

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

26 mars 2013

CONCLUSIONS

REVEAL DX modèle 9528, moniteur cardiaque implantable

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC Inc. (USA)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Diagnostic étiologique des syncopes inexpliquées récidivantes après une évaluation initiale clinique (anamnèse - examen physique dont la mesure de la pression artérielle couchée et debout - ECG 12 dérivations), selon les conditions suivantes : · pour des patients n'ayant pas de facteurs de haut risque de mort subite nécessitant une hospitalisation (existence d'une cardiopathie structurale ou d'une coronaropathie, anomalies cliniques ou ECG suggérant un syncope rythmique, comorbidités importantes notamment anémie sévère et perturbations électrolytiques) et avec une forte probabilité de récurrence pendant la durée de vie du dispositif ; · pour des patients à haut risque de mort subite quand le bilan complet initial incluant une exploration électrophysiologique n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement ; · pour des patients chez lesquels la cause réflexe de la syncope est probable ou certaine, avec épisodes fréquents et traumatiques pour lesquels sont discutés la pose d'un stimulateur cardiaque si une bradycardie sévère est enregistrée.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, pour les trois indications retenues ci-dessus en raison de : · l'intérêt du diagnostic de l'étiologie des syncopes inexpliquées récidivantes, afin de permettre une prise en charge thérapeutique spécifique · l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des syncopes récidivantes, pouvant engager le pronostic vital Insuffisant, pour les patients avec pertes de connaissances brèves dont l'origine syncopale est incertaine afin d'exclure un mécanisme arythmique de façon définitive
Comparateurs retenus :	Autres stratégies diagnostiques sans moniteur cardiaque implantable
Amélioration du SA :	ASA de niveau III
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Nouveaux référentiels sur la prise en charge des syncopes</u> - Recommandations sur la prise en charge des pertes de connaissances transitoires chez l'adulte et l'adolescent publiées par le <i>Nationale Institute for Health and Clinical Excellence</i> (NICE) en 2010. - Recommandations de diagnostic et de prise en charge des syncopes publiées par l'<i>European Society of Cardiology</i> (ESC) en 2009 associées aux recommandations sur les indications de l'utilisation des enregistreurs cardiaques externes et implantables à des fins diagnostics publiées par l'<i>European Heart Rhythm Association</i> (EHRA) en 2009. <u>Nouvelles données spécifiques retenues</u> <i>Ces données concernent des modèles antérieurs et actuels de la gamme REVEAL</i> - L'étude ISSUE 3 contrôlée, randomisée, en double aveugle, multicentrique incluant 511 patients suivis en moyenne pendant 12±10 mois ; - L'étude observationnelle Moya A. <i>et al.</i> prospective, multicentrique, non comparative incluant 423 patients suivis en moyenne pendant 19,2±8,2 mois ; - L'étude observationnelle PICTURE prospective, multicentrique, non comparative incluant 650 patients suivis en moyenne pendant 10±6 mois après l'implantation du moniteur cardiaque ; - L'étude observationnelle Furukawa T. <i>et al.</i> prospective, monocentrique, non comparative incluant 161 patients pouvant être suivis jusqu'à 48 mois ;
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'implantation du moniteur cardiaque doit être réalisée sous anesthésie locale en salle de cathétérisme ou au bloc opératoire. La prise en charge par patient ne peut concerner qu'un seul dispositif REVEAL DX associé à un assistant patient
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	Comprise entre 3 000 et 12 000

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement associée à une demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Descriptif	Modèle
Moniteur cardiaque implantable REVEAL DX	9528
Assistant patient	9538

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications suivantes sont revendiquées pour l'utilisation des moniteurs cardiaques implantables REVEAL DX et REVEAL XT dans le diagnostic étiologique des syncopes :

- En phase précoce d'évaluation, chez les patients avec épisodes récurrents de syncope inexpliquée, ne présentant pas de haut risque nécessitant une hospitalisation immédiate ou une évaluation approfondie, et ayant une forte probabilité de récurrence sur la durée de vie du dispositif (classe de recommandation I, niveau de preuve scientifique B)
- Chez les patients à haut risque lorsque l'évaluation cardiaque complète n'a permis ni le diagnostic ni l'initiation d'un traitement (I,B)
- Afin d'établir le rôle de la bradycardie avec implantation d'un stimulateur cardiaque chez les patients avec suspicion ou certitude diagnostique de syncope réflexe présentant des épisodes fréquents ou traumatiques (IIa,B)
- Chez les patients avec pertes de connaissances brèves dont l'origine syncopale est incertaine afin d'exclure un mécanisme arythmique de façon définitive (IIb,C).

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Stratégies diagnostiques sans moniteur cardiaque implantable

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le moniteur cardiaque implantable REVEAL DX modèle 9528 a été évalué pour la première fois par la Commission en 2008. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 18/07/2008 (Journal officiel du 24/07/2008).

En avril 2009, la Commission a donné un avis favorable quant à la modification du libellé des indications et l'estimation de la population cible. Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté² du 15/12/2009 (Journal officiel du 24/12/2009). La date de fin de prise en charge de REVEAL DX modèle 9528 est fixée au 15/08/2013.

¹ Arrêté du 18.07.2008 relatif à l'inscription du moniteur cardiaque implantable REVEAL DX de la société MEDTRONIC France SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 24.07.2008. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 27.02.2013]

² Arrêté du 15.12.2009 relatif à la modification d'indication du moniteur cardiaque implantable REVEAL DX de la société Medtronic France SAS inscrit au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, notification par TUV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le système de cardio-fréquence-métrie se compose des 3 principaux éléments suivants :

1. Le moniteur cardiaque

Le moniteur cardiaque implantable est un dispositif programmable qui surveille en continue l'activité cardiaque d'un patient. Il détecte et enregistre automatiquement les arythmies du patient. Il peut également être activé par le patient pour enregistrer le rythme cardiaque au cours d'épisodes symptomatiques.

