

Avis de la Commission

21 janvier 2004

Dispositif : **ENPULSE DR**, stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie (DDDR)

Modèles :

	E2DR01	E2DR03	E2DR06	E2DR21 pédiatrique	E2DR31	E2DR33
Hauteur (mm)	44,7	46,7	50,3	44,7	45,4	47,4
Longueur (mm)	47,9	47,9	47,9	42,9	52,3	52,3
Epaisseur (mm)	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Poids (g)	27,1	28,1	28,5	23,6	31,3	31,5
Volume (cm ³)	12,1	13	14,2	11,1	13,1	13,9

Conditionnement : le conditionnement interne comporte :
le stimulateur à implanter
une clé dynamométrique

Fabricant : **Medtronic Inc.**

Demandeur : **Medtronic France S.A.S.**

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale
--

Secrétariat de la Commission : AFSSaPS – Unité des Dispositifs Médicaux

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

Dispositif médical implantable actif (DMIA), notification par TÜV Product Service GMBH (0123).

■ Fonctions assurées

Le fonctionnement d'un stimulateur est décrit de manière globale par un code international.

La première lettre correspond au site de stimulation, la seconde au site de détection :

- S : simple chambre
- A : atrial
- V : ventriculaire
- D : les deux chambres
- Ø : aucun

La troisième lettre correspond à la réponse à la détection :

- I : inhibé
- T : déclenché
- D : les deux simultanément
- Ø : aucun

La lettre R en quatrième position désigne la possibilité de programmer un asservissement de la fréquence.

ENPULSE DR est un stimulateur multiprogrammable de type DDDR.

Le mode DDD correspond à une stimulation atriale et ventriculaire, une détection atriale et ventriculaire, une inhibition par les événements atriaux et ventriculaires.

■ Applications

Dans le cadre des indications générales reconnues par les sociétés savantes, les stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDDR sont pris en charge dans les situations suivantes :

- Bloc auriculo-ventriculaire du 2nd ou du 3^{ième} degré nécessitant une stimulation ventriculaire permanente ou intermittente (si la conduction auriculo-ventriculaire est préservée) :
 - chez le patient ayant une insuffisance chronotrope, lorsque le maintien d'une activité physique est possible,
 - et si l'oreillette est stimulable de façon prédominante,
- Dysfonction du nœud sinusal avec insuffisance chronotrope associée soit à des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire, soit à une maladie rythmique atriale.

La fibrillation auriculaire chronique et permanente n'est pas une indication de la stimulation double chambre DDD(R).

■ Modalités d'utilisation

Les stimulateurs sont implantés sous anesthésie locale dans la région pectorale abordée par une simple incision ; ils sont reliés à une ou deux sondes endocavitaires dont les extrémités sont placées au niveau des cavités cardiaques.

Le stimulateur ENPULSE DR doit être utilisé avec un programmeur Medtronic approprié (par exemple le programmeur Carelink 2090).

La compatibilité avec les sondes du stimulateur ENPULSE DR est fonction du modèle considéré, comme l'indique le tableau ci dessous.

■ Durée de vie du dispositif

La longévité du stimulateur ENPULSE DR est estimée dans les conditions suivantes : 2,5 V – 0,5 ms – 70 min⁻¹ – 100% stimulation DDDR – 500 Ω $\pm$ 1% (jusqu'à l'indication de remplacement).

Elle est fonction du modèle considéré, comme l'indique le tableau ci dessous.

Modèle	Compatibilité aux sondes	Longévité calculée (années)
E2DR01	3.2 mm IS1	6,8
E2DR03	3.2 mm LP	6,8
E2DR06	5/6 mm UNI	6,8
E2DR21 pédiatrique	3.2 mm IS1	4,8
E2DR31	3.2 mm IS1	8,1
E2DR33	3.2 mm LP	8,1

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

Il faut distinguer les dysfonctions sinusales et les blocs auriculo-ventriculaires (BAV).

La dysfonction sinusale peut voir apparaître au cours du temps une fibrillation auriculaire, avec les complications thrombo-emboliques associées et évoluer vers une insuffisance cardiaque.

Dans les blocs auriculo-ventriculaires, les symptômes sont fréquents. Ils sont en relation avec la bradycardie ou l'arythmie ventriculaire (étourdissements, syncopes, absences). Le pronostic vital peut être compromis.

