

Avis de la Commission

17 décembre 2003

Dispositif : SYMPHONY D 2450, stimulateur cardiaque implantable double chambre (DDD)

Conditionnement : le conditionnement comporte :

- le stimulateur à implanter
- un tournevis débrayable

Fabricant et demandeur: ELA Médical

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 le GMED (0459).

■ 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.

SYMPHONY D 2450 est un stimulateur multiprogrammable de type DDD.

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 DDD sont pris en charge dans les situations suivantes :

Bloc auriculo-ventriculaire du 2nd ou du 3^{ème} degré nécessitant une stimulation ventriculaire permanente ou intermittente:

- lorsque la fonction sinusale est prédominante et normale et la détection atriale stable,
- et que la fonction chronotrope est normale à l'effort,
- et qu'une stimulation atriale est nécessaire aux fréquences basses (< 60 bpm).

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 SYMPHONY D 2450 doit être utilisé avec un programmeur ELA Medical approprié (par exemple programmeur Orchestra).

SYMPHONY D 2450 est compatible avec les sondes dont le connecteur est au standard 3.2 mm IS1.

■ Durée de vie du dispositif

La longévité du stimulateur SYMPHONY D 2450 est estimée à 9,2 ans dans les conditions suivantes : 2,5 V – 0,5 ms – 70 min⁻¹ – 100% stimulation DDD – 500 Ω $\pm$ 1% (jusqu'à l'indication de remplacement).

II – Service rendu

1. Caractère de gravité

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.

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
A : fondé sur des données provenant de plusieurs études randomisées comprenant un grand nombre de patients
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
C : fondé sur un consensus des experts consultés
Classes (grades de recommandations)
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
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 : - II a : le poids des preuves est plutôt en faveur de la technique - II b : le poids des preuves est insuffisant pour avoir une opinion.
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

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 SYMPHONY D 2450.

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 cobaltothérapie, 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 mentionnés 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 DDD (ligne 3405565)

■ Spécifications techniques minimales

Celles retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDD (ligne 3405565)

Le stimulateur SYMPHONY D 2450 répond à toutes les spécifications techniques minimales.

■ Modalités de prescription et d'utilisation

Celles retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDD (ligne 3405565)

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour un service rendu suffisant du stimulateur cardiaque implantable SYMPHONY D 2450.

IV – Amélioration du Service Rendu

Comparaison aux spécifications techniques minimales décrites par la ligne générique des stimulateurs double chambre de type DDD (ligne 3405565)

SYMPHONY D 2450 est un stimulateur correspondant en tous points aux caractéristiques nécessaires pour cette gamme de produit. Néanmoins, il présente en plus des fonctions thérapeutiques et diagnostiques supplémentaires :

Les principales spécifications techniques supplémentaires sont les suivantes :

- Une fonction de repli élaborée, basée sur un diagnostic statistique de l'arythmie qui permet de préserver la synchronisation auriculo-ventriculaire et de protéger les ventricules lors de la survenue d'arythmies auriculaires. Les patients présentant des troubles du rythme auriculaire paroxystiques doivent pouvoir bénéficier d'une stimulation auriculo-ventriculaire synchrone quand le rythme est sinusal ; mais lorsque le trouble du rythme se manifeste, la fonction de repli permet d'éviter une stimulation biventriculaire prolongée à fréquence élevée pendant toute la durée de l'arythmie.

Les 3 études cliniques^{3 4 5} effectuées sur cette fonction de repli avec des appareils DDD(R) antérieurs dans la gamme du fabricant ont montré que :

- le rythme ventriculaire est contrôlé dès le démarrage de l'arythmie auriculaire.
 - la sensibilité de la fonction de repli est de 100% même lorsque le défaut de détection de la FA atteint 55%.
 - la spécificité de la fonction de repli est de 100% sur les tachycardies sinusales.
- Un asservissement simple capteur (ventilation minute) : Ce capteur permet d'adapter la fréquence de stimulation lorsque l'algorithme de repli se déclenche lors d'une arythmie atriale.
- Un algorithme anti-TRE (tachycardies par ré-entrée électronique) dont l'efficacité a été confirmée par une étude prospective sur 62 patients⁶ présentée lors d'un congrès européen.
- Un délai auriculo-ventriculaire automatique, en fonction de la fréquence cardiaque, pour optimiser l'hémodynamique.
- Un hystérésis de fréquence.
- Un lissage de la fréquence cardiaque : cette fonction permet d'éviter la chute brutale du rythme à la fréquence de base programmée chez les patients présentant des phases de bradycardies paroxystiques.
- Deux modes de commutation automatique (DDD/CAM et AAI-safeR) visant à privilégier l'activité ventriculaire spontanée et préserver le synchronisme auriculo-ventriculaire.
Les avantages de la commutation de mode sont les suivants⁷ : 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,