L'arythmie peut être classée en tant que bradyarythmie, asystolie et tachyarythmie ventriculaire (rapide).

Le dispositif est implanté sous la peau au niveau du thorax. Deux électrodes placées sur le boîtier du dispositif détectent continuellement l'ECG sous-cutané du patient. Il peut être implanté pendant plusieurs mois ou plusieurs années (longévité de 3 ans).

Caractéristiques techniques

Volume :	9 cm ³
Poids :	15 g
Dimensions H x L x P :	62 mm x 19 mm x 8 mm
Longévité :	36 mois
Mémoire stockage :	49,5 min (22,5 min en activation par le patient* + 27 min en détection automatique)

**Option de segmentation du stockage des épisodes activés par le patient possible : 3 enregistrements de 7,5 min, 2 de 10 min ou 1 de 15 min*

2. Le programmeur

Le programmeur Carelink (modèle 2090) associé au logiciel FullView (modèle SW007) permet au médecin de paramétrer le moniteur cardiaque pour qu'il détecte les arythmies. Il permet également au médecin de visualiser, d'enregistrer ou d'imprimer les données stockées.

3. L'assistant patient

L'assistant patient (modèle 9538) est un appareil de télémétrie portatif alimenté par des piles qui permet au patient de déclencher l'enregistrement des données électrocardiographiques après la survenue de symptômes d'un éventuel épisode de perte de connaissance syncopale.

Le moniteur REVEAL DX est compatible avec 1 seul modèle d'assistant patient (modèle 9538).

Caractéristiques techniques

Source d'alimentation :	2 piles alcalines 1,5V
Dimensions H x L x P :	96 mm x 56 mm x 22 mm
Niveau de sortie sonore :	65 dBA

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le moniteur cardiaque implantable est conçu pour déclencher, selon la programmation établie ou à la demande du patient, un enregistrement électrocardiographique.

03.4. ACTE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 29, 14/12/2012), l'acte associé à l'implantation d'un moniteur ECG est référencé sous le chapitre « Actes diagnostiques sur l'appareil circulatoire ».

	Électrocardiographie avec implantation sous cutanée d'un dispositif d'enregistrement continu.
DEQA001	<i>Phase 1 : implantation sous cutanée du dispositif</i>
	<i>Phase 2 : interrogation du dispositif sous cutané d'enregistrement continu par télétransmission</i>
	<i>Phase 3 : ablation du dispositif</i>

L'acte associé n'est pas pris en charge, il est en cours de tarification.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET DIAGNOSTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

Une recherche documentaire systématisée a été réalisée.

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 14 avril 2009³, la Commission s'était prononcée pour un SA suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport au moniteur ECG implantable REVEAL PLUS et une ASA de niveau III par rapport à la stratégie conventionnelle, sur la base d'études réalisées avec des modèles antérieurs de la gamme (REVEAL et REVEAL PLUS), évaluées lors de la demande d'inscription de REVEAL DX :

- L'étude randomisée RAST⁴ « Randomized Assessment of Syncope Trial », réalisée chez 60 patients ayant des syncopes récurrentes inexpliquées rapportait un rendement diagnostique global de 43 % dans le groupe REVEAL *versus* 19 % dans le groupe utilisant la stratégie conventionnelle ($p < 0,001$).
- L'étude randomisée EaSyAS⁵ « Eastbourne Syncope Assessment Study », incluant 198 patients ayant au moins 2 syncopes inexpliquées en 1 an. Le suivi moyen était de 17 mois. Le rendement diagnostique de REVEAL était de 43 %, *versus* 7 % pour l'investigation conventionnelle ($p < 0,0001$).
- 2 études médico-économiques, réalisées à partir des données issues des études randomisées RAST et EaSyAS,
- 2 séries prospectives de cas, ayant suivi après implantation un total de 495 patients, avec enregistrement ECG de 158 syncopes,

³ Avis de la Commission du 14/04/2009, relatif à REVEAL DX modèle 9528, moniteur cardiaque implantable. HAS ; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

⁴ Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation*. 2001;104 :46-51

⁵ Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J* 2006; 27: 351-356.

La Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription à une actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Trois nouvelles recommandations sont disponibles :

❶ Les recommandations publiées par le *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* publiées en 2010⁶

Ces recommandations traitent de l'évaluation diagnostique et de la prise en charge par un spécialiste des patients âgés de 16 ans et plus ayant subi une perte transitoire de conscience.

Le NICE recommande que les personnes avec perte de connaissance brèves avec une cause cardiaque suspectée, d'épisodes peu fréquents (toutes les 1-2 semaines ou moins) et les patients avec syncope inexpliquée se voient proposer un moniteur cardiaque implantable.

Ces recommandations ont été rédigées selon la méthode de l'institut du NICE « The guidelines manual » disponible sur le site www.nice.org.uk/guidelinesmanual

❷ Les recommandations de diagnostic et de prise en charge des syncopes publiées par l'*European Society of Cardiology (ESC)* publiées en 2009⁷

Ces recommandations actualisent celles publiées en 2004. Elles sont fondées sur des données scientifiques issues de la littérature et sur des accords professionnels enrichis des avis du groupe de lecture.

