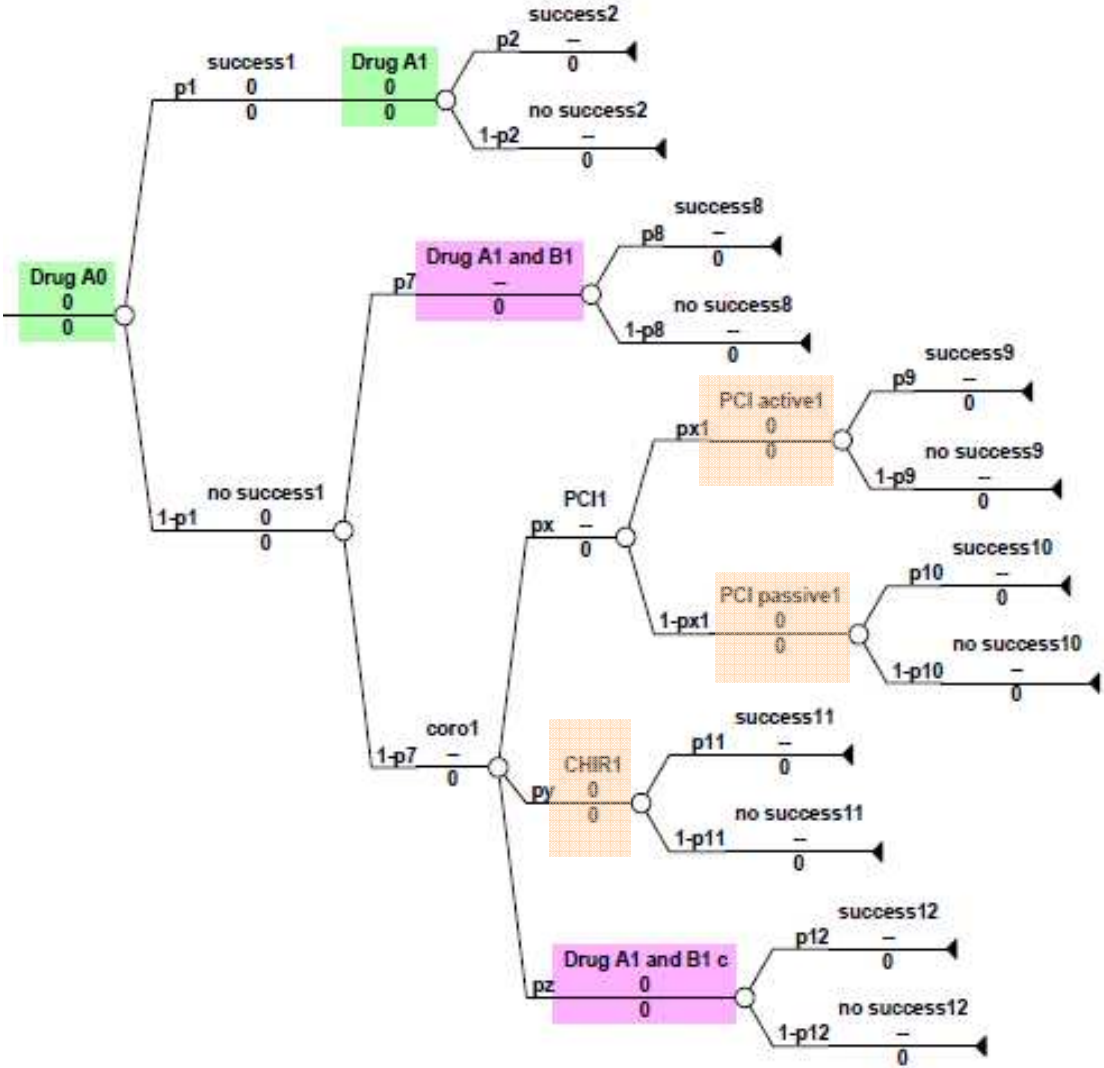
- **stratégie 1** : Traitement inaugural par médicament sans réalisation préalable d'une coronarographie pour débiter le traitement ;
- **stratégie 2** : Traitement inaugural par angioplastie avec stent nu ;
- **stratégie 3** : Traitement inaugural par angioplastie avec stent actif ;
- **stratégie 4** : Traitement inaugural par pontage aortocoronaire ;
- **stratégie 5** : Traitement inaugural par médicament avec réalisation préalable d'une coronarographie.

Dans la **stratégie 1** présentée dans la figure 20, le patient recevait lors de la première séquence un traitement par médicament noté « drug A0 ». Après un an de suivi des patients, certains d'entre eux étaient en situation de succès thérapeutique (« success 1 ») avec une probabilité de succès « p1 ». Certains patients pouvaient aussi être en situation d'échec thérapeutique (« no success 1 ») et la probabilité associée était « 1-p1 ». Lorsque les patients étaient en situation de succès thérapeutique, le traitement médicamenteux était maintenu lors de la deuxième séquence (noté « drug A1 » dans la figure). A la fin de la deuxième année de suivi, certains patients étaient en situation de succès thérapeutique (« success 2 ») avec la probabilité « p2 » et d'autres étaient en situation d'échec (« no success 2 ») avec une probabilité « 1-p2 ».

Après échec du premier traitement par médicament (« no success 1 »), le médecin proposait un nouveau traitement pour débiter la deuxième séquence. Le médecin avait le choix de renforcer le traitement médicamenteux initié lors de la première séquence en ajoutant un second médicament (« drug A1 and B1 ») ou d'effectuer une coronarographie diagnostique (« coro 1 ») pour guider son choix thérapeutique. La probabilité « p7 » était la probabilité que le médecin prescrive un deuxième médicament. Il s'agissait d'une clé de répartition et non d'une probabilité de succès ou d'échec thérapeutique. La probabilité « p 8 » était la probabilité de succès après un an de traitement par l'association de médicament « drug A1 and B1 ». Après réalisation de la coronarographie (« coro 1 ») le médecin pouvait choisir son traitement, en fonction des résultats de cet examen invasif parmi le traitement par médicaments, l'angioplastie (notée « PCI ») ou la chirurgie (notée « CHIR »). Le médecin choisissait d'effectuer une revascularisation par PCI avec une probabilité de distribution

« p_x », une revascularisation par CHIR avec une probabilité de distribution « p_y » et enfin un traitement médicamenteux en ajoutant un médicament (« Drug A1 and B1 c ») avec une probabilité de distribution « p_z ». La somme des 3 probabilités de distribution p_x , p_y et p_z était de 1. Lorsque le médecin faisait le choix d'un traitement par revascularisation myocardique, il avait le choix entre implanter un stent actif ou un stent nu, respectivement notés « PCI active » et « PCI passive ». Les probabilités de distribution étaient respectivement « p_{x1} » et « $1-p_{x1}$ ». Pour chacun de ces traitements, à la fin de la deuxième séquence, certains patients étaient en succès thérapeutique et d'autres en situation d'échec. Les probabilités « p_9 », « p_{10} », « p_{11} » et « p_{12} » étaient les probabilités d'observer un succès thérapeutique après un an de suivi des patients pour les traitements par angioplastie avec stent nu, par angioplastie avec stent actif, par pontage aortocoronaire et par association de 2 médicaments.

Figure 20 : Traitement de première intention par médicament sans réalisation préalable d'une coronarographie (stratégie 1)

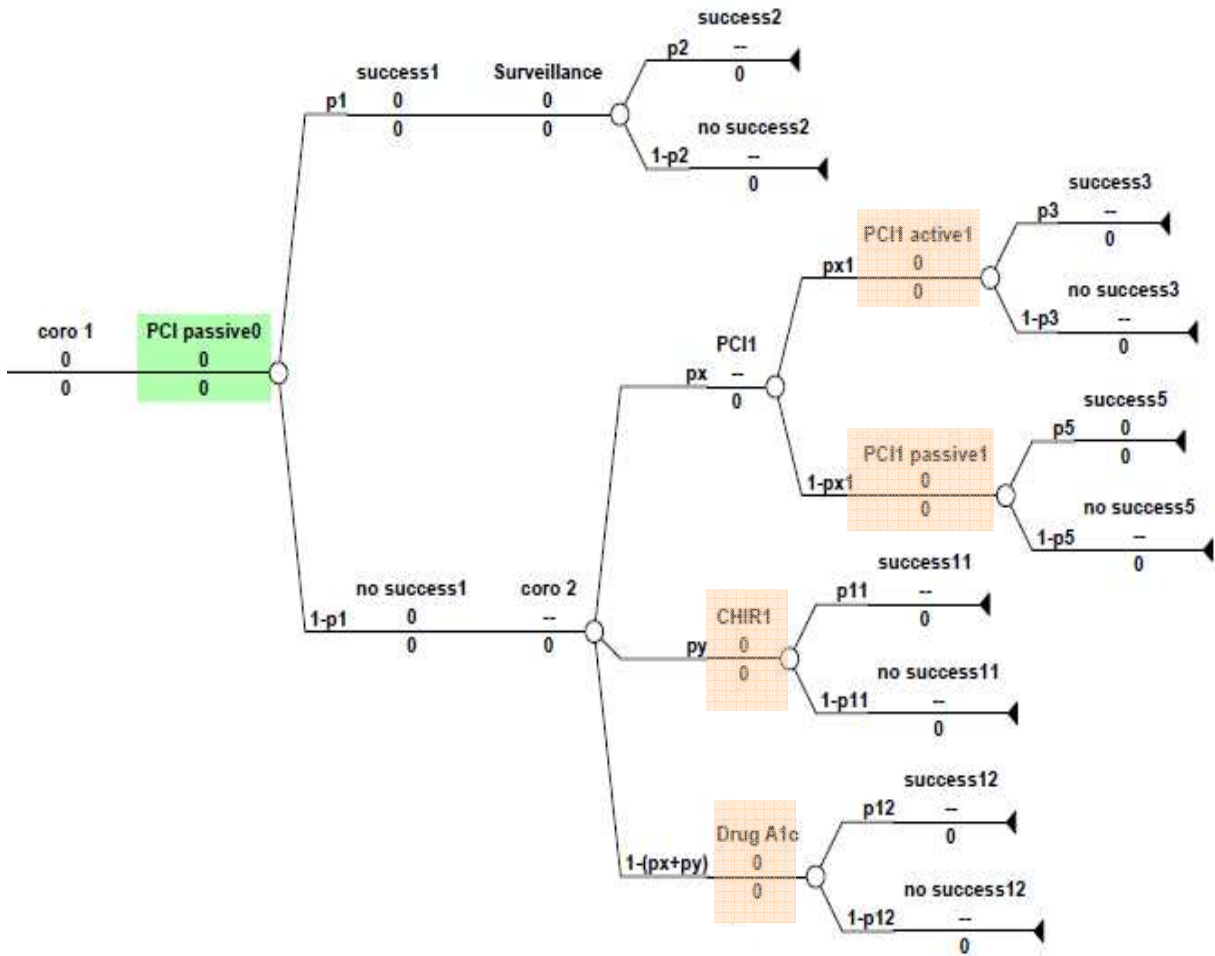


drug : médicament ; PCI active : angioplastie avec stent actif ; PCI passive : angioplastie avec stent nu ; CHIR : pontage aortocoronaire ; coro : coronarographie diagnostique ; success : situation de succès thérapeutique ; no-success : situation d'échec thérapeutique

Dans la **stratégie 2** présentée dans la figure 21, le patient était traité lors de la première séquence par une angioplastie avec stent nu. La probabilité d'observer un succès thérapeutique après un an de suivi avec ce traitement était « p_1 ». Lorsque le succès était obtenu après la première année de suivi, le patient ne recevait pas de traitement spécifique, ce qui correspondait à l'état « surveillance ». Pendant cette surveillance, le patient avait le suivi annuel défini, c'est à dire les visites médicales et examens radiologiques et biologiques prévus. A la fin de cette année de surveillance, c'est-à-dire à la fin de la deuxième année de prise en charge par une angioplastie avec stent nu, la probabilité pour le patient d'être en succès thérapeutique était « p_2 » et celle de l'échec « $1-p_2$ ».

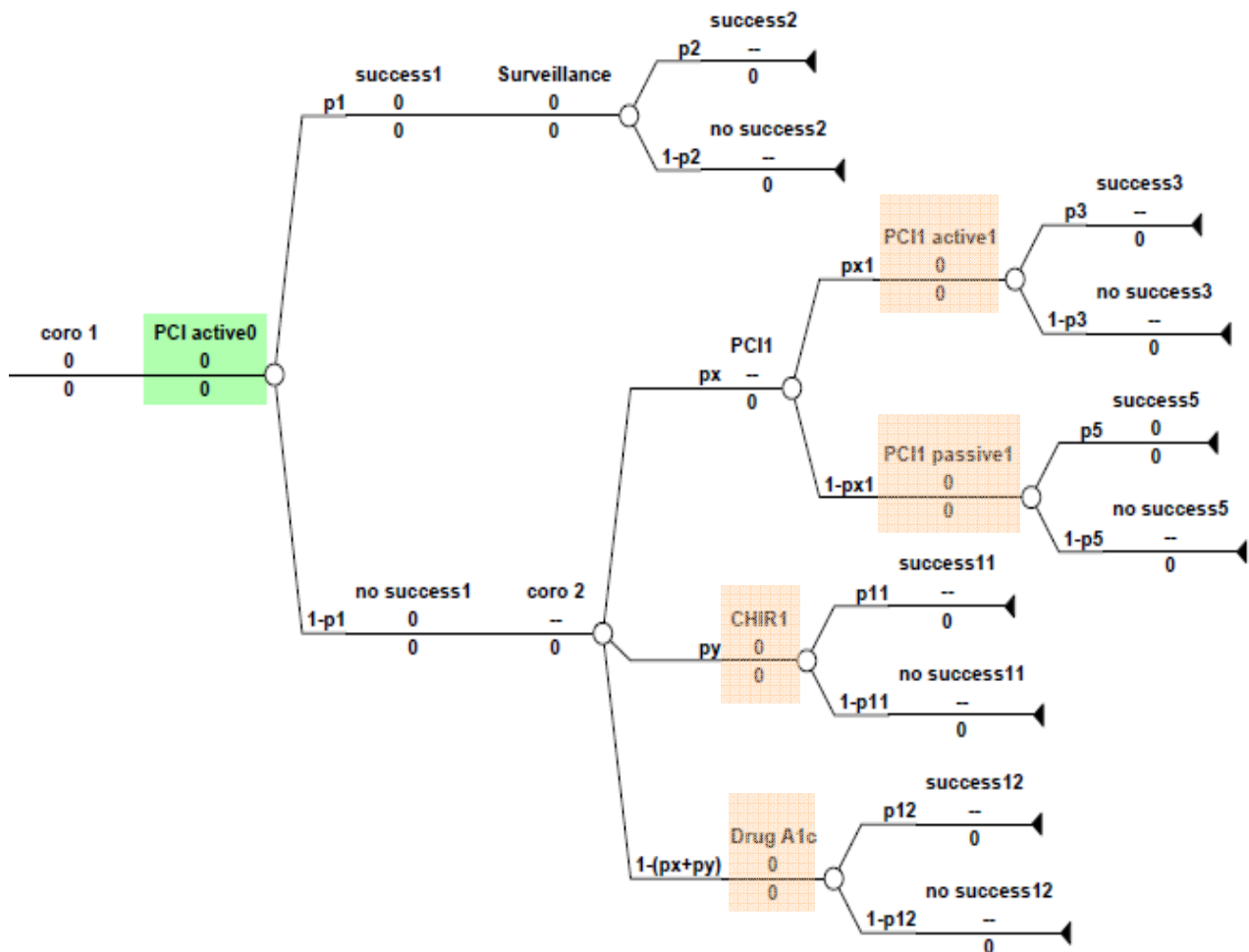
Après échec du premier traitement par angioplastie avec stent nu (« no success 1 »), le médecin effectuait une coronarographie au patient (« coro 2 »). Cet examen invasif était réalisé dans le but de guider le choix du second traitement. En fonction des résultats de la coronarographie, le traitement proposé au patient était une angioplastie, un pontage aortocoronaire ou un traitement médicamenteux. Les probabilités de distribution de ces 3 traitements étaient respectivement « p_x », « p_y » et « $1-(p_x+p_y)$ » ; la somme des 3 probabilités étant de 1. Si le médecin faisait le choix de traiter le patient par angioplastie, la probabilité d'implanter un stent actif était « p_{x1} » et celle d'implanter un stent nu était « $1-p_{x1}$ ». Après un an de suivi avec ces traitements, c'est-à-dire à la fin de la deuxième séquence, certains patients étaient en succès thérapeutique et d'autres en situation d'échec. Les probabilités « p_3 », « p_5 », « p_{11} » et « p_{12} » étaient les probabilités de succès après un an avec respectivement comme second traitement une angioplastie avec stent actif, une angioplastie avec stent passif, un PAC et un traitement médicamenteux.

