

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 septembre 2015

CONCLUSIONS

PIPELINE, stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow diverter)

Demandeur : Medtronic

Fabricant : ev3 Inc

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. pages 2 et 3)

Indications retenues :	Prise en charge : - des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques - des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.)
Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du système d'embolisation PIPELINE dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus - l'intérêt de santé publique attendu du système d'embolisation PIPELINE compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens, pouvant engager le pronostic vital.
Comparateur(s) retenu(s) :	Abstention thérapeutique
Amélioration du SR :	Amélioration du service attendu mineure (ASA IV) du système d'embolisation PIPELINE par rapport à l'abstention thérapeutique.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Les données retenues sont : L'argumentaire de la demande de renouvellement d'inscription repose sur 10 études cliniques : - Le rapport d'étude du registre multicentrique ASPIRE, chez 191 patients avec un suivi moyen de $6,6 \pm 5,6$ mois ; - Cinq études rétrospectives monocentriques de Vedantam et al (49 patients avec un suivi moyen de 12,8 mois), de Saatci et al (191 patients avec un suivi jusqu'à 34 mois), de Jabbour et al (109 patients avec un suivi de 1 an), de Chalouhi et al (168 patients avec un suivi 7 – 9 mois) et de Lin et al (125 patients avec un suivi jusqu'à 10,4 mois), - L'étude rétrospective multicentrique d'o Kelly et al (97 patients avec un suivi de 1,25), - Le registre australien prospectif multicentrique décrit dans les publications de Mc Auliffe et al (54 patients avec un suivi de 6 mois), et de Phillips et al - L'étude prospective, monocentrique de Çinar et al (45 patients avec un suivi de 6 mois), - L'étude prospective, multicentrique de Yu et al (143 patients avec un suivi moyen de 17,6 mois), - Les données de matériovigilance
Éléments conditionnant le SA : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue, un neurochirurgien et un neurologue. Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié. Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants : - décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique, - décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie. L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007). L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie. Ce dispositif est réservé aux médecins formés aux techniques et aux interventions percutanées travaillant au sein d'établissements médicaux dotés d'un équipement radioscopique approprié. PIPELINE doit être utilisé exclusivement par des médecins ayant reçus une formation appropriée à son emploi.
Conditions de renouvellement :	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du système d'embolisation PIPELINE à la transmission des résultats d'une étude observationnelle prospective ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 6 mois.

	La CNEDiMTS recommande qu'un suivi de ces patients soit effectué à long terme (5 ans). Par ailleurs, la Commission souhaite que soit évalué en particulier : – les modalités de traitement de l'anévrisme intracrânien : médication pré per et post opératoire, type et nombre de stent de type flow diverter utilisé et les traitements associés (microspires, stents standards). – les taux de ruptures per, post opératoires.
Population cible :	100 à 300 patients

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement 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

PIPELINE (92 références)

Références	Diamètre (en mm)	Longueur (en mm)	Références	Diamètre (en mm)	Longueur (en mm)
FA-77250-10	2,5	10	FA-77375-10	3,75	10
FA-77250-12		12	FA-77375-12		12
FA-77250-14		14	FA-77375-14		14
FA-77250-16		16	FA-77375-16		16
FA-77250-18		18	FA-77375-18		18
FA-77250-20		20	FA-77375-20		20
FA-77275-10	2,75	10	FA-71375-25	4,00	25
FA-77275-12		12	FA-71375-30		30
FA-77275-14		14	FA-71375-35		35
FA-77275-16		16	FA-77400-10		10
FA-77275-18		18	FA-77400-12		12
FA-77275-20		20	FA-77400-14		14
FA-77300-10	3,00	10	FA-77400-16	4,25	16
FA-77300-12		12	FA-77400-18		18
FA-77300-14		14	FA-77400-20		20
FA-77300-16		16	FA-71400-25		25
FA-77300-18		18	FA-71400-30		30
FA-77300-20		20	FA-71400-35		35
FA-71300-25		25	FA-77425-10	10	
FA-71300-30		30	FA-77425-12	12	
FA-71300-35		35	FA-77425-16	16	
FA-77325-10		3,25	10	FA-77425-18	4,50
FA-77325-12	12		FA-77425-20	20	
FA-77325-14	14		FA-71425-25	25	
FA-77325-16	16		FA-71425-30	30	
FA-77325-18	18		FA-71425-35	35	
FA-77325-20	20		FA-77450-10	10	
FA-71325-25	25		FA-77450-12	12	
FA-71325-30	30		FA-77450-14	14	
FA-71325-35	35		FA-77450-16	16	
FA-77350-10	3,50		10	FA-77450-18	4,75
FA-77350-12		12	FA-77450-20	20	
FA-77350-14		14	FA-71450-25	25	
FA-77350-16		16	FA-71450-30	30	
FA-77350-18		18	FA-71450-35	35	
FA-77350-20		20	FA-77475-10	10	
FA-71350-25		25	FA-77475-12	12	
FA-71350-30		30	FA-77475-14	14	
FA-71350-35		35	FA-77475-16	16	
			FA-77475-18	5,00	18
			FA-77475-20		20
			FA-71475-25		25
			FA-71475-30		30
			FA-71475-35		35
			FA-77500-10		10
			FA-77500-12	12	
			FA-77500-14	14	
			FA-77500-16	16	
			FA-77500-18	18	
			FA-77500-20	20	
			FA-71500-25	25	
			FA-71500-30	30	
			FA-71500-35	35	