La dysfonction sinusale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

Certains blocs auriculo-ventriculaires peuvent engager le pronostic vital.

2 Rapport performances/risques

Performances

Selon un rapport de l'ANAES¹, «les indications de pose de stimulateur cardiaque ne reposent pas sur des études à fort niveau de preuve. Des études randomisées sont en cours. Cependant, l'historique de la stimulation cardiaque et l'observation clinique rendent la réalisation de telles études non éthiques dans les blocs auriculo-ventriculaires».

«Les patients doivent être pris en charge sur le plan clinique, malgré les incertitudes issues de cette analyse de la littérature, selon l'expérience clinique accumulée au cours des décennies précédentes».

La subdivision en trois classes et trois niveaux de preuves selon les définitions américaines a été adoptée². Selon les cas, les indications sont de classe I, IIa ou IIb ; et les niveaux de preuves B ou C.

Niveaux de preuves
<i>A : fondé sur des données provenant de plusieurs études randomisées comprenant un grand nombre de patients</i>
<i>B : fondé sur des données provenant d'un nombre limité d'études randomisées comprenant un faible nombre de patients ou de bons travaux non randomisés ou de registres d'observations</i>
<i>C : fondé sur un consensus des experts consultés</i>
Classes (grades de recommandations)
<i>Classe I : situations dans lesquelles il y a une preuve et/ou un accord général pour dire que le traitement est bénéfique, utile et efficace</i>
<i>Classe II : situations dans lesquelles il y a des éléments contradictoires et/ou des divergences d'opinion sur l'utilité et l'efficacité du traitement :</i>
<i>- II a : le poids des preuves est plutôt en faveur de la technique</i>
<i>- II b : le poids des preuves est insuffisant pour avoir une opinion.</i>
<i>Classe III : situations dans lesquelles il y a une preuve et/ou un accord général pour dire que le traitement n'est ni utile ni efficace ou éventuellement nuisible</i>

¹ ANAES, évaluation clinique et économique des stimulateurs cardiaques, mai 1999

² Gregoratos G et al. J Am Coll Cardiol 1998 ; 31 : 1175-1209

Risques

Les risques présentés ci-après sont communs à l'ensemble des stimulateurs cardiaques. Aucun n'est spécifique au stimulateur ENPULSE DR.

Ainsi, l'implantation d'un stimulateur cardiaque peut entraîner des complications¹ :

- ♦ liées à l'acte médico-chirurgical (implantation)
 - déplacement des sondes : 1,1 à 6 %, souvent précoce, nécessite une réintervention
 - hémorragies et hématomes : 0,5 à 1,5 %
 - perforation du cœur, de la plèvre, des poumons, hémothorax : 0,35 à 1,7 %
 - infections : 0,23 à 4 %
 - locales
 - générales, parfois tardives, de pronostic sévère (mortalité > 30 %)
 - thromboses veineuses symptomatiques ou non
- ♦ électrophysiologiques précoces ou tardives
 - syndrome du pacemaker : 0,2 à 26 %
 - reversion des stimulateurs cardiaques (en dehors du syndrome du pacemaker)
 - fibrillation auriculaire et thromboembolie
- ♦ liées à la fiabilité et à la sécurité des stimulateurs cardiaques
 - interférences électromagnétiques
 - autres : sur/sous-détection, batterie hors service prématurément, ...

L'analyse des données¹ montre que :

les risques liés à l'utilisation des stimulateurs cardiaques dépendent de nombreux facteurs dont l'expérience du centre qui semble être le facteur le plus lié au taux de réintervention. La détection d'une complication relève à la fois des méthodes de diagnostic et du rythme de suivi.

Ces données sont en faveur d'un encadrement de l'utilisation des stimulateurs cardiaques.

Les interférences électromagnétiques créées par certains appareils contre-indiquent leur utilisation chez les patients porteurs de stimulateur cardiaque ou nécessitent des précautions particulières. Il s'agit des IRM, de la cobalthérapie, du bistouri électrique, de la lithotritie extracorporelle, de la défibrillation transthoracique. En milieu industriel, chaque cas doit être étudié. En revanche, les risques dans la vie courante sont négligeables.

Les interférences électromagnétiques potentielles avec de nombreux appareils dans l'environnement domestique et hospitalier ainsi que la conduite à tenir doivent être connues des médecins et des patients.