Les changements les plus importants entre les recommandations de 2004 et celles de 2009 sont les suivants :

- L'actualisation de la place des syncopes au sein d'un cadre plus large des pertes de connaissances (PDC) transitoires
- De nouvelles données épidémiologiques sur les syncopes
- Une nouvelle approche diagnostique centrée sur la stratification du risque de mort subite cardiaque, incluant des recommandations sur le traitement des patients avec syncopes inexpliquées à haut risque de mort subite
- Un accent mis sur le rôle plus important d'une stratégie diagnostique fondée sur la surveillance électrocardiographique prolongée par rapport à celle plus conventionnelle fondée sur les examens en laboratoire
- Une actualisation des traitements

Dans ces nouvelles recommandations, une plus grande place est accordée aux enregistreurs ECG implantables dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des syncopes inexpliquées.

⁶ Westby M, Davis S, Bullock I, Miller P, Cooper P, Turnbull N, Beal R, Braine M, Fear J, Goodwin M, Grünwald R, Jelen P, Pawelec J, Petkar S, Pitcher D, Pottle A, Rogers G, Swann G (2010) Transient Loss of Consciousness ('Blackouts') Management in Adults and Young People National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions (UK). London: Royal College of Physicians (UK); Août 2010.

⁷ Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS), Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz Granell R, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J. 2009;30:2631-71.

③ Les recommandations de l'European Heart Rhythm Association (EHRA) publiées en 2009⁸

La position de l'EHRA se concentre sur les indications de l'utilisation des enregistreurs externes et implantables à des fins diagnostics. S'agissant des enregistreurs ECG implantables, les données réunies à partir de 9 études pour un total de 506 patients souffrant de syncope inexpliquée à la fin d'un examen classique complet montrent qu'une corrélation entre la syncope et l'ECG a été établie chez 176 patients (35 %). Une asystolie (ou bradycardie dans quelques cas) a été diagnostiquée chez 56 % de ces patients au moment de l'événement enregistré, une tachycardie chez 11 % et une absence de variation du rythme chez 33 %.

Selon l'EHRA,

- l'implantation d'un enregistreur ECG est indiquée :
 - En phase précoce d'évaluation, chez les patients avec épisodes récurrents de syncope inexpliquée, ne présentant pas de haut risque nécessitant une hospitalisation immédiate ou une évaluation approfondie, et ayant une forte probabilité de récurrence sur la durée de vie du dispositif (classe de recommandation I, niveau de preuve scientifique B)
 - Chez les patients à haut risque lorsque l'évaluation cardiaque complète n'a permis ni le diagnostic ni l'initiation d'un traitement (I,B).
- l'implantation d'un enregistreur ECG peut être indiquée :
 - Afin d'établir le rôle de la bradycardie avec implantation d'un stimulateur cardiaque chez les patients avec suspicion ou certitude diagnostique de syncope réflexe présentant des épisodes fréquents ou traumatiques (IIa,B)
 - Chez les patients avec pertes de connaissances brèves dont l'origine syncopale est incertaine afin d'exclure un mécanisme arythmique de façon définitive (IIb,C).

La méthodologie d'élaboration des recommandations de l'ESC/EHRA, notamment la stratégie de recherche documentaire, n'est pas décrite dans les publications. Le guide de rédaction⁹ disponible sur le site www.escardio.org indique qu'une revue conforme de la littérature est effectuée via différentes bases PubMed, Medline, Embase, Cochrane, etc.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- 1 étude contrôlée randomisée (2012)
- 3 études observationnelles prospectives multicentriques (2011)
- 2 études observationnelles monocentriques (2012)

Ces données concernent des modèles antérieurs et actuels de la gamme REVEAL.

L'étude ISSUE 3¹⁰ contrôlée, randomisée, en double aveugle, multicentrique a concerné des patients âgés de plus de 40 ans ayant eu 3 épisodes de syncopes ou plus au cours des 24 derniers mois. Elle avait pour objectif de déterminer si la stimulation cardiaque permet de réduire les récurrences chez les patients avec syncopes réflexes (neuro-médiée) asystoliques sévères diagnostiquées via un moniteur cardiaque implantable. Le critère de

⁸ Task Force members, Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W; EHRA Scientific Documents Committee, Auricchio A, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Aliot E, Gasparini M, Braunschweig F; Document Reviewers, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Botto GL; EHRA Scientific Documents Committee. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*. 2009;11:671-87.

⁹ Guide de rédaction : <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf>

¹⁰ Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125:2566-71.

jugement principal était le nombre de patients implantés avec un stimulateur cardiaque ayant une récurrence de syncope.

Au cours de la phase de sélection, les patients se sont vus implanter un moniteur cardiaque. Ceux ayant eu une récurrence de syncope avec mesure d'une pause sinusal d'au moins 3 secondes au moment de la syncope ou un épisode asymptomatique ou de lipothymie avec enregistrement d'une pause sinusale d'au moins 6 secondes ont été implantés avec un stimulateur cardiaque double chambre. Ces patients implantés ont été randomisés en double aveugle (un groupe avec une programmation du stimulateur en stimulation double chambre et un groupe en écoute seule) et suivis tous les 3 mois sur 2 ans ou jusqu'à récurrence de syncope.

Au total, 511 patients ont reçu un moniteur cardiaque implantable lors de la phase de sélection. Sur une durée de suivi moyenne de 12 ± 10 mois, 185 patients (36 %) ont eu une récurrence de syncope. L'épisode syncopal a été documenté par le moniteur cardiaque chez 141 patients (28 %) et classé selon les critères ISSUE (The ISSUE classification of ECG-documented spontaneous syncope) :

- Asystolie, n=72
- Bradycardie, n=16
- Aucune ou légère variation du rythme, n=37
- Tachycardie, n=16

Un épisode asymptomatique ou de lipothymie avec enregistrement d'une pause sinusale d'au moins 6 secondes a été identifié *via* l'ECG enregistré chez 17 patients.

Ainsi, 89 patients ont eu un événement asystolique et étaient éligibles à la randomisation dans la seconde partie de l'étude.

