



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Révision de catégories de dispositifs médicaux :

**Implants d'embolisation artérielle
(pour fistule artérioveineuse, tumeur, anévrisme) :
Indications cranioencéphaliques et vertébro-médullaires**

2011

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

L'EQUIPE

Ce dossier a été rédigé par Anne LESQUELEN (Docteur en Pharmacie) et Laurence MANACHE, Chargé de projet auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS).

La recherche documentaire a été effectuée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Yasmine LOMBRY, Assistante-documentaliste, sous la direction de Frédérique PAGES, (Docteur ès sciences), chef du service documentation et information des publics.

L'organisation et le travail de secrétariat ont été réalisés par Sandrine PRUNIER, Stéphanie LUZIO et Yakaré TOUNKARA (01 55 93 37 54).

Responsables hiérarchiques :

- Catherine DENIS (Docteur en médecine) : chef du service
- Hubert GALMICHE (Docteur en pharmacie) : adjoint au chef du service

LE GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail était composé des professionnels suivant :

- Pr. René Anxionnat, neuroradiologue (CHU Nancy, Nancy)
- Dr. Marie-France Carette, radiologue interventionnel (Hôpital Tenon, Paris)
- Dr. Philippe Debodinnance, gynécologue-obstétricien (G.C.S Flandre Maritime, Grande Synthe)
- Pr. André Gaston, neuroradiologue (Hôpital Henri Mondor, Créteil)
- Pr Emmanuel Houdart, neuroradiologue (Hôpital Lariboisière, Paris)
- Pr. Paul Legman, radiologue interventionnel (membre de la CNEDiMTS Hôpital Cochin, Paris)
- Dr Cécile Malartic, gynécologue-obstétricien (Hôpital Lariboisière, Paris)
- Pr Daniel Maitrot, neurochirurgien (CHU Strasbourg, Strasbourg)
- Pr. Claude Manelfe, neuroradiologue (Toulouse),
- Pr Jean-Pierre Pelage, radiologue interventionnel (Hôpital Lariboisière, Paris)
- Pr Hervé Rousseau, radiologue interventionnel (Hôpital de Rangueil, Toulouse)
- Pr Marc Sapoval, radiologue interventionnel (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris)
- Dr. Denis Trystram, neuroradiologue (Hôpital Saint-Anne, Paris)
- Pr France Woimant, neurologue (Hôpital Lariboisière, Paris)

Avec la participation du Pr Dominique COSTAGLIOLA (INSERM U 720).

L'avis du groupe de travail décrit dans ce dossier a été validé par chacun de ses membres. Le groupe de travail a été constitué à partir des propositions des collèges des spécialités ou des sociétés savantes concernées (Société Française de Neuroradiologie, Société Française de Radiologie, Conseil Professionnel de la Radiologie Française, Société Française d'Imagerie Cardiovasculaire), après consultation des professionnels de santé. Conformément au décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004 (art. R. 161-84 à R. 161-86 du code de la sécurité sociale), les experts ayant contribué aux travaux de la HAS pour l'évaluation des descriptions génériques se rapportant aux implants d'embolisation artérielle ont rempli une déclaration publique d'intérêts, dont l'objet est de renseigner la HAS ainsi que les participants au groupe de travail concerné sur les éventuels conflits d'intérêts que certains des membres du groupe pourraient avoir avec un fabricant. Des mises à jour de ces déclarations ont été demandées aux experts. Ces déclarations d'intérêts ont été rendues publiques sur le site de la HAS. L'analyse des déclarations d'intérêts est réalisée à partir de la classification décrite dans le « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits ».

TEXTE COURT

INTRODUCTION

La prise en charge par l'Assurance maladie des dispositifs médicaux nécessite une inscription sur une liste appelée la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR). Les produits sont inscrits soit sous un libellé commun regroupant une classe de produits (description générique) soit sous forme d'une inscription individuelle avec le nom commercial (nom de marque). La CNEDiMTS est chargée de l'évaluation médicale de ces produits.

L'évaluation décrite a été effectuée dans le cadre de la révision de la nomenclature des produits inscrits sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR). L'examen en vue du renouvellement d'inscription vise notamment à définir les indications, les conditions de prescription et d'utilisation et la place dans la stratégie thérapeutique de chaque description générique.

CHAMP DE L'ÉVALUATION

Les implants d'embolisation concernés par cette évaluation sont les microspires ayant un mode de détachement contrôlé, les particules résorbables ou non ainsi que les implants d'embolisation liquide.