Au total, le rapport performances/risques des stimulateurs en général est favorable à leur utilisation.

3 Exposé des alternatives thérapeutiques

Le rapport ANAES¹ et l'analyse de la littérature montrent qu'il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique dans les blocs auriculo-ventriculaires, et dans la dysfonction du nœud sinusal.

Il n'y a pas d'alternative à l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

4 Intérêt pour la santé publique

Dans les conditions d'indication, compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection, les stimulateurs cardiaques présentent un intérêt en terme de santé publique.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par les stimulateurs cardiaques implantables est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

Néanmoins, la Commission conditionne leur service rendu à des spécifications techniques minimales et à des conditions de prescription et d'utilisation.

III – Eléments conditionnant le service rendu

■ Indications

Celles retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDDR (ligne 3489875).

■ Spécifications techniques minimales

Celles retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDDR (ligne 3489875).

Le stimulateur ENPULSE répond à toutes ces spécifications techniques minimales.

■ Modalités d'inscription et d'utilisation

Celles retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDDR (ligne 3489875).

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour un service rendu suffisant du stimulateur cardiaque implantable ENPULSE DR.

IV – Amélioration du Service Rendu

Comparaison aux spécifications techniques minimales décrites par la ligne générique des stimulateurs double chambre de type DDDR (ligne 3489875)

ENPULSE DR est un stimulateur correspondant en tous points aux spécifications techniques minimales requises pour cette gamme de produit. Néanmoins, il présente en plus des fonctions thérapeutiques et diagnostiques supplémentaires :

Une détection automatique des polarités des sondes à l'implantation.

Un dispositif de télé-assistance mis à disposition permettant d'optimiser la programmation du stimulateur et d'exploiter au mieux l'ensemble des spécificités techniques disponibles.

Une commutation automatique de mode : cette fonction permet de préserver la stimulation synchronisée auriculo-ventriculaire.

Les avantages de la commutation de mode sont les suivants³ : les patients présentant des tachycardies atriales paroxystiques peuvent devenir très symptomatiques à cause de la détection de l'arythmie, qui est responsable de stimulations ventriculaires rapides. Si un mode de non détection atriale permanent est programmé, ces patients ne ressentiront pas de rythme rapide, mais il n'y aura pas de synchronisme auriculo-ventriculaire pendant les périodes de rythme sinusal. La commutation de mode permet à ces patients de bénéficier d'une stimulation physiologique pendant les périodes d'activité atriale normale, et d'être asymptomatiques lors des tachycardies atriales (commutation du stimulateur).

En revanche, la sensibilité doit être assez haute pour assurer la détection des arythmies atriales. Les tachycardies sinusales peuvent entraîner des commutations inappropriées. Les critères doivent donc être assez rigoureux pour éviter cela. Ils doivent également éviter qu'il y ait trop de commutations, ce qui peut être désagréable pour le patient. Cependant si les critères sont trop sévères, le patient pourra éprouver des rythmes ventriculaires rapides prolongés avant que la commutation ne se produise. Il faut donc faire un compromis dans la programmation.

Dans le cas du stimulateur ENPULSE DR, la commutation de mode DDD en DDI est réalisée sur un mode particulièrement rapide grâce à un algorithme spécifique. Deux études sont en faveur de cette commutation rapide mieux tolérée par le patient : à partir d'un modèle de fibrillation auriculaire *Wood et al* ont démontré la rapidité de la commutation effectuée par le KAPPA 700 DR (appareil antérieur du même fabricant)⁴. Ceci serait préféré par les patients comme l'a montré Marshall⁵ à partir d'une étude de qualité de vie chez 18 sujets présentant une fibrillation atriale paroxystique.

Un algorithme anti-TRE (tachycardies par ré-entrée électronique)

Une période réfractaire auriculaire post-ventriculaire (PVARP) automatique. Cette fonction a pour objectif d'empêcher le canal atrial de détecter une dépolarisation atriale rétrograde et d'initier une tachycardie potentielle par réentrée électronique

³ Sutton R. et al.. Am J Cardiol 1999 ; 83 : 202D-210D.

⁴ Wood MA. Et al. PACE 2000 ; 23(I) : 1473-1478.