Seuls 77 patients ont été implantés avec un stimulateur cardiaque double chambre et randomisés soit dans le « groupe stimulé » soit dans le « groupe écoute ». Les 12 autres patients n'ont pas été randomisés sur décision du médecin ou refus du patient. Ils ont fait l'objet d'un suivi dans un registre.

Une récurrence syncopale a été notée chez 27/77 patients implantés, dont 19 dans le « groupe écoute » et 8 dans le « groupe stimulé ». Le taux de récurrence du « groupe écoute » a été de 37 % (IC₉₅ % [24-55]) à un an et de 57 % (IC₉₅ % [40-74]) à 2 ans contre 25 % à 1 (IC₉₅ % [13-45]) et 2 ans (IC₉₅ % [13-45]) pour le « groupe stimulé » (test log rank, $p < 0,05$).

Les résultats globaux de l'étude sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique, elle renseigne notamment la méthode randomisation, le calcul du nombre de sujets nécessaire, l'analyse statistique du critère de jugement principal effectuée en intention de traiter.

L'objectif principal de l'étude ne porte pas sur le moniteur cardiaque implantable.

L'étude de Moya A *et al.*¹¹ observationnelle, prospective, multicentrique, non comparative avait pour objectif d'évaluer l'évolution clinique de patients ayant des syncopes associées à un bloc de branche après une approche diagnostique standardisée selon les recommandations de 2009 de l'ESC. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir eu un épisode de syncope dans les 6 mois précédent d'inclusion ainsi qu'un bloc de branche visualisable à l'ECG (QRS ≥ 120 ms). L'étude s'est déroulée en 3 phases successives : 1) évaluation initiale avec relevé des antécédents médicaux, examen clinique recherche d'une hypotension orthostatique, ECG 12 dérivations et échocardiographie, 2) évaluation électrophysiologique avec massage du sinus carotidien et 3) implantation du moniteur cardiaque REVEAL PLUS.

¹¹ Moya A, García-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, Del Rosso A, Bellver-Navarro A, García-Sacristán J, Bortnik M, Mont L, Ruiz-Granell R, Navarro X; Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. Eur Heart J. 2011;32:1535-41

Dans le cas où aucun diagnostic n'avait pu être posé au cours de ces 3 phases, les patients étaient suivis tous les 3 mois la première année puis à 18 et 24 mois. Les critères suivants ont été évalués : la récurrence de syncope, l'arythmie spontanée et documentée et la mortalité toute cause.

Entre 2003 et 2006, 423 patients ont été inclus dans l'étude. Les analyses statistiques *per protocole* ont porté sur 323 patients (7 patients sans donnée complète à l'inclusion, 19 patients avec suivi incomplet et 74 patients n'ayant pas suivi le protocole : 20 évaluations électrophysiologiques manquantes et absence d'implantation du moniteur cardiaque chez 54 patients).

Les patients ont été suivis en moyenne pendant $19,2 \pm 8,2$ mois (médiane à 21,8 mois). Ils étaient âgés en moyenne de 73 ± 10 ans et 206 (64 %) étaient des hommes.

A l'issue des 3 phases, un diagnostic étiologique a été posé chez 267 patients (82,7 %) (cf. tableau ci-dessous).

	n _{analysé} = 323			Total
	Phase I Évaluation initiale n=102	Phase II Évaluation électrophysiolog ique n=113	Phase III Implantation moniteur cardiaque n=108	
Bradycardies	75	86	41	202
Hypersensibilité du sinus carotidien	6	14		20
Tachycardies ventriculaires	3	12	3	18
Syncopes réflexes	9			9
Hypotension orthostatique	4			4
Syncopes d'origine médicamenteuse	3			3
Syncopes secondaires à une pathologie pulmonaire	2			2
Tachycardie supraventriculaire		1		1
Syndrome de brady-tachycardie			1	1
Syncopes non-arythmiques			7	7
Absence de diagnostic à l'issue des 3 phases				56

Un stimulateur cardiaque a été implanté chez 220 patients, un défibrillateur cardiaque chez 19 patients et une ablation par cathéter réalisée chez 3 patients. Des mesures spécifiques à l'étiologie retrouvée de la syncope ont été mises en place pour les autres patients.

Au cours du suivi, 20 patients sont décédés. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les taux de mortalité des patients diagnostiqués dans les 3 phases de l'étude.

Cette étude comporte des limites notamment en raison de l'absence de comparaison avec une autre stratégie diagnostique sans utilisation d'un moniteur cardiaque implantable et également 25 % de données manquantes (323 patients analysés sur 423 inclus).

L'étude PICTURE¹² observationnelle, prospective, multicentrique, non comparative avait pour objectif de recueillir les informations sur l'utilisation des moniteurs cardiaques implantables (REVEAL PLUS, DX et XT) dans le parcours de soins du patient et d'évaluer leur rendement diagnostique sur la syncope récidivante inexpliquée et pré-syncope en pratique courante.

Entre 2006 et 2009, 650 patients ont été inclus dans l'étude. Les analyses statistiques ont porté sur 570 patients pour lesquels une visite de suivi était disponible.

¹² Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, Mitro P, Mohii-Oskarsson A, Pasquié JL, Ramanna H, Schwertfeger F, Ventura R, Voulgaraki D, Garutti C, Stolt P, Linker NJ; PICTURE Study Investigators. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace*. 2011;13:262-9.

Les patients ont été suivis en moyenne pendant 10 ± 6 mois après l'implantation de leur moniteur cardiaque. Ils étaient âgés en moyenne de 61 ± 17 ans et 306 (54 %) étaient des femmes. Les moniteurs REVEAL DX, REVEAL XT et REVEAL PLUS ont concerné respectivement 264, 52 et 254 patients.