Figure 21 : Traitement de première intention par angioplastie avec stent nu (stratégie 2)



drug : médicament ; PCI active : angioplastie avec stent actif ; PCI passive : angioplastie avec stent nu ; CHIR : pontage aortocoronaire ; coro : coronarographie ; success : situation de succès thérapeutique ; no-success : situation d'échec thérapeutique

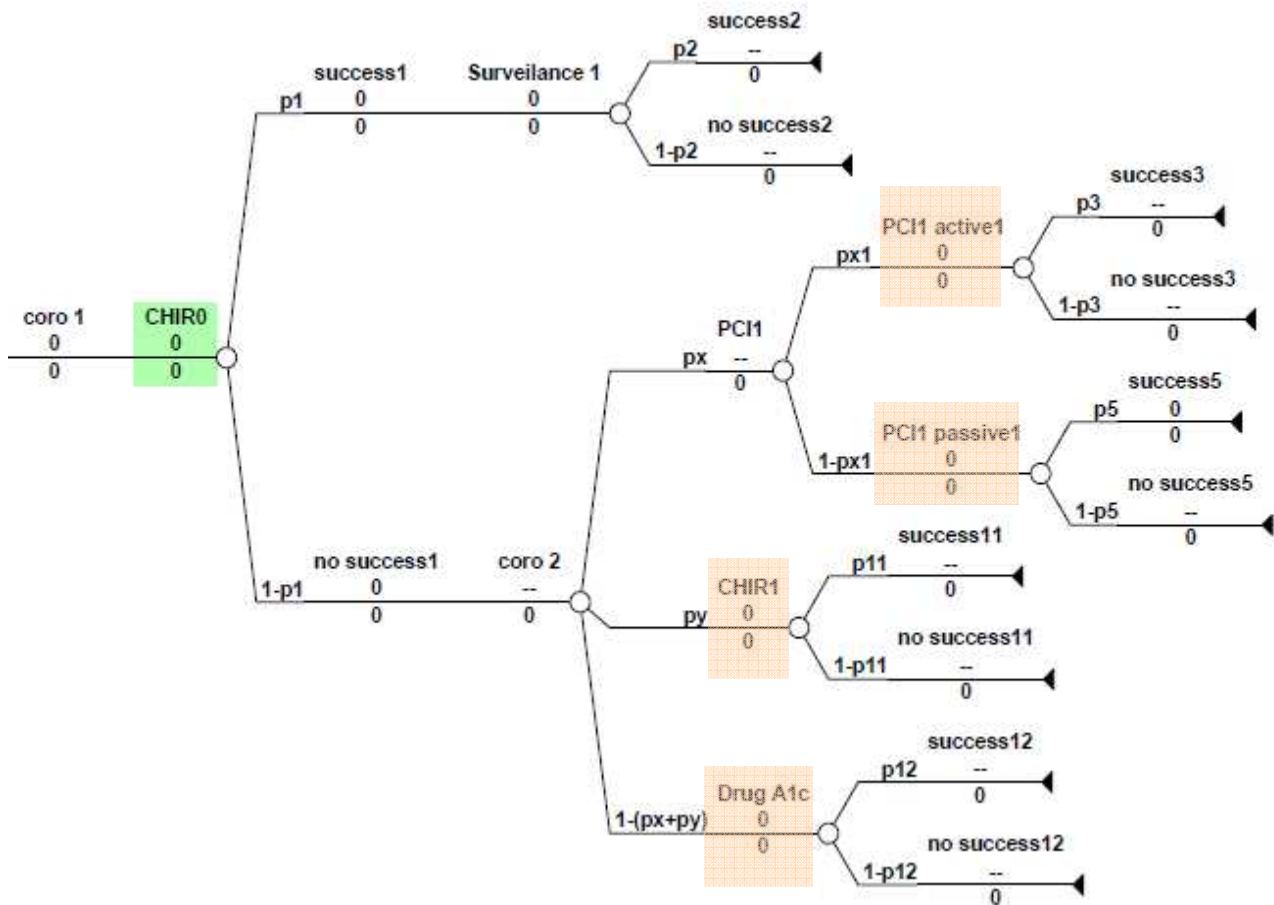
La **stratégie 3**, représentée avec la figure 22, se distinguait de la stratégie 2 uniquement par le traitement de première intention qui était proposé au patient. Dans la stratégie 2, il s'agissait d'une angioplastie avec stent nu alors que, dans la stratégie 3, le médecin faisait le choix d'implanter un stent actif.



drug : médicament ; PCI active : angioplastie avec stent actif ; PCI passive : angioplastie avec stent nu ; CHIR : pontage aortocoronaire ; coro : coronarographie ; success : situation de succès thérapeutique ; no-success : situation d'échec thérapeutique

Dans la **stratégie 4** présentée dans la figure 23, le patient était traité lors de la première séquence par PAC. Tout comme dans les stratégies 2 et 3, si le patient était en situation d'échec après ce traitement, il bénéficiait d'une coronarographie pour guider le choix du traitement pour la seconde séquence.

Figure 23 : Traitement de première intention par pontage aortocoronaire (stratégie 4)

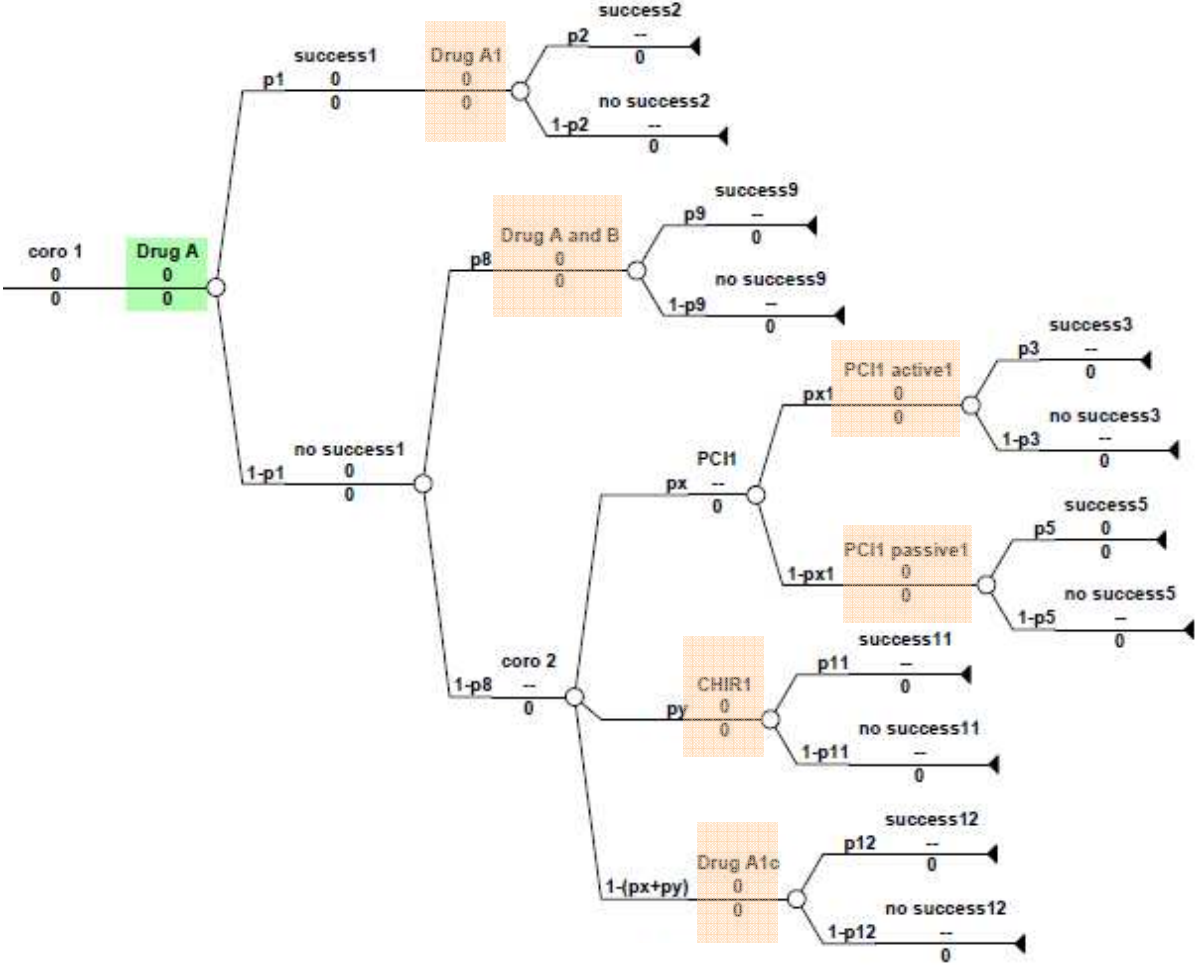


drug : médicament ; PCI active : angioplastie avec stent actif ; PCI passive : angioplastie avec stent nu ; CHIR : pontage aortocoronaire ; coro : coronarographie ; success : situation de succès thérapeutique ; no-success : situation d'échec thérapeutique

Dans la **stratégie 5**, représentée par la figure 24, le patient avait tout d'abord une coronarographie diagnostique. Suite à cet examen invasif, le traitement de la séquence était le traitement par médicaments seuls noté « drug A ». La probabilité d'observer une situation de succès à la fin de la première séquence, c'est-à-dire après un an de suivi était « p_1 ». Si le patient était dans cette situation, le traitement médicamenteux était maintenu lors de la deuxième séquence : c'était l'état « drug A1 ». A la fin de la deuxième séquence, la probabilité d'être toujours en situation de succès thérapeutique était « p_2 ».

En cas d'échec à la fin de la première année, le médecin avait 2 possibilités dans cet arbre de décision : ajouter un deuxième médicament, noté « drug A and B » avec une probabilité de distribution « p_8 » ou, effectuer une coronarographie notée « coro 2 » avec une probabilité « $1-p_8$ ». La probabilité « p_9 » était la probabilité d'observer un état de succès thérapeutique à la fin de la deuxième séquence avec l'association de médicaments « drug A and B ». Lorsque le médecin choisissait d'effectuer une coronarographie diagnostique, il pouvait ensuite prescrire, au regard des résultats de cet examen invasif, l'un des 3 traitements suivants : l'angioplastie, le pontage aortocoronaire et le traitement médicamenteux. Les probabilités de distribution de ces traitements étaient respectivement « p_x », « p_y », « $1-(p_x+p_y)$ ». Lorsque le médecin faisait le choix de l'angioplastie, la probabilité d'effectuer une angioplastie avec stent actif ou stent nu était respectivement « p_{x1} » et « $1-p_{x1}$ ». Les probabilités « p_3 », « p_5 », « p_{11} » et « p_{12} » étaient les probabilités de succès à la fin de la deuxième séquence lorsque le traitement effectué était respectivement une angioplastie avec stent actif, une angioplastie avec stent passif, un PAC et un traitement par médicaments seuls.

Figure 24 : Traitement de première intention par médicament avec réalisation préalable d'une coronarographie (stratégie 5)



drug : médicament ; PCI active : angioplastie avec stent actif ; PCI passive : angioplastie avec stent nu ; CHIR : pontage aortocoronaire ; coro : coronarographie ; success : situation de succès thérapeutique ; no-success : situation d'échec thérapeutique

3.5. Discussion - Conclusion

Après avoir construit les arbres et défini les coûts unitaires de chaque traitement et de chaque séquence, nous devons d'une part renseigner les probabilités de transition, c'est-à-dire les probabilités de distribution lorsque le médecin doit effectuer un choix et, d'autre part, renseigner les probabilités de succès et d'échec pour chaque séquence. Tout comme avec les coûts unitaires, nous allons très certainement avoir pour plusieurs probabilités des valeurs minimum et maximum.

Nous allons utiliser la méthode de simulation de Monte Carlo pour gérer l'incertitude de ces valeurs. Cette méthode, utilisée dans mon second travail de recherche, permettra d'attribuer pour chaque variable avec incertitude une valeur qui appartient à l'intervalle défini par la valeur minimum et la valeur maximum. L'utilisation de cette méthode de simulation pour gérer l'incertitude est recommandée par la Société Française d'Economie de la Santé¹⁴²⁻¹⁴³. Ce travail est en cours de réalisation. Nous allons donc à terme pouvoir calculer pour chaque arbre son efficacité moyenne, son coût moyen et son ratio moyen coût-efficacité.

Ensuite, nous pourrons comparer les stratégies thérapeutiques entre elles. La première analyse que nous mènerons comparera la stratégie n°2 « angioplastie avec stent nu » comme traitement initial *versus* la stratégie n°3 « angioplastie avec stent actif ». En effet, comme nous l'avons dans notre travail de méta-analyse cette comparaison des 2 types de stent est une question qui a fait et fait l'objet de nombreuses études cliniques comme par exemple les études SIRIUS⁶, TAXUS¹⁰⁸, ENDEAVOR II¹³⁶, etc. Cependant, ces études cliniques permettent « uniquement » de répondre à la question suivante : « le traitement par stent nu est-il plus coût-efficace que le traitement par stent actif ? ». L'intérêt de notre approche est de tenir compte en plus du second traitement qui sera effectué en cas d'échec avec le premier traitement. La seconde comparaison que nous ferons sera « traitement par médicament » (stratégie n°5) *versus* « une technique de revascularisation myocardique ». Ces comparaisons analyses que nous allons réaliser prochainement devraient apporter quelques réponses à des questions d'actualités dans la prise en charge de l'angor stable.