³ Bonnet JL. et al., PACE 1996 ; 19(II) : 1724-1728

⁴ Gencel L. et al., PACE 1996 ; 19(II) : 1729-1733

⁵ Géroux L. et al., Herzschri Electrophys 1999 ; 10(1) : 15-21

⁶ Cazeau S. et al., European JCPE 1992 ; 2(2) : A25 (abstract)

⁷ Sutton R. et al., Am J Cardiol 1999 ; 83 : 202D-210D.

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.

La commutation de mode du SYMPHONY D 2450 active conjointement les algorithmes de repli, de protection anti-TRE (tachycardies par ré-entrée électronique), de lissage et d'hystérésis. Cette fonction permet en outre d'allonger la durée de vie du stimulateur.

- Des fonctions mémoires étendues avec le logiciel AIDA : ce système permet de simplifier la programmation et l'interprétation des données enregistrées. Une étude prospective⁸ sur 617 patients, contrôlée par des enregistrements Holter, a mis en évidence la prévalence des arythmies auriculaires chez les patients implantés d'un stimulateur : AIDA a diagnostiqué 50,6 % de patients avec arythmies auriculaires dont 104 (58%) étaient asymptomatiques (suivi à 1 mois analysé sur 354 patients).
- Une fonction auto-seuil ventriculaire qui effectue un test de seuil ventriculaire de façon périodique (toutes les 6 heures). En fonction du résultat, la tension de stimulation ventriculaire est reprogrammée de façon à économiser l'énergie tout en gardant une marge de sécurité pour prévenir une élévation de seuil.
L'intérêt par rapport à une programmation fixe de la tension de stimulation est d'éviter un compromis entre :
 - programmer une tension basse pour économiser l'énergie, mais avec le risque en cas d'élévation du seuil de ne plus capturer le ventricule
 - programmer une tension élevée pour plus de sécurité, mais en entraînant une surconsommation d'énergie par rapport aux besoins du patient.
- Une fonction auto-sensibilité auriculaire et ventriculaire qui permet d'adapter automatiquement la valeur de la sensibilité au tiers de 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).

L'efficacité de ces deux fonctions a été confirmée par deux études prospectives randomisées avec contrôle par enregistrement Holter externe^{9 10}.

Au total, dans les indications retenues, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une amélioration du service rendu mineure (ASR IV) du stimulateur SYMPHONY D 2450 par rapport aux spécifications techniques minimales décrites par la ligne générique des stimulateurs double chambre de type DDD (ligne 3405565)

⁸ Defaye P. et al., PACE 1998 ; 21(II) : 250-255

⁹ Defaye P. et al., Europace 2000 ; 1(supl) : D41 (abstract)

¹⁰ Ripart A. et al., Europace 2001 ; 2(supl) : A41 (abstract)

V – Conditions du renouvellement

Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'études confirmant la portée clinique des caractéristiques techniques du SYMPHONY D 2450, 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 (référence en commande) en 2002¹¹, 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 Cardiaque¹², le nombre d'implantations définitives réalisées par an en primo-implantation est de 26 065, représentant 77 % des dossiers enregistrés.

¹¹ Dodinot B. Stimucœur 2003 ; 31(2) : 126-140

¹² Salvador-Mazenc 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 SYMPHONY D 2450 est comprise entre 3 646 et 4 884 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 :	SYMPHONY D 2450 stimulateur cardiaque implantable double chambre de type DDD
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR :	
Indications :	Celles retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDD (ligne 3405565)
Spécifications techniques :	
Conditions de prescription et d’utilisation :	
ASR :	<i>Amélioration du service rendu mineure (ASR IV) par rapport aux spécifications techniques minimales décrites par la ligne générique des stimulateurs double chambre de type DDD (ligne 3405565)</i>
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 SYMPHONY D 2450, ainsi que des données actualisées du suivi des dispositifs implantés confirmant le rapport performances/risques favorable.
Population cible :	La population cible est comprise entre 3 646 et 4 884 implantations de stimulateurs DDD par an (dont la moitié dans le secteur privé).