

Avis de la Commission

08 octobre 2003

Dispositif : REVEAL PLUS[®] 9526, Moniteur ECG implantable.

Conditionnement : Le système REVEAL PLUS 9526 comporte :

- Un dispositif implantable
- Un activateur patient

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 et de la prestation

▪ Marquage CE

Classe III, notification par TÜV Product Service GMBH (0123).

▪ Description

Le système REVEAL PLUS 9526 consiste en un moniteur électrocardiographique implantable (dispositif comprenant deux électrodes) associé à un boîtier téléométrique portatif destiné au patient (activateur)

▪ Fonctions assurées

Le système REVEAL PLUS 9526 est un cardio-fréquence-mètre conçu pour déclencher, selon la programmation établie, un enregistrement électrocardiographique du patient et ainsi diagnostiquer l'étiologie des syncopes récurrentes inexplicées.

▪ Applications

La demande d'inscription concerne le diagnostic étiologique de syncopes chez des patients présentant des syncopes récidivantes inexplicées.

▪ Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit une implantation sous anesthésie locale en salle de cathétérisme ou au bloc opératoire.

▪ Durée de vie du dispositif

La longévité du REVEAL PLUS 9526 est estimée à 14 mois avec une durée maximale de mémorisation de l'ECG de 42 minutes.

II – Service rendu

1. Caractère de gravité

La syncope est communément définie comme une perte de la conscience et du tonus postural à la fois soudaine et temporaire s'accompagnant d'un rétablissement spontané rapide et complet.

La syncope est un problème médical fréquent responsable de 1% des hospitalisations¹. Le diagnostic étiologique est difficile et rend la pratique de nombreux examens complémentaires nécessaire. La gravité de la pathologie tient au risque de récurrence qui peut être associée à une mort subite. Dans 20 à 30 % des récurrences, la syncope est d'origine rythmique, d'allure brutale et s'accompagne de traumatismes².

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

2. Rapport performances/risques

Quatre études concernant le système REVEAL PLUS 9526 sont exposées dans le dossier. Elles traitent des performances et des risques liés au système.

Performances

Etude de Krahn³ (niveau de preuve 5)⁴:

- **Objectif(s)** : évaluation de l'intérêt diagnostique du moniteur ECG REVEAL.
- **Matériels et méthodes** :
 - Suivi prospectif
 - 24 patients inclus (âge moyen = 59±18 ans) ayant subi une moyenne de 7,2±5,4 épisodes syncopaux au cours des 12 derniers mois.
 - Critères d'inclusion: patients souffrant de syncopes récurrentes inexpliquées après prise en charge conventionnelle (ECG de repos, échocardiographie, test d'inclinaison, exploration électrophysiologique).
 - Critères d'évaluation: Diagnostic de l'étiologie de la syncope.
- **Résultats** :
 - Suivi moyen : 5,1±4,8 mois

¹ Blanc JJ et Al. Eur Heart J. 2002; 23 :815-20.

² Brignole M et Al Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur Heart J. 2001;22 :1256-306.

³ Krahn AD et Al. Am J Cardiol. 1998 ; 82 : 117-9

⁴ Niveau de preuve scientifique de la littérature

Niveau de preuve scientifique de la littérature
<u>Niveau 1</u> - Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) - Méta-analyse
<u>Niveau 2</u> - Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)
<u>Niveau 3</u> - Essais comparatifs contemporains non randomisés - Etudes de cohorte
<u>Niveau 4</u> - Essais comparatifs avec série historique
<u>Niveau 5</u> - Série de cas

- Récidive syncopale pour 21 patients
- Enregistrement per-critique d'un ECG chez ces 21 patients.

Le moniteur ECG implantable a permis de diagnostiquer l'étiologie de la syncope dans chaque situation où un enregistrement a pu être réalisé.