CONCLUSION GENERALE

La maladie coronaire stable est une maladie chronique pour laquelle de nombreux traitements sont disponibles, dont le traitement par médicaments seuls et les traitements invasifs par angioplastie ou par pontage aortocoronaire. Les données d'efficacité de ces traitements sur le critère de la mortalité ne mettent pas en évidence de supériorité de l'un de ces traitements, dès lors qu'il ne s'agit pas de prendre en charge une population « spécifique » tels des patients diabétiques ou insuffisants cardiaques, etc. C'est pourquoi, de nombreux essais cliniques ont intégré un volet économique dans leurs études afin de réaliser des études coût-efficacité.

La première partie de mon travail de recherche avait pour objectif d'effectuer une méta-analyse en réseau des données économiques publiées. Aucune différence n'a été observée entre les traitements sur les critères cliniques retenus, à savoir la mortalité et le taux d'IDM. Nous avons ajusté les coûts de ces études afin de les rendre comparables, en utilisant les taux d'inflations et la parité de pouvoir d'achat. Après un an et 3 ans de suivi des patients, le traitement le moins onéreux était le traitement par traitement par médicaments seuls. Le traitement par pontage aortocoronaire était le plus coûteux pour ces deux périodes de suivi. Cependant, pour effectuer ce travail nous avons dû appréhender la grande variabilité méthodologique des études économiques sélectionnées. Il apparaît que, comme le recommandent différentes Sociétés Savantes, il est indispensable que les quantités de soins consommés soient détaillées pour toutes les études, afin de faciliter ensuite les comparaisons inter-pays. Par ailleurs, une des limites à ce travail était l'évolution des techniques invasives et des traitements au cours des deux dernières décennies. Enfin, le critère clinique que nous avons retenu n'évaluait ni l'évolution de la symptomatologie, ni la qualité de vie des patients.

Dans mon second travail de recherche, nous avons calculé les coûts annuels des traitements disponibles dans l'angor stable selon la perspective de l'Assurance Maladie en 2011. Pour ce faire, nous avons défini d'une part 6 situations cliniques correspondant aux possibles états cliniques du patient un an après l'instauration du traitement étudié et, d'autre part, déterminé les quantités de soins consommés pour chacune de ces situations cliniques. Ce travail de modélisation par des simulations de Monte Carlo, nous a permis de calculer les coûts de prise en charge en tenant compte de l'efficacité propre à chaque traitement étudié. Après un an de suivi, le traitement par médicaments seuls était le moins onéreux.

Si nos travaux mettent en avant l'intérêt économique du traitement par médicaments, nous soulignons que ces résultats sont obtenus après avoir suivi les patients sur une courte durée (études à un an et à 3 ans), alors que l'angor stable est une maladie chronique où les stratégies thérapeutiques peuvent se succéder en cas d'échec à l'un des traitements. De plus, nous gardons à l'esprit que le choix du traitement, qu'il soit conservateur par médicaments ou, invasifs par revascularisation myocardique, doit être fait de manière personnalisé, c'est à dire en tenant compte des caractéristiques individuelles de chaque patient. Au regard des coûts d'une procédure invasive tels que nous les avons calculés, nous espérons que le nombre d'interventions inappropriées souligné par certains auteurs régressera rapidement. Enfin, en septembre 2013, les nouvelles recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur la prise en charge de l'angor seront remises à jour ; la version actuelle datant de 2006. Elles repositionneront certainement l'intérêt de chaque traitement en fonction des caractéristiques individuelles des patients.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5:476–490.
2. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172:312–319.
3. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrié D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kähler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet.* 2009; 373:1190–1197.
4. Hill RA, Boland A, Dickson R, Dünder Y, Haycox A, McLeod C, Mujica Mota R, Walley T, Bagust A. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Heal. Technol. Assess. Winch. Engl.* 2007; 11:iii, xi–221.
5. Weintraub WS, Mahoney EM, Zhang Z, Chu H, Hutton J, Buxton M, Booth J, Nugara F, Stables RH, Dooley P, Collinson J, Stuteville M, Delahunty N, Wright A, Flather MD, De Cock E. One year comparison of costs of coronary surgery versus percutaneous coronary intervention in the stent or surgery trial. *Heart Br. Card. Soc.* 2004; 90:782–788.
6. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T, Berezin RH, Leon MB, Moses JW, Carrozza JP Jr, Zidar JP, Kuntz RE. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circulation.* 2004; 110:508–514.
7. Eisenstein EL, Wijns W, Fajadet J, Mauri L, Edwards R, Cowper PA, Kong DF, Anstrom KJ. Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor drug-eluting stent versus the Driver bare-metal stent: 4-year results from the ENDEAVOR II trial (Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 Eluting Driver Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *Jacc Cardiovasc. Interv.* 2009; 2:1178–1187.
8. Hlatky MA, Rogers WJ, Johnstone I, Boothroyd D, Brooks MM, Pitt B, Reeder G, Ryan T, Smith H, Whitlow P, Wiens R, Mark DB. Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336:92–99.
9. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, Kolm P, Zhang Z, Spertus JA, Hartigan P, Veledar E, Jurkovitz C, Bowen J, Maron DJ, O'Rourke R, Dada M, Teo KK, Goeree R,

- Barnett PG. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2008; 1:12–20.
10. WRITING GROUP MEMBERS, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121:e46–e215.
 11. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med. Trans. R. Coll. Physicians Lond.* 1772 2 59.
 12. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc J-J, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27:1341–1381.
 13. Norton C, Georgiopoulou V, Kalogeropoulos A, Butler J. Chronic stable angina: pathophysiology and innovations in treatment. *J. Cardiovasc. Med. Hagerstown Md.* 2011; 12:218–219.
 14. Parker JD, Parker JO. Stable angina pectoris: the medical management of symptomatic myocardial ischemia. *Can. J. Cardiol.* 2012; 28 Suppl A:S70–80.
 15. Ducimetière P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30:1057–1062.
 16. Meurin P, Piot C. [Does symptomatic stable coronary artery disease still exist in France?]. *Ann. Cardiol. Angéiologie.* 2004; 53:267–271.
 17. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 1999; 353:1547–1557.
 18. Lampe FC, Morris RW, Whincup PH, Walker M, Ebrahim S, Shaper AG. Is the prevalence of coronary heart disease falling in British men? *Heart Br. Card. Soc.* 2001; 86:499–505.
 19. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques>.

20. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002; 359:1269–1275.
21. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 120:2529–2540.
22. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992; 340:1421–1425.
23. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Näsman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Heart Br. Card. Soc*. 2006; 92:177–182.
24. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan B-A, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KAA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad J-E, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:849–857.
25. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur. Heart J*. 1996; 17:104–112.
26. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *Jama J. Am. Med. Assoc*. 2003; 290:2805–2816.
27. Maladies cardio-vasculaires: cardiopathies ischémiques et thromboses veineuses profondes . In: Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, ed. L'état de santé de la population en France rapport 2007. Paris: Ministère du travail, des relations sociales et de la solidarité; 2008. p. 200-3.
28. Blanchard D. Angor Stable avec ou sans “Courage”. Printemps de la Cardiologie. Montpellier: 2008.
29. Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352:2524–2533.
30. Hultgren HN, Peduzzi P. Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol*. 1984; 54:988–993.

31. Cohn PF, Harris P, Barry WH, Rosati RA, Rosenbaum P, Waternaux C. Prognostic importance of anginal symptoms in angiographically defined coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1981; 47:233–237.
32. Thaulow E, Erikssen J. Prognostic implications of asymptomatic cardiac ischemia. *Cardiology.* 1994; 85 Suppl 2:11–15.
33. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976; 54:522–523.
34. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation.* 2002; 106:43–49.
35. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am. J. Cardiol.* 1989; 64:651–654.
36. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25:333–341.
37. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, Kesler KL, DeLong ER, Harrell FE, Muhlbaier LH, Mark DB. Use of a Prognostic Treadmill Score in Identifying Diagnostic Coronary Disease Subgroups. *Circulation.* 1998; 98:1622–1630.
38. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324:71–86.
39. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342:145–153.
40. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166:787–796.
41. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999; 318:1730–1737.
42. O' Flynn N, Timmis A, Henderson R, Rajesh S, Fenu E. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2011; 343:d4147.
43. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338:520–531.
44. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25:231–238.

45. Knatterud GL, Bourassa MG, Pepine CJ, Geller NL, Sopko G, Chaitman BR, Pratt C, Stone PH, Davies RF, Rogers WJ. Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease: 12-week results of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24:11–20.
46. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372:807–816.
47. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331:489–495.
48. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331:496–501.
49. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316:701–706.
50. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O’Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349:1315–1323.
51. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation.* 2004; 109:1942–1947.
52. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park S-J, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 2009; 119:3198–3206.
53. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy J-J, Park S-J, Sabaté M, Suttrop MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Jüni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370:937–948.
54. Nishio S, Kosuga K, Igaki K, Okada M, Kyo E, Tsuji T, Takeuchi E, Inuzuka Y, Takeda S, Hata T, Takeuchi Y, Kawada Y, Harita T, Seki J, Akamatsu S, Hasegawa S, Bruining N, Brugaletta S, de Winter S, Muramatsu T, Onuma Y, Serruys PW, Ikeguchi S. Long-Term (>10 Years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents. *Circulation.* 2012; 125:2343–2353.

55. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann. Thorac. Surg.* 1968; 5:334–339.
56. Stable Angina: Methods, Evidence & Guidance [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2011 [cited 2012 Apr 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22400139>
57. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LAM, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JAF. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43:1743–1751.
58. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LAC, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JAF. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2007; 115:1082–1089.
59. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha ASC, Hueb AC, Ramires JAF. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2010; 122:949–957.
60. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet.* 1994; 344:563–570.
61. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26:1600–1605.
62. Hueb WA, Soares PR, Almeida De Oliveira S, Ariê S, Cardoso RH, Wajsbrot DB, Cesar LA, Jatene AD, Ramires JA. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation.* 1999; 100:II107–113.
63. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, Lopes N, Martinez EE, Cesar LAM, Oliveira SA, Ramires JAF. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation.* 2006; 114:I420–424.
64. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GBJ, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:1503–1516.

65. Schömig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52:894–904.
66. Hartigan PM, Giacomini JC, Folland ED, Parisi AF. Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. Angioplasty Compared to Medicine. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82:1445–1450.
67. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344:1117–1124.
68. Morice M-C, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Torracca L, van Es G-A, Leadley K, Dawkins KD, Mohr F. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation.* 2010; 121:2645–2653.
69. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55:432–440.
70. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360:965–970.
71. Legrand VMG, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MCM, Fransen GMP, Nielsen TT, Paulsen PK, Gomes RS, de Queiroz e Melo JMG, Neves JPM dos S, Lindeboom W, Backx B. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation.* 2004; 109:1114–1120.
72. Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, Stables RH. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation.* 2008; 118:381–388.
73. Buszman P, Wiernek S, Szymanski R, Bialkowska B, Buszman P, Fil W, Stables R, Bochenek A, Martin J, Tendera M. Percutaneous versus surgical revascularization for multivessel coronary artery disease: a single center 10 year follow-up of SOS trial patients. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* 2009; 74:420–426.
74. Cisowski M, Drzewiecki J, Drzewiecka-Gerber A, Jaklik A, Kruczak W, Szczeklik M, Bochenek A. Primary stenting versus MIDCAB: preliminary report-comparison of two

- methods of revascularization in single left anterior descending coronary artery stenosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 74:S1334–1339.
75. Drenth DJ, Veeger NJGM, Grandjean JG, Mariani MA, van Boven AJ, Boonstra PW. Isolated high-grade lesion of the proximal LAD: a stent or off-pump LIMA? *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 2004; 25:567–571.
 76. Goy JJ, Kaufmann U, Goy-Eggenberger D, Garachemani A, Hurni M, Carrel T, Gaspardone A, Burnand B, Meier B, Versaci F, Tomai F, Bertel O, Pieper M, de Benedictis M, Eeckhout E. A prospective randomized trial comparing stenting to internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis: the SIMA trial. Stenting vs Internal Mammary Artery. *Mayo Clin. Proc. Mayo Clin.* 2000; 75:1116–1123.
 77. Goy J-J, Kaufmann U, Hurni M, Cook S, Versaci F, Ruchat P, Bertel O, Pieper M, Meier B, Chiarello L, Eeckhout E. 10-year follow-up of a prospective randomized trial comparing bare-metal stenting with internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis the SIMA (Stenting versus Internal Mammary Artery grafting) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52:815–817.
 78. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATTEF06305.
 79. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne.
 80. <http://www.ameli.fr/1-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/index.php>.
 81. Vallier N, Weill A, Salanave B, Bonser R. Coût des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie en 2004. *Prat Organ Soins.* 37:267–83.
 82. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RYK, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60:e44–e164.
 83. Javitz HS, Ward MM, Watson JB, Jaana M. Cost of illness of chronic angina. *Am. J. Manag. Care.* 2004; 10:S358–369.
 84. Reynolds MW, Frame D, Scheye R, Rose ME, George S, Watson JB, Hlatky MA. A systematic review of the economic burden of chronic angina. *Am. J. Manag. Care.* 2004; 10:S347–357.

85. Porter HB. Health resource utilization and quality of life outcomes of low-risk coronary artery bypass graft patients: a comparison study. *Can. J. Cardiovasc. Nurs. J. Can. En Soins Infirm. Cardio-Vasc.* 1998; 9:10–15.
86. Guico-Pabia CJ, Murray JF, Teutsch SM, Wertheimer AI, Berger ML. Indirect cost of ischemic heart disease to employers. *Am. J. Manag. Care.* 2001; 7:27–34.
87. Arrêté du 1er mars 2011 fixant pour l'année 2011 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L. 162-22-10 du code de la sécurité sociale et aux IV et V de l'article 33 modifié de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004. *J. Off. République Française 2 Mars 2011* [Internet]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023651050>
88. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif.
89. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/lpp.pdf.
90. Puymirat E, Chaib A, Chauderge A, Trinquart L, Ledru F, Durand E, Danchin N, Blanchard D. [Drug-eluting stents: do we respect the on-label use in our daily practice?]. *Ann. Cardiol. Angéiologie.* 2010; 59:196–204.
91. Puymirat E, Blanchard D, Perier M-C, Piadonataccio M, Gilard M, Lefèvre T, Mulak G, le Breton H, Danchin N, Spaulding C, Jouven X. Study Design and Baseline Characteristics of the National Observational Study of Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization by the French Society of Cardiology. *Am. J. Cardiol.* 2013;
92. Favarato D, Hueb W, Gersh BJ, Soares PR, Cesar LAM, da Luz PL, Oliveira SA, Ramires JAF. Relative cost comparison of treatments for coronary artery disease: the First Year Follow-Up of MASS II Study. *Circulation.* 2003; 108 Suppl 1:II21–23.
93. Mark DB, Pan W, Clapp-Channing NE, Anstrom KJ, Ross JR, Fox RS, Devlin GP, Martin CE, Adlbrecht C, Cowper PA, Ray LD, Cohen EA, Lamas GA, Hochman JS. Quality of life after late invasive therapy for occluded arteries. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360:774–783.
94. Rodriguez A, Boullon F, Perez-Baliño N, Paviotti C, Liprandi MI, Palacios IF. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. ERACI Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22:1060–1067.
95. Rodriguez A, Mele E, Peyregne E, Bullon F, Perez-Baliño N, Liprandi MI, Palacios IF. Three-year follow-up of the Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27:1178–1184.
96. Weintraub WS, Mauldin PD, Becker E, Kosinski AS, King SB 3rd. A comparison of the costs of and quality of life after coronary angioplasty or coronary surgery for multivessel coronary artery disease. Results from the Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST). *Circulation.* 1995; 92:2831–2840.