⁵ Marshall HJ Et al. Heart 1998 ; 79(6) : 543-537.

La réponse à la chute de fréquence sinusale permet d'utiliser cet appareil dans le cadre des patients qui souffrent d'hypersensibilité sino-carotidienne avec réponse vaso-dépressive (chute de tension). Selon une étude, cette réponse permet de réduire le nombre de syncopes d'environ 21% par rapport à une prise en charge par 100 mg d'aténolol par jour⁶.

Une fréquence maximale synchrone programmable jusqu'à 210 cpm autorisant un usage pédiatrique plus adapté.

Une préférence sinusale

Une stimulation rapide post-commutation (PMOP) destinée à éviter le re-démarrage précoce des fibrillations auriculaires après un épisode, et à réduire leur occurrence.

Une stabilisation du rythme ventriculaire dont l'objectif est de limiter les symptômes pendant les épisodes de fibrillation auriculaire. Une étude des répercussions de cette fonction en terme de qualité de vie permettrait de confirmer son intérêt.

48 secondes d'électrogrammes endocavitaires enregistrables sur 2 canaux, au choix du médecin, en fonction de l'évolution de la fréquence cardiaque. Un activateur patient (Remote assistant) est également disponible et permet au malade de déclencher lui même l'enregistrement d'un ECG endocavitaire de 16 secondes.

Un autoseuil auriculaire et ventriculaire : un test de seuil est réalisé par l'appareil de façon périodique. En fonction du résultat, la tension de stimulation est reprogrammée de façon à économiser l'énergie tout en gardant une marge de sécurité pour prévenir une élévation de seuil.

Cette fonction évite les pertes de stimulation et permet dans certaines situations un gain de longévité (pouvant aller jusqu'à 20 mois en moyenne), comme a pu le décrire une étude menée pendant 24 mois sur 108 patients implantés avec ce type de stimulateur⁷.

La détermination du seuil auriculaire repose sur deux principes différents : soit la conduction auriculo-ventriculaire lorsque celle-ci est conservée, soit le décalage de l'onde P suivante lorsque la conduction auriculo-ventriculaire n'est pas utilisable. Une étude de faisabilité non publiée a validé cette fonction automatique par comparaison à une adaptation manuelle du seuil.

Une autosensibilité auriculaire et ventriculaire qui permet d'adapter automatiquement la valeur de la sensibilité à l'amplitude des signaux détectés. Ainsi, une marge de sécurité est conservée en toute circonstance, et si des signaux sont amples, la sensibilité programmée évitera la détection de bruit. Cette fonction est intéressante selon les experts car la programmation manuelle d'un seuil de sensibilité fixe est difficile car elle doit s'adapter à la fois à des signaux amples, mais aussi plus faibles (lors d'exercices ou d'arythmies auriculaires).

Une hystérésis du délai auriculo-ventriculaire permettant une meilleure expression de l'activité ventriculaire spontanée ce qui permet d'économiser une stimulation ventriculaire droite inutile et d'éviter une désynchronisation des deux ventricules qui aurait un effet délétère sur le plan hémodynamique⁸, et augmenterait le risque de fibrillation atriale⁹.

⁶ Ammirati Et al. Circulation 2001 ; 104 : 52-57.

⁷ Bondke et al. Eur Heart J 2001 ; sept : 445 (abstract).

⁸ Tse HF et al. JACC 1997 ; 29(4) : 744-749

⁹ Sweeney M et al. Circulation 2003 ; 107 : 2932-2937

Comparaison aux stimulateurs double chambre de type DDDR inscrits sous nom de marque :

Le comparateur retenu par la Commission est le stimulateur KAPPA 900 DR.

- Le stimulateur ENPULSE DR possède une détermination automatique du seuil auriculaire en plus de l'autoseuil ventriculaire déjà disponible sur le stimulateur KAPPA 900 DR. Le principe de cette fonction est intéressant selon les experts, cependant son intérêt clinique n'est pas démontré.

- La fonction d'hystérésis du délai auriculo-ventriculaire, déjà disponible sur les appareils KAPPA 900 et 700 DR, est améliorée sur ENPULSE : cette fonction y assure une adaptation continue des délais AV avec une possibilité d'augmentation de 250 ms (valeur nominale programmée 170 ms), versus 110 ms sur les KAPPA, ce qui devrait permettre une meilleure efficacité.