Avant l'implantation du moniteur cardiaque, le premier médecin consulté était majoritairement un cardiologue (43 %) et/ou un médecin urgentiste (23 %). La consultation avec un neurologue concernait 11 % (effectifs non renseignés et plusieurs réponses possibles).

La médiane du nombre de tests réalisés par patient dans la population totale a été de 13. Le plus fréquemment un ECG standard ($n=556$) et/ou une échocardiographie ($n=490$). Seuls un tiers des patients ont eu un massage du sinus carotidien ou un tilt test.

Au cours du suivi, 218 patients ont eu une récurrence syncopale dont 149 avec prodromes.

Il n'y a pas eu d'enregistrement du moniteur cardiaque pour 25 récurrences (raisons non mentionnées).

Sur les 218 récurrences, 23 diagnostics n'ont pas été guidés par le moniteur cardiaque implantable contre 170 pour lesquelles le diagnostic étiologique s'est appuyé sur les données enregistrées. Sur ces 170 diagnostics, 128 (75 %) se rapportaient à une étiologie cardiaque qui a été prise en charge comme suit (effectifs non renseignés) :

- Stimulateur cardiaque : 51 %
- Thérapie antiarythmique : 7 %
- Défibrillateur : 6 %
- Isolation des veines pulmonaires par cathéter d'ablation : 5 %
- Pas de traitement spécifique : 18 %

Cette étude comporte des limites notamment en raison de l'absence de comparaison avec une autre stratégie diagnostique sans utilisation d'un moniteur cardiaque implantable et également du taux de données manquantes (12 %).

L'étude de Furukawa T et al.¹³ observationnelle, prospective, monocentrique, non comparative avait pour objectif d'évaluer le rendement diagnostique du moniteur cardiaque implantable (REVEAL PLUS avant 2007 et REVEAL DX après 2007) dans le cadre d'un suivi à long terme. Les principaux critères de jugement étaient le rendement cumulé et les délais diagnostiques par le moniteur cardiaque implantable.

Entre 2001 et 2010, 161 patients ont été inclus et implantés avec un moniteur cardiaque (78 REVEAL PLUS et 83 REVEAL DX).

Les analyses statistiques ont porté sur 157 patients (4 patients perdus de vue) dont 70 ayant un suivi supérieur à 18 mois. Les patients étaient âgés en moyenne de 69 ± 14 ans et 87 (55 %) étaient des hommes. Fin 2010, 68 patients avaient un diagnostic établi (cf. tableau ci-dessous)

	Diagnostic avec moniteur cardiaque		
	0-17 mois 50 diagnostics	18-48 mois 18 diagnostics	Test
Asystolie	29	6	NS
Bradycardie	0	2	NS
Aucune ou légère variation du rythme	15	8	NS
Tachycardie	6	2	NS

Les taux de diagnostics cumulés étaient de 30 %, 43 %, 52 % et 80 % à respectivement 1, 2, 3, et 4 ans (effectifs non renseignés).

Pendant la période d'observation, 3 patients sont décédés, 1 patient a développé une insuffisance cardiaque avec tachycardie ventriculaire nécessitant l'implantation d'un

¹³ Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, Fontana D, Brignole M. Additional diagnostic value of very prolonged observation by implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012;23:67-71

défibrillateur et l'ablation du moniteur cardiaque a été nécessaire chez 2 patients suite à une infection.

Les 45 patients avec arythmie documentée ont reçu les traitements suivants : 34 patients se sont vus implanter un stimulateur cardiaque, 3 patients un défibrillateur, 1 patient a eu une ablation de cathéter, 2 patients ont eu des traitements « physiques » (ex. entraînement à l'inclinaison), 2 patients ont eu un traitement antiarrhythmique, 2 patients ont eu un traitement antiépileptique et 1 patient s'est vu arrêté son traitement bêtabloquant.

Cette étude comporte des limites notamment en raison de son caractère monocentrique et de l'absence de comparaison avec une stratégie diagnostique autre que le moniteur cardiaque implantable.

L'étude REVISE¹⁴ observationnelle, prospective et rétrospective, monocentrique, non comparative avait pour objectif premier de déterminer l'incidence de la cardio-inhibition vagale réflexe par le biais d'un moniteur cardiaque implantable (REVEAL PLUS et REVEAL) lors de la survenue de syncopes chez des patients pour lesquels un diagnostic d'épilepsie avait antérieurement été posé.

Compte tenu de ses limites (caractère monocentrique, recueil de données rétrospectif et prospectif, différences statistiquement significatives retrouvées sur les caractéristiques patients et la durée de suivi entre le groupe rétrospectif et le groupe prospectif et critères de jugement non décrits), cette étude n'est pas retenue par la Commission.

L'étude Furukawa T et al.¹⁵ observationnelle, prospective, multicentrique, non comparative avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'acceptabilité du monitoring à distance dans la prise en charge de la syncope chez des patients porteurs d'un moniteur cardiaque implantable (REVEAL XT et REVEAL DX).

Le système de télésurveillance n'étant pas concerné par la présente demande, cette étude n'est pas retenue par la Commission.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les événements indésirables les plus couramment rapportés lors de l'implantation d'un moniteur cardiaque sont les complications infectieuses locales généralement résolues par l'explantation du boîtier. Dans la série monocentrique de Furukawa T et al.¹³ ces complications ont concerné 2 patients sur 161 et ont conduit à l'explantation prématurée du boîtier. Les autres études fournies n'apportent pas d'indications sur les complications.

Les recommandations de l'EHRA⁸ indiquent que les complications infectieuses locales peuvent intervenir en phase péri- ou post-opératoire et les taux rapportés dans la littérature varient de 1 et 5 % des patients.