97. Weintraub WS, Becker ER, Mauldin PD, Culler S, Kosinski AS, King SB 3rd. Costs of revascularization over eight years in the randomized and eligible patients in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *Am. J. Cardiol.* 2000; 86:747–752.
98. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Brooks MM, Mark DB, Pitt B, Reeder GS, Rogers WJ, Ryan TJ, Whitlow PL, Wiens RD. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2004; 110:1960–1966.
99. Sculpher MJ, Seed P, Henderson RA, Buxton MJ, Pocock SJ, Parker J, Joy MD, Sowton E, Hampton JR. Health service costs of coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery: the Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet.* 1994; 344:927–930.
100. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ, Hampton JR. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. Randomised Intervention Treatment of Angina. *Lancet.* 1998; 352:1419–1425.
101. Cohen DJ, Lavelle TA, Van Hout B, Li H, Lei Y, Robertus K, Pinto D, Magnuson EA, McGarry TF, Lucas SK, Horwitz PA, Henry CA, Serruys PW, Mohr FW, Kappetein AP. Economic outcomes of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus bypass surgery for patients with left main or three-vessel coronary artery disease: one-year results from the SYNTAX trial. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* 2012; 79:198–209.
102. Kinlay S. Cost-effectiveness of coronary angioplasty versus medical treatment: the impact of cost-shifting. *Aust. N. Z. J. Med.* 1996; 26:20–26.
103. Steg PG, Thuairé C, Himbert D, Carrié D, Champagne S, Coisne D, Khalifé K, Cazaux P, Logeart D, Slama M, Spaulding C, Cohen A, Tirouvanziam A, Montély J-M, Rodriguez R-M, Garbarz E, Wijns W, Durand-Zaleski I, Porcher R, Brucker L, Chevret S, Chastang C. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2004; 25:2187–2194.
104. Sculpher M, Smith D, Clayton T, Henderson R, Buxton M, Pocock S, Chamberlain D. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina. Health service costs based on the second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Eur. Heart J.* 2002; 23:1291–1300.
105. Reeves BC, Angelini GD, Bryan AJ, Taylor FC, Cripps T, Spyt TJ, Samani NJ, Roberts JA, Jacklin P, Sehra HK, Culliford LA, Keenan DJM, Rowlands DJ, Clarke B, Stanbridge R, Foale R. A multi-centre randomised controlled trial of minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous transluminal coronary angioplasty with stenting for proximal stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Heal. Technol. Assess. Winch. Engl.* 2004; 8:1–43.
106. Cohen DJ, Krumholz HM, Sukin CA, Ho KK, Siegrist RB, Cleman M, Heuser RR, Brinker JA, Moses JW, Savage MP. In-hospital and one-year economic outcomes after

- coronary stenting or balloon angioplasty. Results from a randomized clinical trial. Stent Restenosis Study Investigators. *Circulation*. 1995; 92:2480–2487.
107. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet*. 1998; 352:673–681.
 108. Bakhai A, Stone GW, Mahoney E, Lavelle TA, Shi C, Berezin RH, Lahue BJ, Clark MA, Lacey MJ, Russell ME, Ellis SG, Hermiller JB, Cox DA, Cohen DJ. Cost effectiveness of paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization: results from the TAXUS-IV Trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006; 48:253–261.
 109. Van Hout BA, Serruys PW, Lemos PA, van den Brand MJB, van Es G-A, Lindeboom WK, Morice M-C. One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial. *Heart Br. Card. Soc*. 2005; 91:507–512.
 110. Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat. Methods Med. Res*. 2008; 17:279–301.
 111. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *Jama J. Am. Med. Assoc*. 2003; 289:2534–2544.
 112. Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_998793/les-comparaisons-indirectes-methodes-et-validite.
 113. OECD. <http://stats.oecd.org/Index.aspx?querytype=view&queryname=221>.
 114. World Bank. <http://search.worldbank.org/data?qterm=ppp&language=EN>.
 115. Blasco-Fontecilla H, Perez-Rodriguez MM, Garcia-Nieto R, Fernandez-Navarro P, Galfalvy H, de Leon J, Baca-Garcia E. Worldwide impact of economic cycles on suicide trends over 3 decades: differences according to level of development. A mixed effect model study. *Bmj Open* [Internet]. 2012 [cited 2012 Jun 11]; 2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22586285>
 116. Cameron A, Bansal A, Dua T, Hill SR, Moshe SL, Mantel-Teeuwisse AK, Saxena S. Mapping the availability, price, and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries. *Epilepsia*. 2012; 53:962–969.
 117. Pirson M, Schenker L, Martins D, Dung D, Chalé JJ, Leclercq P. What can we learn from international comparisons of costs by DRG? *Eur. J. Heal. Econ. Hepac Heal. Econ. Prev. Care* [Internet]. 2012 [cited 2012 Jun 11]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237779>

118. Villanueva EV, Wasiaak J, Petherick ES. Percutaneous transluminal rotational atherectomy for coronary artery disease. *Cochrane Database Syst. Rev. Online.* 2003;:CD003334.
119. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst. Rev. Online.* 2010;:CD004587.
120. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ.* 1996; 313:275–283.
121. Stevenson M, Lloyd-Jones M, Morgan MY, Wong R. Non-invasive diagnostic assessment tools for the detection of liver fibrosis in patients with suspected alcohol-related liver disease: a systematic review and economic evaluation. *Heal. Technol. Assess. Winch. Engl.* 2012; 16:1–174.
122. Moher D, Weeks L, Ocampo M, Seely D, Sampson M, Altman DG, Schulz KF, Miller D, Simera I, Grimshaw J, Hoey J. Describing reporting guidelines for health research: a systematic review. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64:718–742.
123. Boonacker CWB, Broos PH, Sanders EAM, Schilder AGM, Rovers MM. Cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination against acute otitis media in children: a review. *Pharmacoeconomics.* 2011; 29:199–211.
124. Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: a tutorial. *Bmc Med. Res. Methodol.* 2010; 10:54.
125. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat. Med.* 2004; 23:3105–3124.
126. Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat. Med.* 1996; 15:2733–2749.
127. Smith TC, Spiegelhalter DJ, Thomas A. Bayesian approaches to random-effects meta-analysis: a comparative study. *Stat. Med.* 1995; 14:2685–2699.
128. Lu G, Ades AE, Sutton AJ, Cooper NJ, Briggs AH, Caldwell DM. Meta-analysis of mixed treatment comparisons at multiple follow-up times. *Stat. Med.* 2007; 26:3681–3699.
129. Hlatky MA, Boothroyd DB, Brooks MM, Winston C, Rosen A, Rogers WJ, Reeder GS, Smith HC, Ryan TJ, Pitt B, Whitlow PL, Wiens RD, Mark DB. Clinical correlates of the initial and long-term cost of coronary bypass surgery and coronary angioplasty. *Am. Heart J.* 1999; 138:376–383.
130. Meredith I, Wijns W. Clinical Trial Update. ENDEAVOR I & II clinical program: long term follow-up. 4 Sept. 2005 ESC Stockholm. 2005.

131. Meredith I. Trial updates & long term follow-up - ENDEAVOR I: 3-year, ENDEAVOR II: 2-year clinical results. *May 16-19 2006 EuroPCR. Paris 2006.*
132. Zeiher A. ENDEAVOR clinical Program Update. ENDEAVOR I: 4-year clinical follow-up. ENDEAVOR II: 3-year clinical follow-up. *May 22 2007 EuroPCR. Barcelona. 2007.*
133. Brouwer WBF, Niessen LW, Postma MJ, Rutten FFH. Need for differential discounting of costs and health effects in cost effectiveness analyses. *BMJ.* 2005; 331:446–448.
134. Simoens S. Health economic assessment: a methodological primer. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2009; 6:2950–2966.
135. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. *Has - Serv. Évaluation Économique Santé Publique - Octobre 2011.*
136. Eisenstein EL, Leon MB, Kandzari DE, Mauri L, Edwards R, Kong DF, Cowper PA, Anstrom KJ. Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor zotarolimus-eluting stent versus the cypher sirolimus-eluting stent: 3-year results from the ENDEAVOR III trial (Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *Jacc Cardiovasc. Interv.* 2009; 2:1199–1207.
137. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TLZ, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360:2503–2515.
138. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Kennedy L, Rihal C, Rogers WJ, Venkitachalam L, Brooks MM. Economic outcomes of treatment strategies for type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial. *Circulation.* 2009; 120:2550–2558.
139. Reed SD, Anstrom KJ, Bakhai A, Briggs AH, Califf RM, Cohen DJ, Drummond MF, Glick HA, Gnanasakthy A, Hlatky MA, O'Brien BJ, Torti FM Jr, Tsiatis AA, Willan AR, Mark DB, Schulman KA. Conducting economic evaluations alongside multinational clinical trials: toward a research consensus. *Am. Heart J.* 2005; 149:434–443.
140. Campeau L, Enjalbert M, Lespérance J, Vaislic C, Grondin CM, Bourassa MG. Atherosclerosis and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: sequential angiographic studies at 2 weeks, 1 year, 5 to 7 years, and 10 to 12 years after surgery. *Circulation.* 1983; 68:III1–7.
141. Cameron AA, Green GE, Brogno DA, Thornton J. Internal thoracic artery grafts: 20-year clinical follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25:188–192.

142. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28:616–626.
143. Shelton ME, Forman MB, Virmani R, Bajaj A, Stoney WS, Atkinson JB. A comparison of morphologic and angiographic findings in long-term internal mammary artery and saphenous vein bypass grafts. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 11:297–307.
144. Schömig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suárez de Lezo J, Kaiser C, Park S-J, Goy J-J, Lee J-H, Di Lorenzo E, Wu J, Jüni P, Pfisterer ME, Meier B, Kastrati A. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50:1373–1380.
145. Gurm HS, Boyden T, Welch KB. Comparative safety and efficacy of a sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent: a meta-analysis. *Am. Heart J.* 2008; 155:630–639.
146. Wei G, Fang Y, Yaqi R, Lin C, Ningfu W. Clinical outcomes of zotarolimus-eluting stents versus the first generation sirolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents: a meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Cardiol.* 2012; 157:152–156.
147. Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJRM, Schönberger JPMA, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46:575–581.
148. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet.* 1995; 346:1179–1184.
149. Cuculi F, Banning AP, Abizaid A, Bartorelli AL, Baux AC, Dzavík V, Ellis S, Gao R, Holmes D, Jeong MH, Legrand V, Neumann F-J, Nyakern M, Spaulding C, Stoll H-P, Worthley S, Urban P. Outcomes in patients undergoing multivessel percutaneous coronary intervention using sirolimus-eluting stents: a report from the e-SELECT registry. *Eurointervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2011; 7:962–968.
150. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, Maier W, Moris C, Piscione F, Sechtem U, Stahle E, Widimsky P, de Jaegere P, Scholte op Reimer WJM, Mercado N, Wijns W. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur. Heart J.* 2005; 26:1169–1179.
151. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N. Engl. J. Med.* 1994; 331:1037–1043.
152. Applegate RJ, Hermiller JJ, Sanz M, Doostzadeh J, Pierson W, Su X, Lansky AJ, Sudhir K, Stone GW. Comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting

- coronary stents in patients with two treated vessels: 2-year results from the SPIRIT III randomised trial. *Eurointervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2010; 6:437–446.
153. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360:961–972.
 154. Head SJ, Holmes DR Jr, Mack MJ, Serruys PW, Mohr FW, Morice M-C, Colombo A, Kappetein AP. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *Jacc Cardiovasc. Interv.* 2012; 5:618–625.
 155. HAS. ALD n° 13 - Liste des actes et prestations sur la maladie coronarienne - Actualisation avril 2012.
 156. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, Puymirat E, Mulak G, Drouet E, Pace B, Schultz E, Bataille V, Ferrières J, Simon T, Danchin N, FAST-MI 2010 Investigators. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart Br. Card. Soc.* 2012; 98:699–705.
 157. Assurance Maladie - soins et remboursements. Available from: <http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/>
 158. Direction générale de l'offre de soins. Guide méthodologique de comptabilité analytique hospitalière.
 159. Willich SN, Müller-Riemenschneider F, McBride D, Silber S, Kuck K-H, Nienaber CA, Schneider S, Senges J, Brügggenjürgen B. Health economic evaluation of the use of drug-eluting stents: First results from the Drug-Eluting Stent Registry (DES.de). *Herz* [Internet]. 2012 [cited 2012 Jul 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22301731>
 160. Varani E, Balducelli M, Gatti C, Tesselli MR, Vecchi G, Maresta A. Cost of single-vessel and multivessel coronary drug-eluting stenting: comparison to the DRG funding level. *Ital. Heart J. Off. J. Ital. Fed. Cardiol.* 2005; 6:52–58.
 161. Coronary Revascularization Writing Group, Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA, Technical Panel, Masoudi FA, Dehmer GJ, Patel MR, Smith PK, Chambers CE, Ferguson TB Jr, Garcia MJ, Grover FL, Holmes DR Jr, Klein LW, Limacher MC, Mack MJ, Malenka DJ, Park MH, Ragosta M 3rd, Ritchie JL, Rose GA, Rosenberg AB, Russo AM, Shemin RJ, Weintraub WS, Appropriate Use Criteria Task Force, Wolk MJ, Bailey SR, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, Min JK, Patel MR, Shaw L, Stainback RF, Allen JM, American College of Cardiology Foundation, American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association of Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American

- College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 143:780–803.
162. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA, American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53:530–553.
 163. Ko DT, Guo H, Wijeyesundera HC, Natarajan MK, Nagpal AD, Feindel CM, Kingsbury K, Cohen EA, Tu JV, Cardiac Care Network (CCN) of Ontario Variations in Revascularization Practice in Ontario (VRPO) Working Group. Assessing the association of appropriateness of coronary revascularization and clinical outcomes for patients with stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60:1876–1884.
 164. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, Nallamothu BK, Weaver WD, Masoudi FA, Rumsfeld JS, Brindis RG, Spertus JA. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 2011; 306:53–61.
 165. Rothberg MB, Sivalingam SK, Ashraf J, Visintainer P, Joelson J, Kleppel R, Vallurupalli N, Schweiger MJ. Patients' and cardiologists' perceptions of the benefits of percutaneous coronary intervention for stable coronary disease. *Ann. Intern. Med.* 2010; 153:307–313.
 166. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ.* 2006; 15:1295–1310.
 167. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1120711/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has
 168. Membres du Collège des Economistes de la Santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. 2003; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1120710

PUBLICATION

Article soumis le 09/07/2013 à la revue *The International Journal of Clinical Practice*



Cost of treatment for stable coronary artery disease: a network meta-analysis

| | |
|-------------------------------|--|
| Journal: | <i>International Journal of Clinical Practice</i> |
| Manuscript ID: | IJCP-07-13-0358 |
| Wiley - Manuscript type: | Meta-Analysis |
| Date Submitted by the Author: | 09-Jul-2013 |
| Complete List of Authors: | Caruba, Thibaut; Hopital Européen Georges Pompidou, Pharmacie Katsahian, Sandrine; Equipe 22, centre de recherche des Cordeliers, UMRS 872 INSERM, ; Hopital Henri Mondor, Unité de Recherche Clinique Schramm, Catherine; Hopital Henri Mondor, Unité de Recherche Clinique Charles Nelson, Anais; Hopital Henri Mondor, Unité de Recherche Clinique Durieux, Pierre; Equipe 22, centre de recherche des Cordeliers, UMRS 872 INSERM, ; Hôpital Européen Georges Pompidou, Département de Santé Publique et Informatique Médicale Béqué, Dominique; Faculty of Pharmacy, Health economics Juillièrè, Yves; CHU Nancy-Brabois - Vandoeuvre-les-Nancy, Institut Lorrain du cœur et des vaisseaux Dubourg, Olivier; Hopital Ambroise Paré, Cardiologie Sabatier, Brigitte; Hôpital Européen Georges Pompidou, Pharmacie Danchin, Nicolas; Hôpital Européen Georges Pompidou, Cardiologie |
| Specialty area: | |

SCHOLARONE™
Manuscripts

Cost of treatment for stable coronary artery disease: a network meta-analysis

Thibaut Caruba^{1,2} PharmD; Sandrine Katsahian^{3,4} MD, PhD; Catherine Schramm³ MSc; Anaïs Charles Nelson³ MSc; Pierre Durieux^{4,5} MD, PhD; Dominique Bégué⁶ PharmD, PhD; Yves Juillière⁷ MD, PhD; Olivier Dubourg^{8,9} MD, PhD; Nicolas Danchin^{10,11,*} MD, PhD and Brigitte Sabatier^{1,4,*} PharmD, PhD.