Etude de Seidl⁵ (niveau 3)⁴:

- **Objectif(s)** : évaluer la faisabilité du suivi de patients à l'aide du moniteur ECG implantable REVEAL
- **Matériels et méthodes** :
 - Etude multicentrique (13 centres) ouverte.
 - 133 patients inclus (age moyen = 56 ans)
 - Critères d'inclusion : syncopes récurrentes inexplicées après prise en charge conventionnelle (ECG de repos, échocardiographie, exploration électrophysiologique)
 - Critères d'évaluation : l'efficacité du dispositif est définie par la corrélation entre la survenue des symptômes de la syncope et l'enregistrement d'un rythme cardiaque pathologique.
- **Résultats** :
 - Suivi moyen : 10,8±4,3 mois
 - Récidive syncopale pour 83 patients :

Etiologie	N
▪ Absence d'activation du boîtier (pas de diagnostic)	11
▪ Cause non arythmique	40
▪ Dysfonction du pacemaker	1
▪ Bradycardie	21
▪ Tachycardie	8
▪ Extrasystoles ventriculaires	2

Rendement diagnostique de 87% (72 patients diagnostiqués sur 83)

Etude de Chettaoui⁶ (niveau 3)⁴:

- **Objectif(s)** : évaluer la faisabilité du suivi de patients à l'aide des moniteurs ECG REVEAL et REVEAL PLUS.
- **Matériels et méthodes** :
 - Etude monocentrique ouverte.
 - 32 patients inclus (age moyen = 55±22 ans).
 - Critères d'inclusion : syncopes récurrentes inexplicées (2 syncopes au moins ou 1 syncope avec des lipothymies ou des épisodes lipothymiques répétitifs invalidant) malgré une prise en charge conventionnelle (ECG de repos, holter ECG, échocardiographie, exploration électrophysiologique).
 - Critères de non inclusion : patients disposant d'une espérance de vie < 1 an, femmes enceintes ou à désir de grossesse, difficulté présumée d'utiliser le système.
 - Critères d'évaluation : l'efficacité du dispositif est définie par la corrélation entre la survenue des symptômes de la syncope et l'enregistrement d'un rythme cardiaque pathologique.

⁵ Seidl K et Al. Europace. 2000 ; 2 :256-62.

⁶ Chettaoui R et Al. Arch Mal Coeur Vaiss. 2002 ;95 :29-36.

▪ **Résultats :**

Caractéristiques des patients inclus	
Age	55±22 ans
Cardiopathie %	44
Sexe masculin %	75
Ancienneté des symptômes	35±56 mois
Motif d'inclusion %	
▪ Syncopes	65,6
▪ Syncope et lipothymies	12,5
▪ Lipothymies récidivantes	18,7

Après un suivi moyen de 10,2±2,5 mois, 15 patients ont eu des symptômes et 21 enregistrements ont été mémorisés :

Etiologie	N
▪ Absence d'activation du boîtier (pas de diagnostic)	6
▪ Rythme sinusal	10
▪ Fibrillation auriculaire	4
▪ Bradycardie	2
▪ Tachycardie	4
▪ Sous décalage ST	1

Le diagnostic a pu être établi chez ces 15 patients sur les 32 initialement implantés (47%).

Etude RAST⁷ (niveau 2)⁴ :

- **Objectif(s) :** comparer deux stratégies pour le diagnostic de syncopes récurrentes inexplicées.
- **Matériels et méthodes :**
 - Etude monocentrique prospective randomisée en cross-over.
 - 60 patients ont été randomisés en deux groupes de 30 patients.
 - Stratégie conventionnelle : Enregistrement ECG en boucle de 2 à 4 semaines puis test d'inclinaison et exploration électrophysiologique.
 - Surveillance ECG avec le moniteur ECG implantable.
 - Critères d'inclusion : plusieurs syncopes récurrentes inexplicées ou 1 syncope avec traumatisme réclamant une investigation cardiovasculaire. Avant l'inclusion chaque patient a bénéficié d'une évaluation diagnostique associant : Pression artérielle, ECG de repos, holter ECG, échocardiographie.
 - Critères de non inclusion : FEVG < 35%, patients disposant d'une espérance de vie < 1 an, difficulté présumée à utiliser le système.
 - Critères d'évaluation :

Test	Critère de positivité
Test d'inclinaison	Syncope + chute tensionnelle > 30 mmHg avec ou sans chute de fréquence cardiaque
Exploration électrophysiologique	- Induction d'une tachycardie ventriculaire > 30 secondes ou réclamant une intervention urgente - Induction d'une tachycardie supra-ventriculaire soutenue - Un temps de récupération du noeud sinusal > 550 ms - Un intervalle HV > 75 ms
Surveillance ECG continue	Obtention d'une corrélation rythme-symptôme pendant un épisode de syncope similaire aux symptômes ressentis avant inclusion.