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Prise en charge :

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrysmal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques
- des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrysmal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le compareur revendiqué est l'abstention thérapeutique

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le déviateur de flux PIPELINE a été inscrit sur la LPPR par arrêté du 2 août 2012¹ (JO du 9 août 2012).

La date de fin de prise en charge des déviateurs de flux PIPELINE est fixée au 15 août 2015.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par DQS GmbH (n°0297), Allemagne

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif d'embolisation PIPELINE se compose d'un implant permanent associé à un système de mise en place basé sur un fil guide.

- Le dispositif d'embolisation PIPELINE est constitué d'un cylindre tressé en maillage composé d'alliages multiples, avec des fils en alliage de platine/tungstène et de cobalt/chrome/nickel.
Les fils entremêlés du dispositif offrent une couverture métallique de la surface de la paroi artérielle d'environ 30 %. L'implant est conçu pour être mis en place dans un vaisseau porteur au niveau du collet d'un anévrisme intracrânien. Le diamètre du dispositif déployé ou non-contraint mesure 0,25 mm de plus que le diamètre indiqué.
- Le système de mise en place se compose : d'une spirale de tête composée d'un alliage platine-tungstène, d'une butée proximale en alliage platine-iridium, et de joints de soudure proximaux en un alliage étain-argent. Les manchons protecteurs sont conçus pour protéger la portion distale du tressage lorsque l'on fait progresser le dispositif d'embolisation dans le microcatheter.

L'implant du dispositif d'embolisation PIPELINE est monté sur un microfil guide en acier inoxydable 304 d'environ 175 cm à 190 cm de long, comprimé à l'intérieur de la gaine d'introduction.

Le dispositif d'embolisation PIPELINE est conçu pour être mis en place uniquement à l'aide d'un microcatheter compatible de 0,69 mm (0,027 pouces) de diamètre intérieur.

¹ Arrêté du 2 août 2012 relatif à l'inscription de l'endoprothèse pour embolisation PIPELINE de la société EV3 SAS inscrite au chapitre 1er 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 09 août 2012.
http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20120809&numTexte=18&pageDebut=13042&pageFin=13043

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Redirection du flux sanguin au niveau du vaisseau porteur de l'anévrisme, induisant la stagnation et la thrombose du sang dans l'anévrisme.

Ce dispositif peut être utilisé seul ou en association avec des microspires.

03.4. ACTE(S)

EASF001	4.3.8.5	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF011	4.3.8.5	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

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

Dans son avis du 15 novembre 2011, la CNEDIMTS s'était prononcé pour un service attendu suffisant du déviateur de flux PIPELINE et une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) en l'absence d'alternative thérapeutique dans les indications suivantes :

« *Prise en charge* :

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrysmal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques
- des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrysmal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur. »

Les données disponibles étaient :

- l'étude Pipeline for Intracranial Treatment of Aneurysms (PITA) de faisabilité, prospective, multicentrique (4 centres en Allemagne, Autriche, Argentine et Hongrie)² incluant 31 patients avec un suivi de 1 an ;
- une étude prospective monocentrique³ incluant 53 patients avec un suivi moyen de 5,9 mois ;
- l'étude PIPELINE for Uncoilable or Failed Aneurysms (PUFS), prospective multicentrique, incluant 111 patients dont 92 étaient suivis à 1 an.

Les résultats des données examinées relatives à PIPELINE sont résumés dans le tableau 1.

La Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription du système d'embolisation PIPELINE à la transmission des résultats d'une étude observationnelle prospective ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité. La durée de suivi devait être de 5 ans.