1 Pharmacie, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Paris, France

2 LIRAES, EA 4470, Université René Descartes, Paris, France.

3 URC Hôpital Henri Mondor, APHP Créteil France

4 Equipe 22, centre de recherche des Cordeliers, UMRS 872 INSERM, Paris, France

5 Département de Santé Publique et Informatique, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Paris, France

6 Faculté de Pharmacie, Université René Descartes, Paris, France

7 Cardiologie, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux Louis Mathieu, Nancy, France

8 Cardiologie, Hôpital Ambroise Paré, APHP, Boulogne Billancourt, France

9 Université de Versailles-Saint Quentin, France

10 Cardiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Paris, France

11 Faculté de Médecine, Université René Descartes, Paris, France

* These authors contributed equally to this work

Running title: Cost of treatment for stable angina

Correspondence: Dr T. Caruba, Service de Pharmacie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France. Tel: +33 1 56 09 24 22; Fax: +33 1 56 09 31 52; email: thibaut.caruba@egp.aphp.fr

Funding: none

ABSTRACT

Background: Numerous studies have assessed cost of different treatment modalities for stable angina. Direct comparisons, however, are uncommon. Our aim was to compare the mean cost per patient after 1 and 3 years of follow-up for the following treatments such as assessed in randomized controlled trials (RCT): medical therapy (MT), percutaneous coronary intervention without stent (PTCA), with bare-metal stent (BMS), with drug-eluting stent (DES) and elective coronary artery bypass graft (CABG).

Methods and Results: RCT comparing at least 2 of the 5 treatments and reporting clinical and cost data were identified by a systematic search. Clinical end-points were mortality and myocardial infarction (MI). The costs described in the different trials were standardized and expressed in U.S. \$ 2008, thanks to purchasing power parity. A network meta-analysis was used to compare costs.

Of 18 identified RCT, 16 were used for the cost analysis. Mortality and MI rates were similar in the 5 groups both for 1-year and 3-year follow-up. Weighted cost per patient differed markedly for the 5 treatment modalities, at 1 year and 3 years ($p < 0.0001$). MT was the less expensive treatment modality: 3 069 and 13 854 U.S. \$ after 1 and 3 years of follow-up, while CABG was the most expensive: 27 003 and 28 670 U.S. \$ after 1 and 3 years. PCI, whether with plain balloon, BMS or DES were in-between, but closer to the costs of CABG.

Conclusions: Treatment by MT will achieve appreciable savings in health expenditures for patients with stable angina.

Key words: network meta-analysis, stable coronary artery disease, cost of treatments.

Review criteria

We select all randomized clinical trials with clinical outcomes and costs between 1 and 3 years follow-up for patients with stable coronary artery disease treated with either medical therapy alone, balloon angioplasty, bare metal stents, drug-eluting stents or coronary artery bypass graft surgery.

Message for the Clinic

The present network meta-analysis confirms the absence of difference between the 5 treatments on mortality and myocardial infarction rates at 1 and 3 years of follow-up. Medical therapy was the less expensive treatment modality after 1 and 3 years of follow-up.

INTRODUCTION

Expenses related to the management of coronary artery disease (CAD) represent a considerable burden for health expenditures. The estimated direct and indirect cost of heart disease in 2010 in the USA was \$ 177.13 billions (1). The recent increase in expenditure can be explained by an increasing number of invasive procedures, and by higher costs for percutaneous coronary intervention (PCI) related to the widespread use of drug-eluting stents (DES). In the USA, coronary revascularization is among the most common major medical procedures provided by the health care system, with more than 1 million procedures performed in 2006, and the number of coronary revascularization procedures have increased by 6% from 2001 to 2008 (2). In 2006, in the USA, over 70% of PCIs were performed with DES (3). Although DES reduce the risk of repeat procedures compared to bare-metal stent (BMS), their generalized utilization has not led to the expected reduction in total number of procedures performed (4).

Clinical data have shown a lack of definite superiority of any type of treatment (i.e. medical therapy alone, PCI or CABG) of stable coronary artery disease in terms of hard clinical events (5–7) for non-specific populations (8) (ie: patients with diabetes, peripheral arterial disease...). That's why, compare costs of these different management strategies appears warranted. As a number of individual studies have compared the cost-effectiveness of the different therapeutic options (9–14), our aim was to perform a network meta-analysis to clarify this important public health issue.

METHODS

- Search strategy

We searched Medline, Embase and the Cochrane library and relevant websites (www.theheart.org, www.pcronline.com, www.tctmd.com, www.clinicaltrialsresults.org, www.critonline.org and stent manufacturer web pages). Moreover, the search was extended to proceedings of the American Heart Association, American College of Cardiology, British Cardiac Society and European Society of Cardiology.

Keywords (or MeSH) used to search PubMed are "coronary disease", "myocardial revascularization" and "cost and cost analysis." We have selected the following filters: "clinical trial" for the type of study and "English" for the language. We used the same keywords to search in the Cochrane Library. For the search strategy into Embase, two keywords were combined: "ischemic heart disease" and "cost". The search was filtered on the term "humans". In order to avoid duplication we excluded from this research the PubMed database that is accessible via Embase.

The search was performed for the period between January 1, 1980 through June 1, 2012.

Two authors independently reviewed titles, abstract, and the full text as needed to determine whether studies met inclusion criteria (TC and BS). Conflicts between reviewers were resolved through re-review and discussion.

- Inclusion and exclusion criteria

We decided to conduct our analysis on adult patients with stable or unstable angina or documented myocardial ischemia. We studied all patients whether they had single or multivessel coronary artery disease. We did not include patients treated for acute coronary

syndromes (ACS), unstable angina or recent (<24 hours of randomization) myocardial infarction (MI), as the clinical superiority of PCI in this setting has been documented. We also excluded studies assessing emergency myocardial revascularization or studies performed in patients with in-stent restenosis.

We selected all randomized controlled trials published, where at least two of the five treatment modalities were studied: medical therapy (MT), percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) without stent, PCI with BMS or DES and elective CABG with cardiopulmonary bypass. Time periods with at least one event in either group were included in the analyses.

Studies were included in the clinical review if they reported 1) rates of death and MI, and 2) direct costs due to medical expenses for the management of the disease over a follow-up of at least one year and up to 5 years. Indeed costs of treatment stable coronary artery disease are related to the subsequent hospitalization due to complication as subsequent revascularisation, MI and death.

We excluded all studies focused on specific patients as diabete mellitus and all studies whose data were based on economic models. We excluded also all studies with only clinical data.

- Data extraction and cost conversions

From every trial we recorded information about the publication (first author, journal, and year of publication); patient demographics (mean age, proportion of men, prior revascularization, prior MI, diabetic participants, and patients with multivessel disease); the type of treatments that were compared and number of patients assigned to each group; years of patient enrolment; whether the trial was blinded; and follow-up duration.

We recorded death and MI rates in each arm of the studies. To study the economical outcome we sought the direct costs related to treatment in each study. We extracted the direct medical care cost for the management of the disease. Costs were extracted with the currency and year of calculation.

We made a cascading adjustment to generate costs to the patient that would be comparable across the different countries. We used a comparison adjusting by purchasing power parity (PPP). We transformed the cost of each study in U.S. \$ 2008 and we proceeded as follows: 1) we collected costs in the currency used in the study ; 2) if necessary, we converted costs in the currency of the country where the economic study was conducted ; 3) between the year the costs were calculated and 2008, we applied the consumer price index of the country where the economic study was conducted ; 4) we converted to U.S. \$ 2008 using the PPP in 2008 (available on the Organisation for Economic Co-operation and Development website (15)). The currency conversion rate can express the purchasing power of different currencies in a common unit (i.e. in U.S. \$); it incorporates not only the exchange rates between currencies, but also the amount of currency needed to buy the same basket of goods and services in different countries. This method has been used in several studies (16–18).

Moreover for each RCT, we collected the source of the costs studied. Direct costs of treatment for stable coronary artery disease were related to hospitalisation (for an initial revascularization procedure or for the management of complication), to outpatient care (medical visit, radiological and biological examinations etc.), and to outpatient drugs (antiplatelet drugs, antianginal drugs, etc.).

- Assessment of methodological quality

Quality was assessed using 2 checklists. Quality of clinical data was assessed using methods proposed by the Heart Collaborative Review Group (19). The 4 criteria considered are: the randomisation process, the allocation concealment process, the potential for selection bias after allocation and the adequacy of masking. For each criterion 3 or 4 answers are possible and "A" being the best. The "Drummond checklist" was used in order to inform appraisal of the methodological quality of full economic evaluations conducted alongside single effectiveness studies (20). This checklist evaluates 35 criteria grouped into 3 themes: study design, data collection and analysis and interpretation of results. Additional figure 1 and 2 present these checklists.

- Statistical analysis

We performed a network meta-analysis to compare MT *versus* PTCA *versus* PCI with BMS *versus* PCI with DES *versus* CABG separately for death and MI rates.

In a first time, we used Bayesian random effects models for multiple treatment comparisons, which fully preserves the within-trial randomised treatment comparison of each trial. We compare the five treatments after one year of follow-up and then after 3 years of follow-up. In a second time, we used an extension of this model in order to compare the five treatments throughout all the follow-up (21–24). We used a random-walk model based on piece-wise constant hazards to account for varying follow-up times (25). In a random walk model, log hazard at time t depends on the log hazard at previous time. The model included random effects at the levels of trials, adjacent time periods, interaction between trials and periods and treatments comparisons, and was fitted to the five prespecified time periods (years 1 to 5).

The network meta-analysis was completed by a sensitivity analysis, in order to verify the robustness of the results. This analysis focused only on studies that followed, in addition to hospital costs, outpatient costs (outpatient care and/or outpatient drugs).

Hazard Ratio (HR) and cumulative incidences were estimated from the median of the posterior distribution. HR lower than 1 indicate a benefit of the treatment. All results are given with the 95% credibility intervals (CI) from the 2.5th and 97.5th percentiles of the posterior distribution. A result was considered as significant when the CI of HR does not contain 1. We also calculate the probability of each treatment is the best.

All results are based on 130 000 simulations with 30 000 burn-in. In all analyses, OMT was considered as reference treatment.

Mean costs weighted by the number of patients in each study for each treatment were calculated and compared by an ANOVA after 1 and 3 years of follow-up.

All analyses were done with WinBUGS version 1.4 and R version 2.12.

RESULTS

We screened the titles and abstracts of 189 potentially eligible reports and examined the full text of 37 articles. We identified 18 clinical trials with 23 articles and 2 oral communications presented at large medical congresses that met our inclusion criteria (Figure 1): ACME (26) (*The Veterans Affairs Cooperative Study: Angioplasty Compared to Medicine*), ARTS (27,28) (*Arterial Revascularization Therapy Study*), BARI SEQOL (13,29) (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Study of Economics and Quality of Life*), BENESTENT II (30) (*Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon*

angioplasty in selected patients with coronary artery disease), COURAGE (14) (*Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease*), DECOPI (31) (*DEobstruction COronaire en Post-Infarctus*), EAST (32) (*Emory Angioplasty Versus Surgery Trial*), ENDEAVOR II (12,33–35) (*Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 Eluting Driver Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions*), ERACI (36,37) (*Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease*), MASS II (38) (*The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II*), RAVEL (39) (*randomised study with the sirolimus eluting Bx Velocity balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions*), RITA 1 (40,41) (*Randomised Intervention Treatment of Angina*), RITA 2 (42) (*The second Randomised Intervention Treatment of Angina*), SIRIUS (11) (*Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions*), SoS (10) (*the Stent or Surgery trial*), STRESS (43) (*Stent Restenosis Study*), SYNTAX (44) (*Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*) and TAXUS IV (45) (*A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease*).

The characteristics of included trials are presented in table 1. Nine of these trials involved patients with multivessel disease: ARTS (27,28), BARI SEQOL (13,29), COURAGE (14), EAST (32), ERACI (36,37), MASS II (38), RITA 1 (40,41) and SoS (10). The 9 other clinical trials included patients with single vessel disease. For 8 trials, the duration of follow-up was one year: BENESTENT II (30), MASS II (38), RAVEL (39), SIRIUS (11), SoS (10), STRESS (43), SYNTAX (44) and TAXUS IV (45). For 5 trials, 3-year follow-up was available: ACME (26), COURAGE (14), DECOPI (31), EAST (32) and RITA 2 (42). Two trials had both 1 and 3-year follow-up data available: ARTS (27,28) and ERACI (36,37). Finally, in ENDEAVOR II (12,33–35), BARI SEQOL (13,29), and RITA 1 (40,41), duration of follow-up was respectively 1, 2, 3 and 4 years, 4 and 5 years, and 2 and 5 years.

Figure 2 shows the comparators and the duration of patient follow-up for each trial. BENESTENT II (30) trial was a comparison of a heparin-coated stent *versus* PTCA. We considered this stent as a bare-metal stent because drug-eluting stent referred to stents with antiproliferative coating. Only one trial compared three treatment modalities: MT, BMS and CABG: MASS II (38).

According to the method proposed by the Heart Collaborative Review Group, 12 trials described appropriate methods of randomization process: ARTS (27,28), BARI SEQOL (13,29), BENESTENT II (30), COURAGE (14), ENDEAVOR II, MASS II (38), RAVEL (39), SIRIUS (11), SoS (10), STRESS (43), SYNTAX (44) and TAXUS IV (45). In 11 trials, an adequate measure to conceal allocations was reported: ARTS (27,28), BARI SEQOL (13,29), BENESTENT II (30), COURAGE (14), MASS II (38), RAVEL (39), SIRIUS (11), SoS (10), STRESS (43), SYNTAX (44) and TAXUS IV (45). Four of the 18 trials were double blind: ENDEAVOR II, RAVEL (39), SIRIUS (11) and TAXUS IV (45). Results of quality assessment of clinical methodology are reported in additional table 1.