Cette évaluation concerne douze indications relatives à l'embolisation artérielle et veineuse de nombreuses pathologies : localisées au niveau de l'encéphale (anévrismes intracrâniens, malformations artério-veineuses cérébrales (MAVcs), fistules artérioveineuses dures, fistules artérioveineuses carotidocaverneuses post-traumatiques et spontanées, tumeurs hypervasculaires), localisées au niveau de la moelle épinière (malformations artérioveineuses médullaires, fistules artério-veineuses dures), localisées au niveau du rachis (tumeurs hypervasculaires du rachis (angiomes vertébraux symptomatiques, kystes anévrismaux, métastases, ostéoblastomes....) ainsi que des indications relatives à des pathologies ORL (Indications hémostatiques, tumeurs, malformations, lésions traumatiques vasculaires).

CONTEXTE

Les dispositifs médicaux

Les implants d'embolisation sont pour la plupart pris en charge sous description générique.

Seuls les implants d'embolisation suivants sont inscrits sous nom de marque :

- Une seule microspire compte tenu d'un mode de détachement différent de celui décrit dans les descriptions génériques,
- deux particules non résorbables compte tenu de la présence de dérivés d'origine animale
- un implant d'embolisation liquide par précipitation.

Les particules résorbables sont prises en charge dans les Groupe Homogène de Séjour (GHS).

L'activité de neuroradiologie en France

Les activités interventionnelles par voie endovasculaires en neuroradiologie portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne¹ font l'objet d'un schéma interrégional d'organisation sanitaire (SIOS). Ces activités ont été définies et organisées par les décrets du 19 mars 2007².

L'objectif de ce travail est d'évaluer les implants d'embolisation artérielle afin d'actualiser la LPPR.

¹ Article R.6123-99 du code de la Santé Publique

² décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique

décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie (annexe

METHODE DE TRAVAIL

Cette évaluation est fondée sur l'analyse critique des données de la littérature scientifique (1 424 études ont été identifiées, 658 ont été sélectionnées sur titre et résumé et 69 ont été analysées, dans l'ensemble des indications étudiées), les dossiers déposés par les fabricants et la position des professionnels de santé réunis dans un groupe de travail multidisciplinaire.

Après concertation avec les fabricants, les organismes payeurs et les services de l'état sur les conditions de prises en charges proposées par le groupe de travail, la CNEDiMTS a rendu son avis. Celui-ci a été transmis aux Ministres.

ANALYSE CRITIQUE DES DONNEES

Les résultats de la recherche bibliographique soulignent la faiblesse méthodologique des études relatives à l'embolisation artérielle et veineuse. La plupart des études retrouvées à l'issue de cette recherche sont des séries de cas monocentriques.

Seules 3 études contrôlées randomisées multicentriques ont été retrouvées :

- Dans l'indication « anévrismes intracrâniens » il a été identifié deux études contrôlées, randomisées :
 - l'étude ISAT a comparé l'embolisation au traitement chirurgical chez des patients ayant un anévrisme rompu. Les implants d'embolisation utilisés étaient des microspires de platine. Cette étude avait pour objectif de montrer une diminution de 25 % après traitement chirurgical et de 19 % après traitement endovasculaire du pourcentage de patients décédés ou dépendants.
Cette étude a inclus 2 143 patients, ayant pour la plupart un bon état clinique (grade 1 ou 2 sur l'échelle WFNS) (1 073 dans le groupe embolisation, 1 070 patients dans le groupe chirurgie). 95 % des anévrismes étaient localisés sur la circulation cérébrale antérieure, 90 % avaient une taille inférieure à 10 mm. Le critère de jugement principal était le taux de patients décédés ou dépendants à 1 an (échelle 3-6 de Rankin). A 1 an une réduction significative du critère de jugement composite (décès + dépendance) était observé 250/1063 patients (23,5 %) dans le groupe traité par voie endovasculaire par rapport aux patients traités par chirurgie 326/1055 (30,9 %) RR 0,76 [IC 95% 0,66 – 0,87] $p < 0,0001$.
Les résultats à long terme de l'étude ISAT (durée moyenne de suivi de 9 ans [6 à 14 ans] ont été rapportés chez 1582 patients. Vingt quatre patients avaient un resaignement dont 13 (54 %) de l'anévrisme cible, 3 dans le groupe traité chirurgicalement et 10 dans le groupe traité par voie endovasculaire. A 5 ans le taux de mortalité globale était significativement inférieur dans le groupe endovasculaire 112/1046 (11%) versus 144/1041 (14%) dans le groupe chirurgie OR = 0,75 [IC 95% : 0,58 – 0,97] ($p = 0,03$).
 - l'étude contrôlée randomisée HELPS comparait les microspires de platine aux HYDROCOIL dans le traitement des anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus. Au moment de la rédaction de ce rapport seuls les résultats préliminaires de cette étude étaient disponibles.
- Dans l'indication « malformation artérioveineuse », une étude contrôlée randomisée multicentrique (étude Tomsick) a été retenue à l'issue de l'analyse bibliographique. Cette étude, incluant 104 patients a évalué l'efficacité et la sécurité du n-butyl cyanoacrylate (n-BCA) liquide ± microspires . Les résultats peropératoires ne mettent pas en évidence de différence entre les 2 agents d'embolisation.

POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

- ANEVRIsmES INTRACRANIENS

Les implants d'embolisation pour le traitement sélectif des anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus sont les microspires à détachement contrôlé. En fonction de la forme de l'anévrisme ces microspires à libération contrôlée peuvent être utilisées en association à des stents intracrâniens (notamment en cas d'anévrisme à large collet, anévrisme disséquant).

Les implants d'embolisation pour le traitement non sélectif (occlusion d'artère porteuse) des anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus sont les microspires à détachement contrôlés ainsi que les ballons.

Le traitement s'adresse aux anévrismes rompus, qui constituent une urgence thérapeutique.

Le traitement endovasculaire par microspires comme le traitement chirurgical par clips ont des contraintes spécifiques pouvant faire préférer l'une des deux méthodes en fonction de la localisation et des caractéristiques de l'anévrisme. Toutefois, au vu des résultats de l'étude ISAT, le traitement endovasculaire est désormais conseillé dans la majorité des formes d'hémorragies anévrismales jugées à la fois candidates au traitement par voie endovasculaire et par voie chirurgicale.

Aucune étude clinique n'a montré le bénéfice du traitement (endovasculaire ou chirurgical) des anévrismes non rompus par rapport à l'abstention thérapeutique.

Cependant connaissant la gravité de la rupture anévrismale et en dépit des incertitudes concernant ce risque, un traitement peut être proposé au terme d'une discussion multidisciplinaire.

Compte tenu de ces éléments les indications proposées sont :

- Le traitement des anévrismes artériels intracrâniens rompus (urgence thérapeutique) accessibles au traitement endovasculaire quelle que soit la localisation de l'anévrisme.
- Un traitement peut être proposé au terme d'une discussion multidisciplinaire pour les anévrismes intracrâniens non rompus.

Une surveillance est nécessaire pour tous les anévrismes y compris pour les petits anévrismes de moins de 2 mm de diamètre.

En cas d'hématome sur anévrisme, le traitement est chirurgical

- MALFORMATIONS ARTERIOVEINEUSES CEREBRALES

Les implants de référence dans le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales sont les implants d'embolisation liquides.

En dehors de l'abstention thérapeutique, il existe trois options thérapeutiques : la microchirurgie, le traitement par voie endovasculaire, la radiochirurgie en conditions stéréotaxiques. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association.

Le choix de la stratégie thérapeutique doit faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire et prendra en compte notamment la clinique (MAVc rompue ou non rompue), la taille de la MAVc, sa localisation, le terrain (âge, antécédents, ...), la présence ou non d'un hématome compressif.

- Malformations artério-veineuses cérébrales non rompues

De rares MAVcs peuvent se manifester par un déficit neurologique progressif en l'absence de saignement ou par une comitialité résistante au traitement médicamenteux. Dans ce contexte, il peut être discuté d'un traitement à visée symptomatique par embolisation associé ou non à la chirurgie.

- Malformations artério-veineuses cérébrales rompues

Le risque de saignement étant plus important que pour les MAVcs non rompues, la règle est en faveur d'un traitement. La taille de la MAVc, sa localisation, le terrain (âge, antécédents...), la présence ou non d'un hématome compressif interviendront dans le choix de la stratégie thérapeutique.

- FISTULES ARTERIOVEINEUSES DURALES INTRACRANIENNES

Les implants de référence utilisés dans le traitement des fistules artérioveineuses dures sont :

- les microspires à détachement contrôlé utilisées indifféremment quel que soit leur mode de détachement ;
- les implants d'embolisation liquides :
 - liquides polymérisables à base cyanoacrylate,
 - liquides par précipitation.
- les particules non résorbables soit à base de PVA ou les particules composées d'un polymère acrylique et de gélatine d'origine porcine (EMBOGOLD ou EMBOSPHERE).