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur indiquent depuis juin 2007, en Europe, la déclaration de 23 événements (13 événements ont concerné REVEAL DX et 10 événements REVEAL XT) :

- 1 décès d'un patient suite à une récurrence d'AVC sans lien avec le dispositif médical
- 6 dysfonctionnements de la télémetrie
- 1 dysfonctionnement de l'enregistrement
- 1 mauvais paramétrage d'un réglage d'usine engendrant une alerte prématurée de fin de vie du dispositif

¹⁴ Petkar S, Hamid T, Iddon P, Clifford A, Rice N, Claire R, McKee D, Curtis N, Cooper PN, Fitzpatrick AP. Prolonged implantable electrocardiographic monitoring indicates a high rate of misdiagnosis of epilepsy--REVISE study. *Europace*. 2012;14:1653-60

¹⁵ Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, Ammirati F, Santini M, Ricci R, Giada F, Brignole M. Effectiveness of remote monitoring in the management of syncope and palpitations *Europace*. 2011;13:431-7

- 6 dysfonctionnements avec fin de vie prématurée du dispositif avec ou sans vérification ou analyse possible
- 8 dysfonctionnements ponctuels sans anomalie retrouvée à l'analyse du dispositif ou n'ayant pas entraîné l'ablation du dispositif.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 6 nouvelles études publiées relatives aux modèles de la gamme REVEAL ont été fournies, 2 nouvelles recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des syncopes et 1 recommandation spécifique de l'utilisation des moniteurs cardiaques externes et implantables sont disponibles.

L'ensemble des études a été mise en place avant la publication des dernières recommandations de l'ESC. Ainsi, les critères d'inclusion des patients ne sont pas ou partiellement superposables aux recommandations de l'ESC.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de l'étiologie d'une syncope récidivante inexpliquée est difficile. Il requiert un examen clinique initiale avec notamment la recherche d'une hypotension orthostatique mais implique également le recours à de nombreux examens complémentaires visant à dépister une éventuelle anomalie cardiaque tels que l'électrocardiogramme à 12 dérivations, l'échocardiographie, massage du sinus carotidien, le test d'inclinaison, les explorations électrophysiologiques ou encore le monitoring électrocardiographique.

L'intérêt du moniteur ECG implantable est de corréliser la récurrence d'une syncope avec l'électrocardiogramme.

Les dernières recommandations européennes publiées en 2009^{7,8}, en matière de diagnostic étiologique des syncopes récidivantes inexpliquées préconisent les moniteurs ECG implantables en phase précoce d'évaluation, chez des patients n'ayant pas de haut risque de mort subite cardiaque nécessitant une hospitalisation immédiate ou une évaluation approfondie, et ayant une forte probabilité de récurrence sur la durée du dispositif. Elles les recommandent également chez les patients à haut risque de mort subite lorsque l'évaluation cardiaque complète n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement.

Cela rejoint la recommandation adoptée en 2006 par l'American Heart Association¹⁶ préconisant de recourir à l'implantation d'un moniteur ECG avant d'autres explorations chez les patients sujets à des syncopes récidivantes, dès lors que les diagnostics d'hypotension orthostatique, de syncope vasovagale et de cardiopathie ont pu être écartés.

En 2010, le NICE a publié des recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des patients âgés de 16 ans et plus ayant subi une perte transitoire de conscience. Il recommande que les personnes avec perte de connaissance brèves avec une cause cardiaque suspectée, d'épisodes peu fréquents (toutes les 1-2 semaines ou moins) et les patients avec syncope inexpliquée, se voient proposer un moniteur cardiaque implantable.⁶

Au vu de l'ensemble des données, la Commission estime qu'il n'existe pas d'alternative à l'implantation d'un moniteur cardiaque en cas de syncopes inexpliquées récidivantes après évaluation clinique initiale (anamnèse, examen physique dont la mesure de la pression artérielle couchée et debout, ECG 12 dérivations), 1) chez les patients n'ayant pas de facteurs de haut risque de mort subite nécessitant une hospitalisation, 2) chez les patients à haut risque de mort subite quand le bilan complet incluant une exploration électrophysiologique n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement, et 3) chez les

¹⁶ Strickberger et al, AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation In Collaboration With the Heart Rhythm Society, J Am Coll Cardiol. 2006;47:473-84

patients pour lesquels la cause réflexe de la syncope est probable ou certaine, avec épisodes fréquents et traumatiques pour les lesquels sont discutés un stimulateur cardiaque si une bradycardie sévère est enregistrée .

Elle souligne que la place dans la stratégie diagnostique des moniteurs cardiaques implantables pour le diagnostic étiologique des syncopes chez les patients avec pertes de connaissances brèves dont l'origine syncopale est incertaine n'est pas établie au regard du faible niveau de preuve des éléments disponibles.

Au total, l'intérêt diagnostique du moniteur cardiaque implantable est établi dans la prise en charge des syncopes inexpliquées récidivantes après évaluation clinique initiale dans les conditions énoncées ci-avant à l'exception des patients avec pertes de connaissances brèves dont l'origine syncopale est incertaine.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Selon les dernières recommandations européennes⁷, le diagnostic de syncope est retenue en cas de 1) perte de connaissance totale, 2) transitoire, de durée brève, spontanément résolutive avec retour à un état de conscience normal, 3) sans cause traumatique et 4) après avoir éliminé une épilepsie, une cause psychogénique et autres causes rares.