According to the Drummond checklist, one trial did not detail the method used for the estimation of quantities and unit cost (checklist item 17): ERACI (36,37). Four of the 8 trials with 3-year follow-up did not apply the discount rate as recommended (checklist item 23): ARTS (27,28), DECOPI (31), EAST (32) and ERACI (36,37). For 10 trials, there was no approach to sensitivity analysis (checklist item 27): ARTS (27,28), BENESTENT II (30), DECOPI (31), EAST (32), ENDEAVOR II (12,33–35), ERACI (36,37), MASS II (38), RITA 1 (40,41), SoS (10) and STRESS (43). Results of quality assessment of economical methodology are displayed in additional table 2.

Clinical analysis

The 18 trials enrolled 9 565 patients followed for 1 year, 2 208 patients for 2 years, 6 655 patients for 3 years, 2 131 patients for 4 years and 1 945 patients for 5 years. The percentage of men or diabetic patients were similarly distributed among treatment arms, regardless of duration of follow-up ($p=0.22$ for each of these two characteristics).

After 1 year of follow-up, 202 patients died: 3 of 203 patients with MT (1.5%), 60 of 2 221 patients with CABG (2.7%), 9 of 578 patients with PTCA (1.6%), 60 of 3 693 patients with BMS (1.6%) and 70 of 2 796 patients with DES (2.5%). After 3 years of follow-up, 362 patients died: 120 of 1 862 patients with MT (6.4%), 43 of 863 patients with CABG (5.0%), 39 of 870 patients with PTCA (4.5%), 141 of 2 445 patients with BMS (5.8%) and 19 of 584 patients with DES (3.2%).

After 1 year of follow-up, 394 patients had an MI: 8 of 203 patients with MT (3.9%), 96 of 2 221 patients with CABG (4.3%), 33 of 578 patients with PTCA (5.7%), 171 of 3 693 patients with BMS (4.6%) and 86 of 2 769 patients with DES (3.1%). After 3 years of follow-up, 530 patients had a MI: 149 of 1 862 patients with MT (8.0%), 80 of 841 patients with CABG (9.5%), 67 of 845 patients with PTCA (7.9%), 215 of 2 445 patients with BMS (8.8%) and 19 of 584 patients with DES (3.3%).

After 1 year, 3 years and whatever the time of follow-up there was no statistically significant difference on the death and MI rates between the 5 treatments. Because of non significant results, the order of treatment efficacy is not informative. Table 2 and Figure 3.

Economic analysis

Among the 18 studies selected above, 16 reported economic data at 1 and/or 3 years of follow-up and were included in the economic analysis. BARI SEQOL (13,29) and RITA 1

(40,41) were excluded because they reported data at different periods of follow-up, respectively 4 and 5 years, and 2 and 5 years.

For 5 trials only hospital costs were followed: BENESTENT II (30), ENDEAVOR II (12,33–35), EAST (32), ERACI (36,37) and STRESS (43). For ARTS (27,28), costs related to outpatient medical visit were studied in addition to hospital costs. For DECOPI (31), cost followed were cost related to hospitalization and ambulatory care (without specifying the nature of outpatient care). In 4 studies costs followed were related to hospitalization and outpatient drugs: MASS II (38), RAVEL (39) TAXUS IV (45) and SoS (10). In 5 studies costs followed were related to hospitalization, outpatient care (medical visit and/or cardiovascular testing) and outpatient drugs: ACME (26), COURAGE (14), RITA 2 (42), SIRIUS (11) and SYNTAX (44). Table 3 presents the evaluation of cost per patient for these trials: cost published in the article (year of publication and currency used) and cost per patient adjusted in US \$ 2008.

After one year of follow-up mean weighted cost per patient in US \$ 2008 was: \$3 069 with MT, \$ 27 003 with CABG, \$12 483 with PTCA, \$ 15 228 with BMS, and \$ 23 973 with DES. After 3 years of follow-up mean weighed cost was: \$ 13 854 with MT, \$ 28 670 with CABG, \$ 14 277 with PTCA, \$ 25 146 with BMS, and \$ 20 536 with DES. There was a statistically significant difference of weighted cost per patient for the comparison of the five treatments: p value was <0.0001 after 1 year and after 3 years. Between 1 and 3 years of follow-up the largest increase in average weighted cost per patient was observed with MT (+ \$ 10 785, + 351% compare to cost per patient after 1 year). During this period weighted cost with treatment by CABG was stable (+ \$ 1 667, +6% compare to cost per patient after 1 year). Table 4. We performed comparison of weighted cost for each treatment with at least 2 clinical studies. For all these comparisons, 1 and 3 years of follow-up, the difference observed were

significant ($p < 0.0001$): CABG versus PTCA after 1 year, CABG versus BMS after 1 year, CABG versus DES after 1 year, etc.

Sensitivity analysis

In this analysis we excluded trials reporting only hospital costs: BENESTENT II (30), ENDEAVOR II (12,33–35), EAST (32), ERACI (36,37) and STRESS (43). Consequently, all treatment modalities could not be compared at 1 year and 3 years of patient follow-up: at one year data on PTCA alone were not available for the sensitivity analysis; likewise, data on DES after 3 years of follow-up could not be used in the sensitivity analysis.

After 1 year of follow-up, results of the sensitivity analysis were consistent with the main results. MT remained the least expensive, followed by BMS, then DES and finally CABG ($p < 0.0001$). After 3 years, results were different. Treatment with PTCA appeared to be the least expensive and CABG was still the most expensive strategy ($p < 0.0001$). Additional table 3.

DISCUSSION

The present network meta-analysis confirms the absence of a statistically significant difference between medical therapy, angioplasty without stent, angioplasty with BMS, angioplasty with DES and coronary artery bypass graft on mortality and myocardial infarction rates at 1 and 3 years of follow-up. These results are in agreement with those reported in recent meta-analyses and therefore justify the cost comparison of the different treatment strategies (5–7,46).

Our economic analysis demonstrates a significant difference of weighted costs per patient between the 5 treatment options. Medical therapy is the least expensive with a weighted cost per patient of 3 069 US \$ after 1 year of follow-up and 13 854 US \$ after 3 years of follow-up. Coronary artery bypass grafting is the most expensive treatment modality: 27 003 US \$ and 28 670 US \$. Between 1 and 3 years of follow-up, however, the largest increase in average weighted cost per patient was observed with MT (+ \$ 10 785, + 351% compare to cost after 1 year), followed by BMS (+ \$ 9 918, + 62%), then PTCA (+ \$ 1 794, + 14%) and CABG (+ \$ 1 667, + 6%). This significant increase in expenditures, especially for the MT group, is likely explained by the need for (additional) revascularization during mid-term follow-up. The sensitivity analysis, performed on the 11 studies that followed, in addition to hospital costs, outpatient costs (outpatient care and/or outpatient drugs), yielded results consistent with those of the primary analysis after one year of follow-up. At 3 years, balloon PTCA and MT had comparable low costs, while there was little difference in the costs of BMS and CABG.

The apparent decrease in cost from one year to 3 years with DES is artefactual, and due to the fact that only one trial (ENDEAVOR II (12,33–35)) reported 3-year results, whereas several trials were pooled for deriving one-year costs. When considering change in costs from one to 3 years in ENDEAVOR II, an 18% increase was observed, consistent with the reduced need for additional revascularization with DES, compared with BMS (12). Cost increase in ENDEAVOR II is in line with that found in ENDEAVOR III, a clinical trial comparing 2 different DES: +23% for the sirolimus-eluting stent and +24% for the zotarolimus-eluting stent (47). In addition, after 3 years of follow-up we observed a lower cost per patient for the treatment with PTCA compared to treatment with BMS. This surprising observation is likely to be explained by the different proportion of patients with SVD: 70% of for patients treated by PTCA versus 24% in the BMS group after 3 years of follow-up.

Overall, the increased initial cost related to initial performance of myocardial revascularization was not counterbalanced by equivalent savings during the three subsequent years of follow-up, although the difference at one year markedly attenuated at 3 years. A cost advantage for MT, compared with myocardial revascularisation was also observed in BARI 2D after 4 years of follow-up (48). In this study, including only patients with type 2 diabetes mellitus, medical cost per patient was higher for CABG or percutaneous coronary intervention compared to OMT. Costs were respectively 80 900, 73 400 and 65 600 US \$ 2007 after 4 years of follow-up.

Because of the relatively small number of studies in the meta-analysis, and as we did not use individual data, we were unable to perform separate analyses for patients with single-vessel disease versus multivessel disease. It is conceivable that the benefit of MT in terms of costs might be more limited in patients with multi-vessel coronary artery disease, who are more likely to need subsequent myocardial revascularization.

Critical appraisal of costing methods

We must emphasize that the definition of costs in each study varies. In the management of coronary artery disease, direct costs correspond to 3 items of expenditure: hospitalizations (for invasive treatment and/or care of a complication of the disease), outpatient care (medical visits, radiological and biological tests, home visits by nurses, etc.) and outpatient medications (anti-platelet drugs, anti-anginal drugs, etc). All 16 studies included in our economical analysis have assessed hospitalization-related costs. Only 5 trials, however, have considered the totality of costs: hospitalization, outpatient care and outpatient drugs: ACME (26), COURAGE (14), RITA 2 (42), SIRIUS (11) and SYNTAX (44). Even among these 5 studies, the way how outpatient cost was calculated differed: in SIRIUS (11), only thienopyridines

were considered to calculate outpatient costs, whereas the others trial also assessed costs related to anti-anginal drugs.

Moreover, the method used to calculate the cost per patient varies in the studies analyzed. In practice, as published by Reed et al. (49), the calculation of the average cost will depend on two parameters. The first one is the approach used in the clinical trial to estimate the resource consumed. Indeed, resource use can be based on data from patients in all countries participating to the clinical trial or from patients belonging to one center or one country. The second one is the costing approach; again, unit cost applied for the totality of the trial population can be derived either from individual countries, from a single country, or from one center. According to these 2 parameters, studies could be classified into six groups: fully pooled with multicountry costing, fully pooled with one-country costing, partially split with multicountry costing, partially split with one-country costing, fully split with multicountry costing and fully split with one-country costing. The 16 studies we analyzed belong to 2 of these 6 groups. Nine studies are classified “fully pooled with one-country costing”: ARTS (27,28), BENESTENT II (30), COURAGE (14), DECOPI (31), ENDEAVOR II (12,33–35), RAVEL (39), RITA 2 (42), SoS (10) and SYNTAX (44). The seven other studies are classified “fully split with one-country costing”: ACME (26), EAST (32), ERACI (36,37), MASS II (38), SIRIUS (11), STRESS (43) and TAXUS IV (45). Methodological variability in the 16 studies we analyzed may therefore limit our conclusions, although the results were fairly consistent whatever the costing methods used.

Limitations

Our meta-analysis included trials performed at a time when the technique of PCI would be considered completely obsolete in today's terms. In such earlier studies, the rates of

subsequent revascularisation following PCI were definitely higher than what would currently be observed, leading to higher follow-up costs than what would be found nowadays.

Also, as some trials planned angiographic follow-up for all patients including those who were asymptomatic, the rates of repeat revascularization may have been higher than what would have been observed in a real-life situation, because of “oculostenotic reflex” that mandatory coronary angiography during follow-up may have induced. In fact, only 6 studies did not include routine angiographic follow-up: ARTS (27,28), COURAGE (14), ERACI (36,37), RITA 2 (42), SoS (10) and SYNTAX (44). Studies in which angiographic follow-up was planned tended to have higher costs of treatment.

Finally, we used data from only a single randomized clinical trial in two situations: medical therapy with one year follow-up (MASS II (38)) and treatment with DES with 3 years of follow-up (ENDEAVOR II (12,33–35)). As mentioned above, this may have led to inconsistencies, such as the seemingly reduction in costs from 1 to 3 years in patients with DES.

CONCLUSION

This network meta-analysis documents large differences in treatment costs at 3-year follow-up, when comparing 5 treatment modalities that provided similar clinical results, in terms of death and risk of myocardial infarction. Medical therapy in patients without acute coronary syndromes therefore appears to be the most cost-effective option, which may achieve appreciable savings in health expenditures. Our findings, however, may be limited by methodological considerations pertaining to the way costs are evaluated in long-term randomized trials, and by the fact that we did not take into account potential differences between treatment modalities in terms of symptoms.

DISCLOSURES

Prof Danchin has received research grants from Astra-Zeneca, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, GSK, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, and The Medicines Company and fees as a speaker or consultant for AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, GlaxoSmithKline, MSD-Schering, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier and The Medicines Company.

Prof Juillièrè has received research grants from AstraZeneca, and fees as a speaker or consultant for Abbott Vascular, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers-Squibb, MSD-Schering, Novartis, Sanofi-Aventis, and Servier.

Prof Dubourg has received research grants from Sorin France, Medtronic and consulting fees from Bracco Altana Pharma.

Dr Durieux has received honorariums from Agence Nationale de Recherche (ANR, a publicly funded French research agency), Amgen, Pfizer, Onyx.

Figure 1: Study selection.