Les traitements disponibles sont le traitement chirurgical, l'embolisation artérielle ou veineuse, la radiothérapie stéréotaxique (peu efficace dans les fistules dures), ainsi que l'abstention thérapeutique avec une surveillance médicale et en imagerie

L'objectif du traitement et la technique utilisée dépendent de l'intensité des symptômes et des risques hémorragiques et neurologiques associés au type de drainage. La décision thérapeutique dépendra du statut clinique du patient.

Les indications de l'embolisation des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes sont les suivantes :

- Le traitement est indiqué dans les fistules à drainage veineux cortical compte tenu du risque hémorragique.
- Il est également indiqué en cas d'atteintes invalidantes des nerfs crâniens et notamment en cas d'atteinte visuelle.
- Dans les autres fistules l'indication thérapeutique dépend de l'intensité de la symptomatologie.

- FISTULES CAROTIDOCAVERNEUSES

Les implants de référence utilisés dans le traitement des fistules carotidocaverneuses sont :

- les implants d'embolisation solides : les microspires à libération contrôlée sont utilisées indifféremment quel que soit leur mode de détachement
- les implants d'embolisation liquides :
 - liquides polymérisables à base cyanoacrylate
 - liquide par précipitation
- les particules soit à base de PVA ou composées d'un polymère acrylique et de gélatine d'origine porcine (EMBOGOLD ou EMBOSPHERE).

Les options thérapeutiques sont la compression manuelle, le traitement endovasculaire, l'abstention thérapeutique et exceptionnellement la chirurgie et la radiothérapie.

La décision thérapeutique est effectuée au terme d'une décision multidisciplinaire en fonction notamment des conditions anatomiques et du contexte clinique.

Les indications proposées sont les fistules carotidocaverneuses traumatiques et spontanées.

- TUMEURS DE L'EXTREMITÉ DE L'ENCEPHALE

La chirurgie d'exérèse, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'embolisation sont les options thérapeutiques en association ou de manière indépendante. La décision chirurgicale doit être multidisciplinaire et dépend de l'état général du patient, de la taille de la tumeur et de son potentiel évolutif, de son retentissement fonctionnel, ainsi que de son éventuelle multifocalité.

Les indications concernent toutes les tumeurs hypervascularisées accessibles à un abord endovasculaire

Les agents d'embolisation des tumeurs sont les particules de PVA, les particules composées d'un polymère acrylique et de gélatine d'origine porcine ainsi que les emboles liquides.

De façon exceptionnelle l'occlusion d'un gros axe artériel ou veineux peut se faire par une microspire, un ballonnet ou par voie chirurgicale.

L'utilisation de stents a été rapportée dans certaines indications. Cette utilisation est néanmoins en dehors des indications définies par le marquage CE. En cas d'envahissement carotidien par une tumeur ORL, le risque potentiel de rupture carotidienne peut conduire à l'occlusion de l'axe carotidien ou à la mise en place d'un stent.

- FISTULES ARTERIOVEINEUSES SPINALES

Les traitements disponibles sont l'embolisation et la chirurgie utilisés seuls ou en association. Le traitement vise à occlure la veine radiculaire.

L'embolisation est le traitement de première intention.

Les implants d'embolisation utilisées pour l'embolisation des fistules artérioveineuses de la moelle sont :

- les emboles liquides : les liquides polymérisables à base de cyanoacrylates ainsi que les emboles liquides par précipitation ;
- les particules non résorbables ;
- les microspires à libération contrôlée

- TUMEURS HYPERVASCULAIRES DU RACHIS

Les traitements des tumeurs du rachis sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

- L'embolisation tumorale se définit comme le blocage de la vascularisation de la tumeur, par voie endovasculaire ou par injection percutanée directe d'agents emboliques, permanents ou temporaires, dans la tumeur. L'embolisation est utilisé en association à la chirurgie.

Les indications des implants d'embolisation sont le traitement d'appoint soit préopératoire (tumeurs bénignes (ostéoblastomes, hémangiomes vertébraux, kystes osseux anévrismaux), métastases, tumeur intrarachidienne), soit à visée antalgique ou de consolidation (vertébroplastie).

Les implants d'embolisation utilisées pour l'embolisation des tumeurs hypervascularisées du rachis sont :

- les emboles liquides : les liquides polymérisables à base de cyanoacrylates ainsi que les emboles liquides par précipitation ;
- les particules non résorbables.

- PATHOLOGIES DE LA SPHERE ORL

Les pathologies concernées sont :

- o les épistaxis essentielles,
- o les épistaxis traumatiques et iatrogènes,
- o les épistaxis dans le cadre de la maladie de Rendu Osler.