La gravité de la pathologie tient au risque de récurrence qui peut être associé à une mort subite. Dans 20 à 30 % des récurrences, la syncope est d'origine rythmique, d'allure brutale et s'accompagne de traumatismes.¹⁷

La survenue de syncopes récidivantes inexpliquées est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Selon une française prospective publiée, la syncope est un problème médical fréquent responsable de 1,21 % des hospitalisations.¹⁷ L'incidence de la survenue d'une première syncope est de 6,2/1000 patients/an. L'incidence augmente rapidement après 70 ans. Entre 70 et 79 ans, elle est de 11/1000 patients/an et s'élève à 17/1000 patients/an pour les patients de plus de 80 ans.⁷

04.2.3. IMPACT

Les moniteurs cardiaques implantables permettent de diagnostiquer les syncopes récidivantes inexpliquées de façon plus précoce que la stratégie conventionnelle, cependant aucune estimation du nombre de décès évités n'est disponible.

Dans ce contexte, le dispositif REVEAL DX répond à un besoin thérapeutique non couvert.

Le moniteur cardiaque implantable REVEAL DX permet de diagnostiquer les syncopes récidivantes inexpliquées de façon plus précoce que la stratégie conventionnelle et à ce titre a un intérêt pour la santé publique.

¹⁷ Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, Garo B, L'Her E, Mansourati J. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. Eur Heart J. 2002;23:815-820.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour le renouvellement associé à la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

Diagnostic étiologique des syncopes inexpliquées récidivantes après une évaluation initiale clinique (anamnèse - examen physique dont la mesure de la pression artérielle couchée et debout - ECG 12 dérivations), selon les conditions suivantes :

- pour des patients n'ayant pas de facteurs de haut risque de mort subite nécessitant une hospitalisation (existence d'une cardiopathie structurale ou d'une coronaropathie, anomalies cliniques ou ECG suggérant un syncope rythmique, comorbidités importantes notamment anémie sévère et perturbations électrolytiques) et avec une forte probabilité de récurrence pendant la durée de vie du dispositif
- pour des patients à haut risque de mort subite quand le bilan complet initial incluant une exploration électrophysiologique n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement
- pour des patients chez lesquels la cause réflexe de la syncope est probable ou certaine, avec épisodes fréquents et traumatiques pour lesquels sont discutés un stimulateur cardiaque si une bradycardie sévère est enregistrée

Compte tenu du faible niveau de preuve apporté pour « les patients avec pertes de connaissances brèves dont l'origine syncopale est incertaine afin d'exclure un mécanisme arythmique de façon définitive », la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans cette indication.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation du moniteur cardiaque doit être réalisée sous anesthésie locale en salle de cathétérisme ou au bloc opératoire. La prise en charge par patient ne peut concerner qu'un seul dispositif REVEAL DX associé à un assistant patient.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les autres stratégies diagnostiques n'utilisant pas les moniteurs cardiaques implantables tels que la surveillance par Holter, les moniteurs

cardiaques externes, échocardiographies, doppler carotidien etc. et documentées dans les études contrôlées randomisées spécifiques des modèles de la gamme REVEAL (études randomisées RAST⁴ et EaSyAS⁵).

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques fournies dans les dossiers antérieurs (Études randomisées RAST⁴ et EaSyAS⁵) rapportaient un rendement diagnostique supérieur à celui d'une stratégie diagnostique conventionnelle. Bien que non comparatives, les données observationnelles fournies dans le dossier confirment des rendements diagnostiques autour de 30 % des moniteurs cardiaques implantables de la gamme REVEAL.

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport aux autres stratégies diagnostiques sans moniteur cardiaque implantable.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible est celle des patients atteints de syncopes inexpliquées récidivantes.

Deux sources de données épidémiologiques sont disponibles :

- D'une part, le nombre de séjours au cours desquels un diagnostic de « syncope ou de collapsus » (diagnostic principal codé R55 selon la classification internationale des maladies, CIM-10) a été posé en 2011 s'élève à 56 173.
- D'autre part, la syncope représente, d'après les données épidémiologiques issues de l'étude Française Blanc JJ *et al.*¹⁷, environ 1,21 % des admissions aux urgences des hôpitaux. En France métropolitaine et dans les DOM, les urgences ont accueilli 17,5 millions de passages en 2010¹⁸, soit environ 212 000 admissions pour syncope par an.

De plus, en population générale, 37 % des syncopes n'ont aucun diagnostic étiologique.¹⁹ Enfin, chez des patients suivis après hospitalisation, la syncope inexpliquée récidive à 18 mois dans 15 % des cas.²⁰

Au total, la population cible du moniteur cardiaque implantable peut être estimée comme suit :

¹⁸ Drees, Le panorama des établissements de santé. Édition 2012. <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etabsante2012.pdf>

¹⁹ Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med. 2002;347:878-85

²⁰ Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Rajeswaran A, Metzger JT, Lovis C, Unger PF, Junod AF. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. Am J Med. 2001;111:177-84

Estimation basse : 56 173 séjours avec diagnostic de « syncope ou de collapsus » x 37 % de syncopes inexpliquées x 15 % de récurrences ≈ 3 120

Estimation haute : 212 000 admissions aux urgences pour syncope par an x 37 % de syncopes inexpliquées x 15 % de récurrences ≈ 11 770