2 Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The Pipeline Embolization Device for the Intracranial treatment of Aneurysms Trial, AJNR Am J Neuroradiol. 2011 Jan;32(1):34-40.

3 Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Ramirez H et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the Pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. Neurosurgery. 2009 Apr;64(4):632-42.

Tableau 1 : Résumé des données disponibles depuis 2011

	Étude Lilik et al	PITA	PUFs	IntraPED
Type d'étude	Étude rétrospective monocentrique	faisabilité, prospective, non comparative, multicentrique (4 centres)	Prospective, non comparative, multicentrique (10 centres)	Registre post-commercialisation, rétrospectif multicentrique (17 centres)
Nombre de patients (anévrismes)	53 (63)	31 (31)	108 (108)	793 (906)
Type d'anévrisme	large collet (longueur du collet ≥ 4 ou rapport dome/collet < 2) et/ou un anévrisme pour lequel les traitements antérieurs ont échoué		AI non rompu à large collet (≥ 4 mm) et diamètre du sac anévrisimal ≥ 10 mm diamètre du vaisseau porteur compris entre 2,5 et 5 mm	NA
Durée de suivi	6 mois	6 mois	1 an	22,0 $\pm$ 8,8 mois
Période d'inclusion	Janvier – Mai 2007	2006 - 2007	2008 - 2009	2012 - 2013
Nombre moyen de dispositifs utilisés	1,3/patient	1,5/patient	3,1/patient	1,5/anévrisme
Succès de pose	47/54 (87 %)	29 (94 %)	107 (99,1 %)	NR
Occlusion complète	26/28 (93 %)	28/30 (93,3 %)	J 180 : 78/106* (73,6 %)	
Décès + AVC ipsilatéraux	0	J 30 : 2 (6,4 %)	J 180 : 6 (5,6 %)	NR
Morbidité neurologique	NR	NR	NR	59 (7,4 %)
Morbi-mortalité neurologique	NR	NR	NR	67 (8,4 %)
Infarctus cérébral ipsilatéral majeur	0	NR	J 180 : 3 (2,8 %)	37 (4,7 %)
Hémorragie intracrânienne (majeure > 7 jours)	NR	NR	J 180 : 2 (1,9 %)	19 (2,4 %)
Décès	NR	J 30 : 0	3 (2,8 %)	30 (3,8 %).
Rupture d'anévrisme	NR	NR	1 (0,9 %)	5 (0,6 %)
Sténose intra-stent	10 %	1 (3,2 %)	NR	NR

AI : anévrisme intracrânien

* occlusion complète de l'anévrisme et une absence de sténose de l'artère parente > 50%

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

L'argumentaire de la demande de renouvellement d'inscription repose sur 14 études cliniques :

- Le rapport d'étude du registre multicentrique ASPIRE,
- Deux études rétrospectives, monocentriques, comparant le traitement endovasculaire avec mise en place de microspires au traitement endovasculaire utilisant un flow diverter. La mise en place de microspire est actuellement le traitement de référence pour la prise en charge des anévrismes justifiant d'un traitement endovasculaire. L'utilisation d'un déviateur de flux est réservée aux anévrismes pour lesquels les thérapeutiques habituelles ne peuvent pas être utilisées. Ces études rétrospectives comparatives utilisant PIPELINE en dehors des indications validées par la CNEDiMTS n'ont donc pas été retenues.

▸ L'étude américaine de Chalouhi⁴ et al.,

⁴ Chalouhi N et col. Comparison of flow diversion and coiling in large unruptured intracranial saccular aneurysms. Stroke 2013 ; 44 (8) : 2150-4.

- L'étude américaine de Zanaty⁵ et al, réalisée dans le même centre que les patients issus de l'étude Chalouhi et al.
- L'étude américaine rétrospective monocentrique de Chalouhi⁶ et al, a comparé les taux de complications, les taux d'occlusion et l'évolution clinique chez les patients traités avec un seul déviateur de flux aux patients traités par 2 déviateurs de flux.
- Les 2 études américaines rétrospectives, monocentrique de Chitale⁷ et al et de Jabbour⁸ et al. Ces 2 études ont été réalisées dans le même centre (identique à celui de l'étude Chalouhi et al), les patients inclus dans l'étude Chitale et al étant inclus dans l'étude Jabbour et al, cette étude n'a pas été retenue.
- Trois études rétrospectives monocentriques de Vedantam⁹ et al, de Saatci¹⁰ et al, et de Lin¹¹ et al
- L'étude rétrospective multicentrique d'o Kelly¹² et al,
- Le registre australien prospectif multicentrique décrit dans les publications de Mc Auliffe¹³ et al et de Phillips¹⁴ et al
- L'étude prospective, monocentrique de Çinar¹⁵ et al
- L'étude prospective, multicentrique de Yu¹⁶ et al