● épistaxis essentielles

Le traitement de première intention est le tamponnement antérieur et postérieur des fosses nasales. L'occlusion artérielle chirurgicale ou par embolisation est réservée aux cas d'échec ou de récurrence. Le choix du traitement dépend d'une décision multidisciplinaire. Les implants d'embolisation utilisés sont les particules non résorbables : particules de PVA, ou les particules composées d'un polymère acrylique et de gélatine d'origine porcine.

● épistaxis traumatiques et iatrogènes

Elles sont caractérisées par leur gravité.

Le saignement est le plus souvent le fait d'une brèche artérielle ; ce saignement à haut débit n'est pas arrêté par le tamponnement ou accessible à une ligature chirurgicale.

L'angiographie permet de localiser la brèche vasculaire et est suivi d'une occlusion de cette artère par embolisation.

Cette occlusion peut être réalisée par les colles à base de cyanoacrylates, les particules non résorbables : particules de PVA, ou les particules composées d'un polymère acrylique et de gélatine d'origine porcine, les ballons ainsi que les microspires à détachement contrôlé.

- épistaxis dans le cadre de la maladie de Rendu Osler

Une embolisation peut être envisagée dans le cadre de cette maladie.

La prise en charge des épistaxis associées à une maladie de Rendu-Osler a été définie par la HAS dans le protocole national de diagnostic et de soins. L'embolisation artérielle sélective isolée ou en association à d'autres techniques peut être proposée en vue de traiter des épistaxis chroniques.

Les implants d'embolisation utilisés sont les particules non résorbables : particules de PVA, ou les particules composées d'un polymère acrylique et de gélatine d'origine porcine ; des techniques d'injection percutanée d'éthibloc au niveau des télangiectasies nasales ont été développées.

- MODALITES D'UTILISATION

Les activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et la neurochirurgie figurent au nombre des activités de soin soumises à autorisation. L'article L.6122-2 du CSP prévoit 3 conditions pour l'autorisation de soins et équipement de matériel lourds dont l'une est de satisfaire à des conditions d'implantation et des conditions techniques de fonctionnement.

Les conditions de techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie sont fixées par décret.

L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie.

CONCLUSION DE L'EVALUATION ET AVIS DE LA COMMISSION SPECIALISEE DE LA HAS

Le niveau de preuve des études cliniques disponibles est faible, excepté pour les anévrismes intracrâniens. Cependant la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) s'appuyant sur l'analyse de la littérature et les propositions du groupe de travail a émis des recommandations sur le choix et l'utilisation des implants d'embolisation artérielle en fonction des indications.

- Trois grandes catégories d'implants d'embolisation sont distinguées:
 - Les microspires à détachement contrôlé pour lesquelles le largage de la microspire est effectué par une action spécifique
 - Les microspires poussées ou à détachement mécanique
 - Les particules non résorbables.

La Commission recommande pour les microspires à détachement contrôlé :

- la création de 6 descriptions génériques en fonction de la nature du fil métallique constituant la microspire à détachement contrôlé et de la présence ou non d'un polymère lié à la microspire ;
- le maintien de 2 lignes génériques distinctes en fonction de la forme de la microspire (diamètre constant ou forme complexe) pour une même microspire ;

La Commission recommande pour les microspires poussées ou à détachement mécanique :

- la création 3 descriptions génériques en fonction de la nature du fil métallique constituant la microspire à détachement contrôlé, de la présence ou non d'un polymère lié à la microspire et du mode de détachement ;
- l'utilisation de l'ensemble de ces dispositifs dans des indications en dehors de la topographie cranioencéphalique;

La Commission recommande pour les particules non résorbables :

- la création 2 descriptions génériques en fonction du caractère sphérique ou non des particules ;

Les indications retenues pour les différentes catégories de dispositifs médicaux pour lesquels la Commission recommande une inscription sous description générique sont résumées dans le tableau ci dessous.

Implants d'embolisation artérielle et veineuse	
Indications	Implants d'embolisation
Anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus	Microspires à détachement contrôlé
Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes	Microspires à détachement contrôlé Particules non résorbables
Fistules carotidocaverneuses traumatiques et spontanées	Microspires à détachement contrôlé Particules non résorbables
Fistules artérioveineuses spinale	Microspires à détachement contrôlé Particules non résorbables
Tumeurs hypervascularisées de la tête et du cou	Microspires à détachement contrôlé Particules non résorbables
Epistaxis traumatiques et iatrogènes	Microspires à détachement contrôlé
Epistaxis essentielles	Particules non résorbables
Tumeurs hypervasculaires du rachis	Particules non résorbables

L'avis de la CNEDiMTS est fourni à la suite du rapport d'évaluation, il est également téléchargeable sur www.has-sante.fr/