La population cible du moniteur cardiaque implantable REVEAL DX est comprise entre 3 000 et 12 000 patients par an.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole. Third international study on syncope of uncertain etiology (ISSUE-3). A randomized trial Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahm AD, et al.. Circulation. 2012;125:2566-71
Type de l'étude	Étude contrôlée, randomisée versus placebo, réalisée en double aveugle (patient et clinicien chargé du suivi)
Schéma	<u>Phase de dépistage</u> : les patients inclus ont reçu un moniteur cardiaque implantable afin de détecter les patients éligibles à l'implantation d'un stimulateur cardiaque <u>Phase étude</u> : randomisation double aveugle des patients entre une programmation du stimulateur en stimulation double chambre ou en écoute seule (l'aveugle concernait le patient et le clinicien chargé du suivi du patient, le médecin implanteur connaissant la programmation)
Date et durée de l'étude	Inclusion entre avril 2007 et avril 2011 Fin du suivi en août 2011
Objectifs	Déterminer si la stimulation permet de réduire les récurrences chez les patients ayant des syncopes réflexes asystoliques sévères dont le diagnostic était effectué à l'aide d'un moniteur cardiaque implantable
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion à la phase de dépistage</u> : Patients de plus de 40 ans avec au moins 3 épisodes de syncopes sévères au cours des 2 dernières années et suspicion d'une origine réflexe <u>Critères d'exclusion à la phase de dépistage</u> : Étiologies potentielles de syncope suivantes : · Cardiopathie avérée ou suspectée · Hypotension orthostatique après mesure de la pression artérielle couchée/debout · Syndrome de vol sous-clavier · Syndrome du sinus carotidien <u>Critères d'inclusion à la phase étude (thérapie et suivi)</u> : · Récidive de syncope avec mesure d'une pause sinusale d'au moins 3 secondes au moment de la syncope · Ou épisode asymptomatique ou de lipothymie avec enregistrement d'une pause sinusale d'au moins 6 secondes
Cadre et lieu de l'étude	29 centres (Italie-12, Espagne-6, Allemagne-3, Canada-2, Royaume-Uni-2, Autriche-1, France-1, Pays-Bas-1, Suisse-1)
Produits étudiés	<u>Phase de dépistage</u> : Moniteur cardiaque implantable <u>Phase étude</u> : Stimulateur cardiaque en écoute seul <i>versus</i> stimulateur cardiaque en stimulation double chambre
Critère de jugement principal	Nombre de patients présentant une récurrence de syncope
Critères de jugement secondaires	-
Taille de l'échantillon	Puissance fixée à 80 % pour la détection d'une réduction de 25 % du risque de première récurrence à 1 an chez les patients du groupe « stimulation double chambre » avec un test du log-rank bilatéral (seuil de signification $\alpha=0,05$).
Méthode de randomisation	Randomisation 1 pour 1, centralisée, par bloc de 2 et 4
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter

RESULTATS				
Nombre de sujets analysés		89		
Durée du suivi		24 mois ou jusqu'au 1 ^{er} épisode de récursive		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes				
	Caractéristiques	Groupe stimulation n=38	Groupe écoute n=39	Groupe registre n=12
	Age (DS)	63 (14)	63 (12)	63 (12)
	Hommes, n (%)	20 (53)	16 (41)	7 (58)
	Syncopes			
	Nombre total, médiane (Intervalle)	7 (4-12)	8 (5-10)	7 (5-13)
	Hospitalisation pour syncope, n (%)	24 (63)	25 (64)	7 (58)
	Présentation vasovagale typique, n (%)	18 (47)	16 (41)	7 (58)
	Enregistrement moniteur cardiaque implantable			
	Syncope avec asystolie ≥3s, n (%)	30 (79)	32 (82)	10 (77)
Pause non syncopale ≥6s, n (%)	8 (21)	7 (18)	2 (17)	
Durée moyenne asystolie (DS)	10 (9)	12 (9)	12 (12)	
Test d'inclinaison réalisé, n (%)	33 (87)	32 (82)	10 (83)	
Test positif parmi ceux réalisés, n (%)	14 (42)	23 (72)	6 (50)	
Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les groupes randomisés et dans le groupe suivi dans le registre				
Principaux résultats inhérents au critère principal de jugement	511 patients inclus en phase de dépistage ont reçu un moniteur cardiaque implantable.			
	En phase étude, une récursive de syncope a été observée chez 185 patients (36 %) avec un enregistrement par le moniteur cardiaque chez 141 (28 %)			
	89 patients ont été éligibles à implantation d'un stimulateur cardiaque :			
	· 12 patients n'ont pas été randomisés (décision médicale du médecin ou refus du patient)			
	· 77 patients ont été implantés et randomisés			
	27 patients implantés avec un stimulateur ont présenté une récursive de syncope, dont 19 du groupe « écoute » et 8 du groupe « stimulation ».			
	Le taux de récursive du groupe « écoute » était de 37 % (IC ₉₅ % [24-55]) à un an et de 57 % (IC ₉₅ % [40-74]) à 2 ans, contre 25 % à 1 (IC ₉₅ % [13-45]) et 2 ans (IC ₉₅ % [13-45]) pour le groupe « stimulation » (test log rank, p<0,05)			
	Une réduction de 57 % (IC ₉₅ % [4-81]) du risque de récursive à 2 ans a été observée pour le groupe « stimulation »			
Événements indésirables	Un patient est décédé d'un cancer			
	Cinq patients ont eu des complications liées à la procédure d'implantation du stimulateur cardiaque :			
Commentaires	· déplacement de la sonde ventriculaire droite chez 2 patients			
	· déplacement de la sonde auriculaire droite chez 2 patients			
	· thrombose de la veine sous-clavière chez 1 patient			
	Aucun patient n'a eu d'effets graves indésirables à la suite de la récursive de syncope			
	Méthode de randomisation renseignée, centralisée et par bloc			
	Les patients et les médecins réalisant les visites de suivi étaient en aveugle, seuls les médecins implantateurs n'étaient pas en aveugle			
	L'analyse du critère principal a été faite en intention de traiter			
	3 patients ont été perdus de vu parmi les 12 patients ayant refusé la randomisation			
	Aucun n'a été perdu de vu parmi les patients randomisés			
	Pas d'indication sur le type de moniteur ECG implanté			
Comparaison de groupes sur effectifs faibles				
Étude financée par Medtronic				