❶ Résultats de l'étude ASPIRE

Le registre ANEURYSM STUDY OF PIPELINE IN AN OBSERVATIONAL REGISTRY (ASPIRe) prospectif, multicentrique (30 centres, (22 aux États Unis, 7 en Europe, 1 au Canada)), internationale avait pour objectif d'évaluer la sécurité et la morbi-mortalité des patients ayant un anévrisme intracrânien non rompu traité par PIPELINE.

Initialement, il avait été prévu d'inclure 1500 patients sur 3 ans dans 50 centres sélectionnés (les critères de sélection des centres comprenaient notamment la présence d'un médecin ayant implanté au moins 20 dispositifs PIPELINE)

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Communs à tous les pays :
 - Patients chez lesquels au moins un déviateur de flux a été implanté dans la carotide interne
- Pour les États- Unis : les patients inclus devaient avoir plus de 22 ans et avoir un anévrisme intracrânien > 10 mm localisé sur l'artère carotide interne entre le segment intra-pétreux et le segment hypophysaire supérieur,
- Pour le Canada : les patients inclus devaient avoir un anévrisme intracrânien complexe non éligible à la chirurgie (seules les tailles de PIPELINE entre 3.25 mm et 5.00 mm étaient utilisables),
- Pour la France : les patients inclus devaient avoir un anévrisme intracrânien non rompu, sacciforme ou fusiforme, dont le diamètre du sac anévrysmal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement

⁵ Zanaty M et col. Flow diversion versus conventional treatment for carotid cavernous aneurysms. Stroke 2014 ; 45 (9) : 2656-61

⁶ Chalouhi N et col. A single pipeline embolization device is sufficient for treatment of intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 2014 ; 35 (8) : 1562-6.

⁷ Chitale R et col. Single center experience with pipeline stent: feasibility, technique, and complications. Neurosurgery 2012 ; 71 (3) : 679-91.

⁸ Jabbour P et col. The Pipeline Embolization Device: learning curve and predictors of complications and aneurysm obliteration. Neurosurgery 2013 ; 73 (1) : 113-20.

⁹ Vedantam A et col. Incidence and Clinical Implications of Carotid Branch Occlusion Following Treatment of Internal Carotid Artery Aneurysms With the Pipeline Embolization Device. Neurosurgery. 2015 Feb;76(2):173-8.

¹⁰ Saatci I et col. Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience with long-term follow-up results. AJNR Am J Neuroradiol 2012 ; 33 (8) : 1436-46.

¹¹ Lin N et col. Use of coils in conjunction with the pipeline embolization device for treatment of intracranial aneurysms. Neurosurgery 2015 ; 76 (2) : 142-9.

¹² O'Kelly CJ et col. Canadian experience with the pipeline embolization device for repair of unruptured intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 2013 ; 34 (2) : 381-7.

¹³ McAuliffe W et col. Immediate and midterm results following treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. AJNR Am J Neuroradiol 2012 ; 33 (1) : 164-70

¹⁴ Phillips TJ et col. Safety of the pipeline embolization device in treatment of posterior circulation aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 2012 ; 33 (7) : 1225-31.

¹⁵ Çinar et al C et col. Endovascular treatment of cranial aneurysms with the pipeline flow-diverting stent: preliminary mid-term results. Diagn Interv Radiol 2013 ; 19 (2) : 154-64

¹⁶ Yu SC et col. Intracranial aneurysms: midterm outcome of pipeline embolization device—a prospective study in 143 patients with 178 aneurysms. Radiology 2012 ; 265 (3) : 893-901.

de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques ; des anévrysmes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrysmal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

Le critère de jugement principal était le taux d'incidence des événements indésirables défini par :

- Une rupture spontanée de l'anévrysme traité, suite à une hémorragie sous-arachnoïdienne, une hémorragie intraparenchymateuse, ou une fistule carotido-caverneuse,
- Une hémorragie Intracrânienne ipsilatérale et controlatérale,
- Un infarctus cérébral,
- Une sténose symptomatique d'une artère cible (> 50% sténoses),
- Une sténose asymptomatique d'une artère cible (> 50% sténoses),
- Une neuropathie crânienne permanente.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- le succès du traitement défini par l'occlusion de l'anévrysme intracrânien,
- la morbi-mortalité à 6 mois.