⁷ Krahn AD et Al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. Circulation. 2001;104 :46-51.

- Le cross-over est proposé vers l'autre stratégie en l'absence de diagnostic par la stratégie jusqu'alors utilisée.

▪ **Résultats :**

Description des patients à l'inclusion	Stratégie conventionnelle	Monitoring ECG (REVEAL)
N	30	30
Age moyen	64±14 ans	68±14 ans
Cardiopathie %	33	43
Sexe masculin %	47	63
FEVG %	55±6	55±8
Nombre d'épisodes de syncope...		
▪ Au cours de l'année écoulée	2,8±2,7	2,3±1,3
▪ Depuis le début de la maladie	5,8±6,6	4,1±3,3
Ancienneté des symptômes	8,7 ans	6,6 ans

Diagnostiques réalisés :	Stratégie conventionnelle	Monitoring ECG (REVEAL)	p
<u>Randomisation initiale :</u>	30	30	
- Patients diagnostiqués	6	14	0,012
- Patients non diagnostiqués	24	13	
- Patients encore suivi		3	
<u>Cross-over :</u>	6	21	
- Patients diagnostiqués	1	8	0,069
- Patients non diagnostiqués	5	5	
- Patients encore suivi		8	
Total des Patients diagnostiqués	7	22	0,0014
Rendement diagnostique global	19 %	43 %	

l'utilisation du système moniteur ECG implantable REVEAL est plus efficace pour déterminer l'étiologie de la syncope que la stratégie conventionnelle.

Risques

Les données spécifiques concernant les risques liés à l'utilisation du système REVEAL PLUS sont issues des études cliniques précédemment citées ainsi que du recueil des notifications de matériovigilance.

La procédure d'implantation est simple et peu invasive (l'appareil est placé en sous-cutané lors d'une anesthésie locale). Les risques sont ceux encourus lors de la pose de tout dispositif :

- Rejet (réaction tissulaire locale)
- Infection
- Migration de l'appareil
- Erosion à travers la peau

Le tableau suivant récapitule les événements indésirables répertoriés lors des études cliniques :

Etudes	Patients implantés	Nombre d'effets indésirables	Nature	Taux de complications
<i>Krahn AD et Al. Am J Cardiol. 1998 ; 82 : 117-9.</i>	24	-	-	-
<i>Seidl K et Al Europace. 2000 ; 2 :256-62.</i>	133	3	Infections locales	
		4	Migration du dispositif	6 %
		1	Migration + douleur	
<i>Chettaoui R et Al. Arch Mal Coeur Vaiss. 2002 ;95 :29-36.</i>	32	1	Irritation de la peau	3 %
<i>Krahn AD et Al. Circulation. 2001;104 :46-51</i>	51	-	-	-
Données d'évaluation Medtronic	40	2	Infection locale	
		1	Migration du dispositif	
		1	douleur au site d'implantation	10 %
TOTAL	280	13		4,6 %

Au total, le rapport performances/risques du système REVEAL PLUS 9526 est favorable à son utilisation.

3. Exposé des alternatives diagnostiques

Le diagnostic de l'étiologie d'une syncope récurrente inexpliquée est difficile et implique le recours à de nombreux examens complémentaires visant à dépister une éventuelle anomalie cardiaque : électrocardiogramme à 12 dérivations, échocardiographie, massage du sinus carotidien, test d'inclinaison, explorations électrophysiologiques ou monitoring électrocardiographique.

Les recommandations européennes en matière de diagnostic étiologique des syncopes récurrentes inexpliquées² préconisent les moniteurs ECG externes ou implantables dans les situations où la probabilité de cause rythmique à la syncope est forte a priori, après avoir procédé à une exploration complète des autres étiologies possibles de la syncope à l'aide de l'ensemble des tests disponibles.