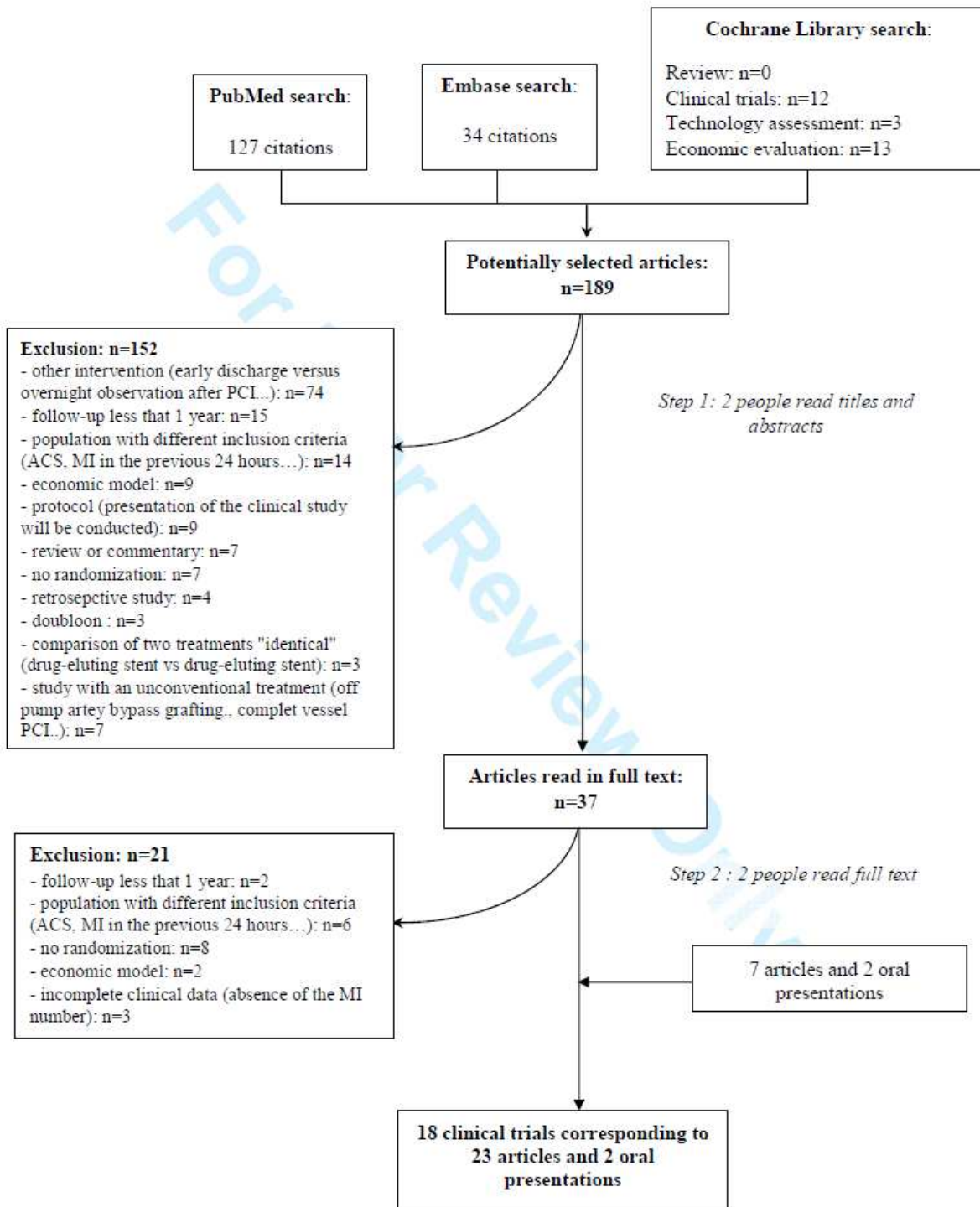
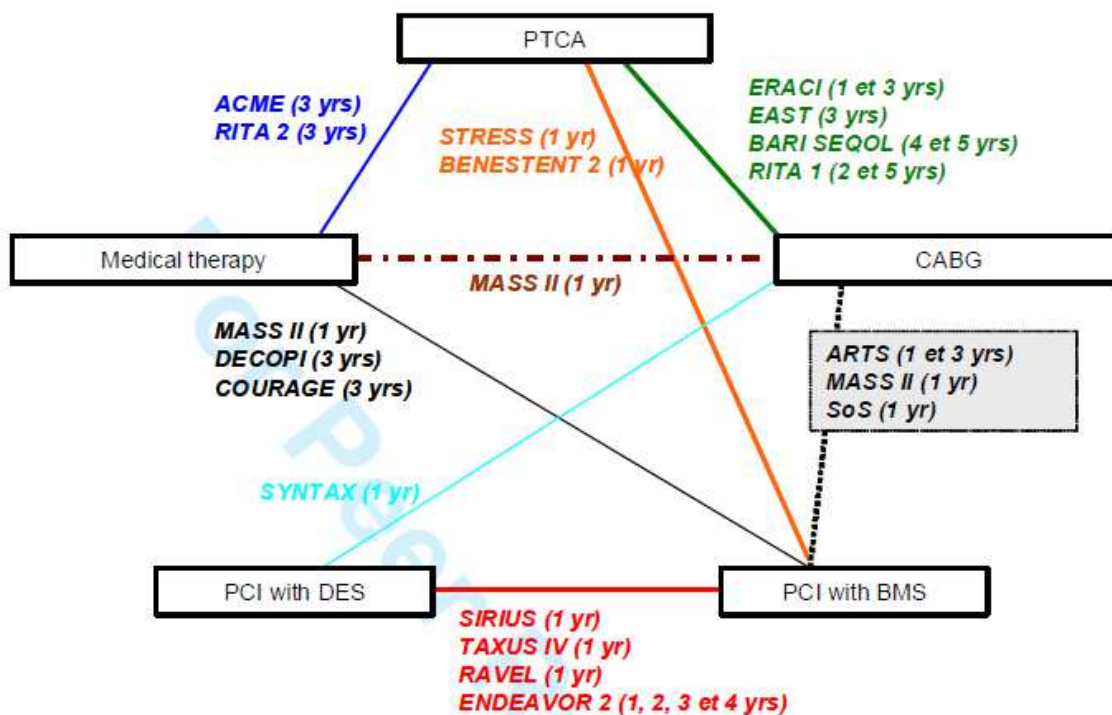


Figure 2: Comparators and duration of patient follow-up for the trials selected.



PCI: percutaneous coronary intervention ; PTCA: percutaneous coronary angioplasty, CABG: coronary artery bypass graft, DES: drug-eluting stent, BMS: bare-metal stent, yr: year.

Table 1: Baseline characteristics of patients in the studies selected.

| study | Inclusion | Inclusion criteria | blind | single or multi vessel disease | Number of centres | Number of patients | Mean age (years) | Diabetes mellitus (%) | Sex (% men) | Previous MI (%) | Previous revascularisation (%) | Follow-up (year) |
|-------------------------|-------------|---|-------|--------------------------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------------|-------------|-----------------|--------------------------------|------------------|
| <i>PTCA versus MT</i> | | | | | | | | | | | | |
| ACME (26) | 1987 - 1990 | Stable angina pectoris, a strikingly positive exercise tolerance or an MI within the past 3 months | no | single | 8 | 200 | 62 | 18 | 100 | 30 | 0 | 3 |
| RITA 2 (42) | 1992 - 1996 | Angiographically-documented coronary artery disease | no | single | 20 | 1 018 | 58 | 9 | 82 | 47 | 0 | 3 |
| <i>PTCA versus CABG</i> | | | | | | | | | | | | |
| ERACI (36,37) | 1988 - 1990 | severe stenosis >70% in ≥ 1 major epicardial coronary artery, severely limiting stable angina or rest unstable angina refractory despite maximal medical therapy, no or minimal symptoms but with a large area of myocardium at risk identified by exercise testing, | no | multi | 1 | 127 | 57 | 11 | 85 | 50 | NA | 1 and 3 |
| EAST (32) | 1987 - 1990 | Stable or unstable angina or objective signs of ischemia | no | multi | 1 | 392 | 61 | 23 | 74 | 41 | 0 | 3 |
| BARI SEQOL (13,29) | 1988 - 1991 | clinically severe angina or objective evidence of severe myocardial ischemia | no | multi | 7 | 934 | 62 | 22 | 71 | 56 | 0 | 4 and 5 |
| RITA 1 (40,41) | 1988 - 1991 | arteriographically proven coronary artery disease | no | multi | 16 | 1 011 | NA | NA | 81 | 43 | 0 | 2 and 5 |

| study | Inclusion | Inclusion criteria | blind | single or multi vessel disease | Number of centres | Number of patients | Mean age (years) | Diabetes mellitus (%) | Sex (% men) | Previous MI (%) | Previous revascularisation (%) | Follow-up (year) |
|---------------------------------|-------------|--|-------|--------------------------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------------|-------------|-----------------|--------------------------------|------------------|
| <i>CABG versus MT</i> | | | | | | | | | | | | |
| MASS II (38) | 1995 - 2000 | symptomatic multivessel coronary disease (2 or more epicardial coronary arteries with $\geq 70\%$ narrowings). | no | multi | 1 | 611 | 60 | 14 | 85 | 22 | 0 | 1 |
| <i>CABG versus PCI with BMS</i> | | | | | | | | | | | | |
| MASS II (38) | 1995 - 2000 | symptomatic multivessel coronary disease (≥ 2 epicardial coronary arteries with $\geq 70\%$ narrowings). | no | multi | 1 | 611 | 60 | 14 | 85 | 22 | 0 | 1 |
| SoS (10) | 1996 - 1999 | Symptomatic patients with multivessel coronary artery disease | no | multi | 53 | 988 | 61 | 14 | 79 | 45 | 0 | 1 |
| ARTS (27,28) | 1997 - 1998 | stable angina pectoris or unstable angina pectoris or silent myocardial ischemia | no | multi | 67 | 1 205 | 61 | 17 | 76 | 43 | 0 | 1 and 3 |

| study | Inclusion | Inclusion criteria | blind | single or multi vessel disease | Number of centres | Number of patients | Mean age (years) | Diabetes mellitus (%) | Sex (% men) | Previous MI (%) | Previous revascularisation (%) | Follow-up (year) |
|---|-------------|--|--------|--------------------------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------------|-------------|-----------------|--------------------------------|------------------|
| <i>CABG versus PCI with DES</i> | | | | | | | | | | | | |
| SYNTAX (44) | 2005 - 2007 | Stable or unstable angina pectoris with ischemia; or patients with atypical chest pain or asymptomatic with demonstrated myocardial ischemia | no | multi | 85 | 1 740 | 65 | 28 | 78 | 32 | 0 | 1 |
| <i>PCI with BMS versus PCI with DES</i> | | | | | | | | | | | | |
| SIRIUS (11) | 2001 | history of stable or unstable angina and signs of myocardial ischemia. | double | single | 53 | 1 058 | 62 | 26 | 71 | 31 | NA | 1 |
| TAXUS IV (45) | 2002 | stable or unstable angina or inducible ischemia | double | single | 73 | 1 314 | 63 | 24 | 72 | 30 | NA | 1 |
| RAVEL (39) | 2000 - 2001 | stable or unstable angina or silent ischemia | double | single | 19 | 238 | 61 | 19 | 76 | 36 | NA | 1 |
| ENDEAVOR II (12,33-35) | 2003 - 2004 | Patients with clinical evidence of ischemia or a positive functional tests | double | single | 72 | 1 197 | 62 | 20 | 76 | 41 | 20 | 1, 2, 3 and 4 |
| <i>PCI with BMS versus PTCA</i> | | | | | | | | | | | | |
| STRESS (43) | 1991 - 1993 | symptomatic ischemic heart disease | no | single | 8 | 207 | 61 | 14 | 72 | 35 | 6 | 1 |

| study | Inclusion | Inclusion criteria | blind | single or multi vessel disease | Number of centres | Number of patients | Mean age (years) | Diabetes mellitus (%) | Sex (% men) | Previous MI (%) | Previous revascularisation (%) | Follow-up (year) |
|---------------------------------|-------------|--|-------|--------------------------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------------|-------------|-----------------|--------------------------------|------------------|
| <i>MT versus PCI with BMS</i> | | | | | | | | | | | | |
| MASS II (38) | 1995 - 2000 | symptomatic multivessel coronary disease | no | multi | 1 | 611 | 60 | 14 | 85 | 22 | 0 | 1 |
| DECOPI (31) | 1998 - 2001 | A first Q-wave MI, no spontaneous or low-level recurrent ischaemia and angiographic demonstration of total occlusion of the infarct-related artery (TIMI 0-1) located on a proximal segment with a reference luminal of at least 2.0 mm on an angiogram performed at least 48 h after symptom onset. | no | single | 16 | 212 | 57 | 15 | 85 | 0 | NA | 3 |
| COURAGE (14) | 1999 - 2004 | chronic angina pectoris CCS I-III, stable post-MI patients, and asymptomatic patients with objective evidence of myocardial ischemia. | no | multi | 50 | 2 287 | 62 | 33 | 85 | 38 | 25 | 3 |
| <i>CABG versus PCI with DES</i> | | | | | | | | | | | | |
| BENE STENT II | 1995 - 1996 | stable angina or unstable angina | no | single | 50 | 823 | 54 | 12 | 78 | 26 | 9 | 1 |

MT: Medical therapy, PTCA: percutaneous coronary angioplasty, CABG: coronary artery bypass graft, DES: drug-eluting stent, BMS: bare-metal stent, NA: not available.

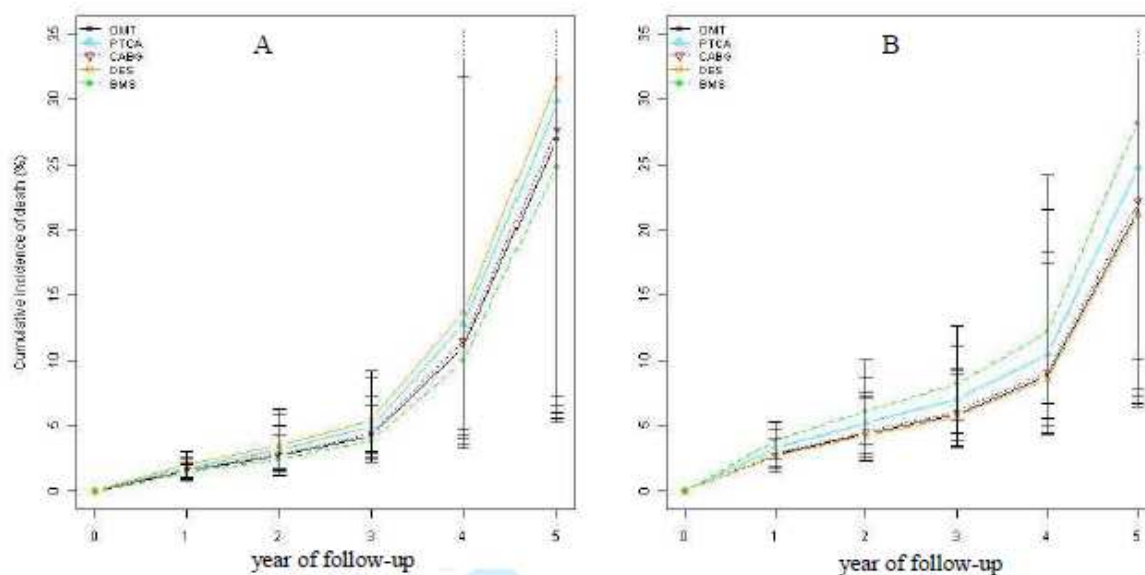
Table 2: Comparisons of the rates of death and myocardial infarction between the 5 treatments (MT *versus* CABG *versus* PTCA *versus* BMS *versus* DES)

| | | Events | | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | MT ⁺ | CABG | PTCA | BMS | DES |
| death at any time | HR (95% CI) | 0 | 1.05 (0.55 ; 1.42) | 1.16 (0.61 ; 1.67) | 0.90 (0.70 ; 1.25) | 1.28 (0.78 ; 1.97) |
| | probability treatment is the best | 0.13 | 0.13 | 0 | 0.72 | 0.02 |
| death within the first year of follow-up | HR (95% CI) | 0 | 2.61 (0.63 ; 12.55) | 3.78 (0.66 ; 25.28) | 3.10 (0.76 ; 15.18) | 4.01 (0.95 ; 21.12) |
| | probability treatment is the best | 0.87 | 0.06 | 0.05 | 0.02 | 0.00 |
| death within the first three years of follow-up | HR (95% CI) | 0 | 1.01 (0.41 ; 2.25) | 1.24 (0.57 ; 2.61) | 0.85 (0.42 ; 1.68) | -0.79 (0.23 ; 2.56) |
| | probability treatment is the best | 0.10 | 0.15 | 0.05 | 0.21 | 0.49 |
| MI at any time | HR (95% CI) | 0 | 1.05 (0.70 ; 1.68) | 1.22 (0.79 ; 1.97) | 1.42 (0.99 ; 2.18) | 0.98 (0.56 ; 1.62) |
| | probability treatment is the best | 0.37 | 0.19 | 0.37 | 0.00 | 0.41 |
| MI within the first year of follow-up | HR (95% CI) | 0 | 1.07 (0.37 ; 2.89) | 1.67 (0.47 ; 5.47) | 1.70 (0.59 ; 4.57) | 1.14 (0.33 ; 3.25) |
| | probability treatment is the best | 0.51 | 0.27 | 0.04 | 0.00 | 0.18 |
| MI within the first three years of follow-up | HR (95% CI) | 0 | 1.48 (0.52 ; 5.20) | 1.36 (0.57 ; 3.97) | 1.40 (0.66 ; 3.46) | 1.03 (0.23 ; 6.11) |
| | probability treatment is the best | 0.36 | 0.07 | 0.09 | 0.03 | 0.45 |

* medical therapy was the reference.