Aucune étude comparative n'est présentée dans le dossier. Cependant, dans une étude interne non publiée le pourcentage moyen de détection ventriculaire est de 73,2% avec ENPULSE DR chez des patients présentant une conduction auriculo-ventriculaire intacte ; et de 37% avec KAPPA 700 DR. Ces données demandent à être confirmées.

- Les autres fonctions du stimulateur ENPULSE sont disponibles sur le KAPPA 900 DR.

Au total, dans les indications retenues, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) du stimulateur ENPULSE DR par rapport au KAPPA 900 DR.

V – Conditions du renouvellement

Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'études confirmant la portée clinique des caractéristiques techniques du ENPULSE DR, ainsi que des données actualisées du suivi des dispositifs implantés confirmant le rapport performances/risques favorable.

VI – Population cible

D'après les données 2001 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Implantation (PMSI), le nombre total d'implantations de stimulateurs cardiaques est de 54 526 par an, dont la moitié dans le secteur privé (chiffres obtenus à partir des actes classants stimulation cardiaque définitive et changement de stimulateur).

Acte	Ensemble des établissements	Part du secteur privé
Stimulation cardiaque définitive	41 826	48 %
Changement de stimulateur	12 700	58 %
TOTAL	54 526	49 %

D'après les statistiques communiquées par les fabricants proposant des stimulateurs en France, les ventes de stimulateurs atteignaient un total de 54 508 en 2002¹⁰, si l'on exclut les boîtiers spécifiques pour stimulation biventriculaire. L'utilisation de boîtiers DDDR utilisés avec un adaptateur en Y porte à environ 1 850 le nombre d'implantations pour stimulation biventriculaire.

Type de stimulateur	2002
SSI	6,8 % soit 3 685
SSIR	21,7 % soit 11 841
VDD(R)	5,6 % soit 3 081
DDD	8,9 % soit 4 884
DDDR	56,9 % soit 31 017
TOTAL	100 % soit 54 508

Enfin, d'après les données du fichier français 2002 du Collège Français de Stimulation Cardiaque¹¹, le nombre d'implantations définitives réalisées par an en primo-implantation est de 26 065, représentant 77 % des dossiers enregistrés.

¹⁰ Dodinot B. Stimucœur 2003 ; 31(2) : 126-140

¹¹ Salvador-Mazenq M. Stimucœur 2003 ; 31 (3) : 200-204

Les proportions des différents types de stimulateurs implantés en primo- et ré-implantation sont les suivantes :

Type de stimulateur	Primo-implantations	Ré-implantations	Ensemble
SSI	7 %	7 %	6,9 % soit 2 369
SSIR	18 %	28 %	20,3 % soit 6 872
VDD(R)	6 %	4 %	5,6 % soit 1 875
DDD	11 %	10 %	10,8 % soit 3 646
DDDR	58 %	51 %	56,4 % soit 19 088
TOTAL	26 065	7 785	33 850

Les données du PMSI et les statistiques des fabricants sont cohérentes.

Les chiffres rapportés par le fichier français, en nombre d'implantations, sont certainement inférieurs à la réalité puisque basés sur une participation volontaire des centres.

En revanche, les proportions relatives des différents types de stimulateurs sont cohérentes avec celles des fabricants.

Au total, la population cible retenue pour le stimulateur ENPULSE DR est comprise entre 19 088 et 31 017 implantations par an.

Il est à noter une augmentation prévisible dans les années à venir, liée au vieillissement normal de la population et au pic démographique d'après guerre.

**RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION
DES PRODUITS ET PRESTATIONS**

NOM :	ENPULSE DR stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie de type DDDR
SR :	Suffisant
Éléments conditionnant le SR	
Indications	Celles de la ligne générique 3489875
Conditions de prescription et d'utilisation	
Spécifications techniques	
ASR :	Absence d'amélioration du service rendu (ASR V) du stimulateur ENPULSE DR par rapport au KAPPA 900 DR.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'études confirmant la portée clinique des caractéristiques techniques du ENPULSE DR, ainsi que des données actualisées du suivi des dispositifs implantés confirmant le rapport performances/risques favorable.
Population cible :	La population cible est comprise entre 19 088 et 31 017 implantations de stimulateurs DDDR par an (dont la moitié dans le secteur privé).