Il n'existe pas d'alternative à l'implantation d'un moniteur ECG lorsqu'une origine rythmique de la syncope est fortement présumée et que l'ensemble des examens disponibles n'a pas permis d'en déterminer l'étiologie.

4. Intérêt pour la santé publique

Le diagnostic de l'étiologie des syncopes récurrentes inexpliquées présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité de cette pathologie.

En conclusion :

Dans les conditions d'indication, compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par le système de moniteur ECG REVEAL PLUS 9526 est suffisant.

III – Éléments conditionnant le service rendu

■ Indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission estime l'inscription fondée.

La Commission estime l'inscription de REVEAL PLUS 9526 fondée dans l'indication suivante : Diagnostic de l'étiologie des syncopes récurrentes inexplicables après utilisation sans succès des méthodes diagnostiques usuelles (électrocardiogramme à 12 dérivations, échocardiographie, massage du sinus carotidien, test d'inclinaison, explorations électrophysiologiques et monitoring électrocardiographique externe) lorsque la probabilité d'une cause rythmique à la syncope est forte a priori.

■ Spécifications techniques minimales

Sans objet.

■ Modalités de prescription et d'utilisation

L'implantation du REVEAL PLUS 9526 doit être réalisée sous anesthésie locale en salle de cathétérisme ou au bloc opératoire.

IV – Amélioration du service rendu

Dans les conditions du service rendu retenues, et en l'absence d'alternative thérapeutique, la Commission s'est prononcée pour une amélioration du service rendu modérée (III) de REVEAL PLUS par rapport à la stratégie diagnostique conventionnelle préconisée dans les recommandations européennes en vigueur².

V – Conditions du renouvellement

Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'une étude évaluant l'intérêt du système REVEAL PLUS 9526 dans le diagnostic de l'étiologie des syncopes récurrentes inexplicables chez le sujet âgé de plus de 70 ans ainsi que des données actualisées du suivi des dispositifs implantés confirmant le rapport performances/risques favorable.

VI – Population cible

La syncope représente 0,9 à 1,2 % des admissions aux urgences des hôpitaux (11 273 000 admissions aux urgences selon la DREES) soit de 101 000 à 135 000 admissions par an^{8,9}.

60% des admissions pour syncopes aux urgences conduisent à une hospitalisation⁸ et 16 % des patients sortent d'hospitalisation sans diagnostic étiologique¹: ceci correspond à 9 700 à 13 000 patients.

Pour Sarasin et Al. la syncope inexpliquée récidive à 18 mois chez des patients suivis après hospitalisation dans 15 % des cas¹⁰.

La population cible est donc de l'ordre de 1 500 à 2 000 patients par an.

⁸ Savage DD et Al. Stroke. 1985 Jul-Aug;16(4):626-9.

⁹ The OESIL 2 study. Eur Heart J. 2000 Jun;21(11):935-40.

¹⁰ Sarasin FP et Al. Am J Med. 2001 Aug 15;111(3):177-84.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D’EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM :	REVEAL PLUS [®] , moniteur ECG implantable.
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications :	Diagnostic de l'étiologie des syncopes récurrentes inexplicables après utilisation sans succès des méthodes diagnostiques usuelles (électrocardiogramme à 12 dérivations, échocardiographie, massage du sinus carotidien, test d'inclinaison, explorations électrophysiologiques et monitoring électrocardiographique externe) lorsque la probabilité d'une cause rythmique à la syncope est forte a priori.
Conditions de prescription et d'utilisation :	L'implantation du REVEAL PLUS 9526 doit être réalisée sous anesthésie locale en salle de cathétérisme ou au bloc opératoire.
ASR :	<i>Amélioration du service rendu modérée (III) par rapport à la stratégie diagnostique conventionnelle préconisée dans les recommandations européenne en vigueur.</i>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'une étude évaluant l'intérêt du système REVEAL PLUS 9526 dans le diagnostic de l'étiologie des syncopes récurrentes inexplicables chez le sujet âgé de plus de 70 ans ainsi que des données actualisées du suivi des dispositifs implantés confirmant le rapport performances/risques favorable.
Population cible :	1 500 à 2 000 patients par an en France