HR: hazard ratio, MI: myocardial infarction, MT: medical therapy, PTCA: percutaneous coronary angioplasty, CABG: coronary artery bypass graft, DES: drug-eluting stent, BMS: bare-metal stent, CI: credibility interval.

Figure 3: Cumulative incidences of death (A) and MI (B).



MT: medical therapy, PTCA: percutaneous coronary angioplasty, CABG: coronary artery bypass graft, DES: drug-eluting stent, BMS: bare-metal stent.

Error bars are 95% credibility intervals.

Table 3: Cost per patient for each treatment.

| | Trial | Follo w-up (year) | Cost per patient as published (currency, year, country) | multi or single vessel disease | Cost per patient adjusted (US \$ 2008) |
|-------------|--------------|----------------------------------|--|---|---|
| MT | MASS II | 1 | 2 285 (US \$ 1998 Netherlands) | MVD | 3 069 |
| | ACME | 3 | 6 311 (Aus \$ 1994 Australia) | SVD | 6 299 |
| | DECOPI | 3 | 10 809 (€ 2002 France) | SVD | 13 672 |
| | RITA 2 | 3 | 3 613 (£ 1999 UK) | SVD | 6 633 |
| | COURAGE | 3 | 15 653 (US \$ 2004 USA) | MVD | 17 842 |
| CABG | ARTS | 1 | 13 638 (US \$ 1998 Netherlands) | MVD | 19 100 |
| | ERACI | 1 | 12 938 (US \$ 1991 Argentina) | MVD | 23 733 |
| | MASS II | 1 | 11 794 (US \$ 1998 Netherlands) | MVD | 15 846 |
| | SoS | 1 | 8 905 (£ 2000 UK) | MVD | 16 222 |
| | SYNTAX | 1 | 39 581 (US \$ 2007 USA) | MVD | 41 101 |
| | ARTS | 3 | 16 100 (€ 1998 Netherlands) | MVD | 23 596 |
| | EAST | 3 | 25 310 (US \$ 1997 USA) | MVD | 46 083 |
| | ERACI | 3 | 13 000 (US \$ 1991 Argentina) | MVD | 23 847 |
| | BENESTENT II | 1 | 16 727 (Dfl 1996 Netherlands) | SVD | 11 596 |
| | STRESS | 1 | 10 865 (US \$ 1994 USA) | SVD | 15 782 |
| PTCA | ERACI | 1 | 6 952 (US \$ 1991 Argentina) | MVD | 12 753 |
| | ACME | 3 | 6 790 (Aus \$ 1994 Australia) | SVD | 6 777 |
| | RITA 2 | 3 | 6 299 (£ 1999 UK) | SVD | 11 565 |
| | ERACI | 3 | 7 523 (US \$ 1991 Argentina) | MVD | 13 800 |
| | EAST | 3 | 23 734 (US \$ 1997 USA) | MVD | 25 310 |

| | Trial | Follo w-up (year) | Cost per patient as published (currency, year, country) | multi or single vessel disease | Cost per patient adjusted (US \$ 2008) |
|-------------|--------------|-------------------------|--|---|---|
| BMS | BENESTENT II | 1 | 18 812 (Dfl 1996 Netherlands) | SVD | 13 041 |
| | ENDEAVOR II | 1 | 16 641 (US \$ 2008 USA) | SVD | 16 641 |
| | RAVEL | 1 | 9 915 (€ 2001 Netherlands) | SVD | 13 339 |
| | SIRIUS | 1 | 16 504 (US \$ 2002 USA) | SVD | 19 755 |
| | STRESS | 1 | 11 656 (US \$ 1994 USA) | SVD | 16 931 |
| | TAXUS IV | 1 | 14 011 (US \$ 2004 USA) | SVD | 15 971 |
| | ARTS | 1 | 10 665 (US \$ 1998 Netherlands) | MVD | 14 936 |
| | MASS II | 1 | 8 676 (US \$ 1998 Netherlands) | MVD | 11 656 |
| | SoS | 1 | 6 296 (£ 2000 UK) | MVD | 11 469 |
| | ENDEAVOR II | 3 | 20 348 (US \$ 2008 USA) | SVD | 20 348 |
| | ARTS | 3 | 14 302 (€ 1998 Netherlands) | MVD | 20 961 |
| | COURAGE | 3 | 26 847 (US \$ 2004 USA) | MVD | 30 602 |
| | DECOPI | 3 | 13 484 (€ 2002 France) | MVD | 17 055 |
| | DES | ENDEAVOR II | 1 | 17 422 (US \$ 2008 USA) | SVD |
| RAVEL | | 1 | 9 969 (€ 2001 Netherlands) | SVD | 13 412 |
| SIRIUS | | 1 | 16 813 (US \$ 2002 USA) | SVD | 20 124 |
| TAXUS IV | | 1 | 15 447 (US \$ 2004 USA) | SVD | 16 624 |
| SYNTAX | | 1 | 35 991 (US \$ 2007 USA) | MVD | 37 373 |
| ENDEAVOR II | | 3 | 20 536 (US \$ 2008 USA) | SVD | 20 536 |

MT: medical therapy, PTCA: percutaneous coronary angioplasty, CABG: coronary artery bypass graft, DES: drug-eluting stent, BMS: bare-metal stent, SVD: single vessel disease, MVD: multi vessel disease.

Table 4: Mean weighted cost per patient in US \$ 2008 (confidence interval)

| | | MT | CABG | PTCA | BMS | DES | p-value <i>MT versus CABG versus PTCA versus BMS versus DES</i> |
|---------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---|
| 1 year | Cost (CI) | 3 069 (0) | 27 003 (11 504) | 12 483 (1 596) | 15 228 (2 740) | 23 973 (9 326) | <0.0001 |
| | number of studies | 1 | 5 | 3 | 9 | 5 | |
| 3 years | Cost (CI) | 13 854 (5 236) | 28 670 (9 383) | 14 277 (6 230) | 25 146 (5 170) | 20 536 (0) | <0.0001 |
| | number of studies | 4 | 3 | 4 | 4 | 1 | |

MT: medical therapy, PTCA: percutaneous coronary angioplasty, CABG: coronary artery bypass graft, DES: drug-eluting stent, BMS: bare-metal stent.

References

1. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 18 déc 2012;60(24):e44-e164.
2. Epstein AJ, Polsky D, Yang F, Yang L, Groeneveld PW. Coronary revascularization trends in the United States, 2001-2008. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 4 mai 2011;305(17):1769-1776.
3. Eisenberg MJ. Drug-eluting stents: the price is not right. *Circulation.* 17 oct 2006;114(16):1745-1754; discussion 1754.
4. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 30 juin 2009;119(25):3198-3206.
5. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 1 août 2012;5(4):476-490.
6. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet.* 4 avr 2009;373(9670):1190-1197.
7. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 27 févr 2012;172(4):312-319.
8. Hlatky MA, Boothroyd DB, Baker L, Kazi DS, Solomon MD, Chang TI, et al. Comparative effectiveness of multivessel coronary bypass surgery and multivessel percutaneous coronary intervention: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 21 mai 2013;158(10):727-734.
9. Hill RA, Boland A, Dickson R, Dündar Y, Haycox A, McLeod C, et al. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Heal. Technol. Assess. Winch. Engl.* nov 2007;11(46):iii, xi-221.
10. Weintraub WS, Mahoney EM, Zhang Z, Chu H, Hutton J, Buxton M, et al. One year comparison of costs of coronary surgery versus percutaneous coronary intervention in the stent or surgery trial. *Heart Br. Card. Soc.* juill 2004;90(7):782-788.
11. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T, Berezin RH, et al. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circulation.* 3 août 2004;110(5):508-514.
12. Eisenstein EL, Wijns W, Fajadet J, Mauri L, Edwards R, Cowper PA, et al. Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor drug-eluting stent versus the Driver bare-metal stent: 4-year results from the ENDEAVOR II trial (Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 Eluting Driver Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *Jacc Cardiovasc. Interv.* déc 2009;2(12):1178-1187.

13. Hlatky MA, Rogers WJ, Johnstone I, Boothroyd D, Brooks MM, Pitt B, et al. Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators*. *N. Engl. J. Med.* 9 janv 1997;336(2):92-99.
14. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, Kolm P, Zhang Z, Spertus JA, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* sept 2008;1(1):12-20.
15. <http://www.oecd.org/std/prices-ppp/>.
16. Bertoldi EG, Rohde LE, Zimmerman LI, Pimentel M, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: The perspective of a middle-income country's public health system. *Int. J. Cardiol.* 23 juin 2011;
17. Kühr EM, Ribeiro RA, Rohde LEP, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of supervised exercise therapy in heart failure patients. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* août 2011;14(5 Suppl 1):S100-107.
18. Antioch KM, Jennings G, Botti M, Chapman R, Wulfsolm V. Integrating cost-effectiveness evidence into clinical practice guidelines in Australia for acute myocardial infarction. *Eur. J. Heal. Econ. Hepac Heal. Econ. Prev. Care.* 2002;3(1):26-39.
19. Villanueva EV, Wasiak J, Petherick ES. Percutaneous transluminal rotational atherectomy for coronary artery disease. *Cochrane Database Syst. Rev. Online.* 2003;(4):CD003334.
20. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2005;21(2):240-245.
21. Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: a tutorial. *Bmc Med. Res. Methodol.* 2010;10:54.
22. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat. Med.* 30 oct 2004;23(20):3105-3124.
23. Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat. Med.* 30 déc 1996;15(24):2733-2749.
24. Smith TC, Spiegelhalter DJ, Thomas A. Bayesian approaches to random-effects meta-analysis: a comparative study. *Stat. Med.* 30 déc 1995;14(24):2685-2699.
25. Lu G, Ades AE, Sutton AJ, Cooper NJ, Briggs AH, Caldwell DM. Meta-analysis of mixed treatment comparisons at multiple follow-up times. *Stat. Med.* 10 sept 2007;26(20):3681-3699.
26. Kinlay S. Cost-effectiveness of coronary angioplasty versus medical treatment: the impact of cost-shifting. *Aust. N. Z. J. Med.* févr 1996;26(1):20-26.
27. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N. Engl. J. Med.* 12 avr 2001;344(15):1117-1124.
28. Legrand VMG, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MCM, Fransen GMP, et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation.* 9 mars 2004;109(9):1114-1120.
29. Hlatky MA, Boothroyd DB, Brooks MM, Winston C, Rosen A, Rogers WJ, et al. Clinical correlates of the initial and long-term cost of coronary bypass surgery and coronary angioplasty. *Am. Heart J.* août 1999;138(2 Pt 1):376-383.
30. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected

- patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet*. 29 août 1998;352(9129):673-681.
31. Steg PG, Thuairé C, Himbert D, Carrière D, Champagne S, Coisne D, et al. DECOPI (DESobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* déc 2004;25(24):2187-2194.
 32. Weintraub WS, Mauldin PD, Becker E, Kosinski AS, King SB 3rd. A comparison of the costs of and quality of life after coronary angioplasty or coronary surgery for multivessel coronary artery disease. Results from the Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST). *Circulation*. 15 nov 1995;92(10):2831-2840.
 33. Meredith I. Trial updates & long term follow-up - ENDEAVOR I: 3-year, ENDEAVOR II: 2-year clinical results. May 16-19 2006 Eur. Paris 2006.
 34. Meredith I, Wijns W. Clinical Trial Update. ENDEAVOR I & II clinical program: long term follow-up. 4 Sept. 2005 Esc Stockh. 2005.
 35. Zeiher A. ENDEAVOR clinical Program Update. ENDEAVOR I: 4-year clinical follow-up. ENDEAVOR II: 3-year clinical follow-up. May 22 2007 Eur. Barc. 2007.
 36. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balaino N, Paviotti C, Liprandi MI, Palacios IF. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. ERACI Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* oct 1993;22(4):1060-1067.
 37. Rodriguez A, Mele E, Peyregne E, Bullon F, Perez-Balaino N, Liprandi MI, et al. Three-year follow-up of the Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI). *J. Am. Coll. Cardiol.* avr 1996;27(5):1178-1184.
 38. Favarato D, Hueb W, Gersh BJ, Soares PR, Cesar LAM, da Luz PL, et al. Relative cost comparison of treatments for coronary artery disease: the First Year Follow-Up of MASS II Study. *Circulation*. 9 sept 2003;108 Suppl 1:II21-23.
 39. Van Hout BA, Serruys PW, Lemos PA, van den Brand MJB, van Es G-A, Lindeboom WK, et al. One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial. *Heart Br. Card. Soc.* avr 2005;91(4):507-512.
 40. Sculpher MJ, Seed P, Henderson RA, Buxton MJ, Pocock SJ, Parker J, et al. Health service costs of coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery: the Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet*. 1 oct 1994;344(8927):927-930.
 41. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ, et al. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. *Randomised Intervention Treatment of Angina*. *Lancet*. 31 oct 1998;352(9138):1419-1425.
 42. Sculpher M, Smith D, Clayton T, Henderson R, Buxton M, Pocock S, et al. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina. Health service costs based on the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Eur. Heart J.* août 2002;23(16):1291-1300.
 43. Cohen DJ, Krumholz HM, Sukin CA, Ho KK, Siegrist RB, Cleman M, et al. In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. Results from a randomized clinical trial. Stent Restenosis Study Investigators. *Circulation*. 1 nov 1995;92(9):2480-2487.
 44. Cohen DJ, Lavelle TA, Van Hout B, Li H, Lei Y, Robertus K, et al. Economic outcomes of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus bypass surgery for patients with left main or three-vessel coronary artery disease: one-year results from the

- SYNTAX trial. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* 1 févr 2012;79(2):198-209.
45. Bakhai A, Stone GW, Mahoney E, Lavelle TA, Shi C, Berezin RH, et al. Cost effectiveness of paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization: results from the TAXUS-IV Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 18 juill 2006;48(2):253-261.
 46. Schömig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 9 sept 2008;52(11):894-904.
 47. Eisenstein EL, Leon MB, Kandzari DE, Mauri L, Edwards R, Kong DF, et al. Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor zotarolimus-eluting stent versus the cypher sirolimus-eluting stent: 3-year results from the ENDEAVOR III trial (Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *Jacc Cardiovasc. Interv.* déc 2009;2(12):1199-1207.
 48. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Kennedy L, Rihal C, Rogers WJ, et al. Economic outcomes of treatment strategies for type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial. *Circulation.* 22 déc 2009;120(25):2550-2558.
 49. Reed SD, Anstrom KJ, Bakhai A, Briggs AH, Califf RM, Cohen DJ, et al. Conducting economic evaluations alongside multinational clinical trials: toward a research consensus. *Am. Heart J.* mars 2005;149(3):434-443.