Entre le 21 juin 2012 et le 01 août 2014, date de clôture de la base, 200 patients répondaient aux critères d'inclusion de l'étude. Les données étaient disponibles pour 191 patients traités (160 femmes / 31 hommes ; âge moyen $59,9 \pm 12,5$ ans) et 207 anévrysmes. Trente centres (22 aux États-Unis, 7 en Europe et 1 au Canada) participaient à l'étude, les 191 patients inclus provenaient de 28 centres.

ASPIRe a été arrêtée après que l'inclusion de 200 patients ait été jugée suffisante, les résultats préliminaires du registre intrepED ayant confirmé les résultats de bénéfice/risque de PIPELINE.

La durée moyenne de suivi était de $6,6 \pm 5,6$ mois : 191/191 (100%) ont été suivis en post-opératoire (J 0-30), 154/191 (80,6 %) entre 1- 3 mois, 125/191 (65,4 %) entre J 101-250 et 55/191 (28,8 %) entre J 401 et 800.

Les caractéristiques des anévrysmes sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des anévrysmes inclus dans ASPIRe

Caractéristiques des anévrysmes (n = 207)		N (%)
Localisation de l'anévrysme cible	Artère carotide interne	185 (89,4 %)
	Artère basilaire	6 (2,9 %)
	Artère communicante antérieure	5 (2,4 %)
	Artère cérébrale moyenne	3 (1,4 %)
	Artère vertébrale	3 (1,4 %)
	Artère communicante postérieure	3 (1,4 %)
	Artère cérébrale antérieure	1 (0,5 %)
	Artère cérébrale postérieure	1 (0,5 %)
Dimension de l'anévrysme, moyenne $\pm$ écart-type (min-max)		$14,5 \pm 6,9$ (0,9 – 41,0) mm
Anévrysme « petit » (<10 mm),		24 (11,6 %)
Anévrysme « de grande taille » (>10 mm)		162 (78,3 %)
Anévrysme « géant » (>25 mm)		32 (10,2 %)
Collet de l'anévrysme, moyenne $\pm$ écart-type (min-max)		7.1 ± 4.2 (0,0 - 32,0) mm
Type d'anévrysme	Sacculaire	169 (81.6 %)
	Fusiforme	32 (15.5 %)
	Dissequant	6 (2.9 %)
Statut	Rompu	0
	Non rompu	207

Un seul déviateur de flux PIPELINE était utilisé chez 127 (66,5 %) patients.

Des microspires étaient utilisées en association avec PIPELINE chez 33 (17,3 %) patients, et 20 (5,8 %) patients utilisaient un ballon en association de PIPELINE.

Le nombre moyen de dispositifs utilisés par anévrisme était de $1,2 \pm 0,6$.

Résultats sur le critère de jugement principal

Les événements indésirables composant le critère de jugement principal sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Nombre d'évènement indésirable composant le critère de jugement principal de l'étude ASPIRE

Évènements indésirables composant le critère de jugement principal (n = 191)	Majeur* N (%)	Mineur** N (%)
Rupture spontanée	3 (1,6 %)	0
Hémorragie intracrânienne	7 (3,7 %)	0
Infarctus cérébral	3 (1,6 %)	6 (3,1 %)
Sténose symptomatique de l'artère cible	0	0
Sténose asymptomatique de l'artère cible	0	3 (1,6 %)
Neuropathie crânienne permanente	0	0
Nombre total d'évènement indésirable	15	9
Nombre total de patients	13 (6,8 %)	9 (4,7 %)

*toujours présent après 7 jours

**résolu dans les 7 jours sans séquelles cliniques

La plupart des événements indésirables sont apparus avant 30 jours : douze patients ont eu un événement indésirable (12/191 (6,3 %)).

Entre 31 et 100 jours 1/154 patient a eu un événement indésirable. Après 100 jours aucun événement indésirable n'a été rapporté à partir des données disponibles.

Onze événements indésirables dont 6 majeurs ont été jugés comme associés au dispositif, 10 événements indésirables dont 7 majeurs ont été jugés comme associés à la procédure.

Résultats angiographiques

Chez les patients suivis au moins 6 mois (n = 103) (médiane de suivi 7,8 mois), le nombre de patients ayant un taux d'occlusion de 100 % était de 77/103 (74,8 %).

La thrombose était complète pour 87/155 (56,1 %) anévrismes, partielle pour 30/155 (19,4 %) anévrismes et aucune thrombose n'a été mise en évidence chez 38/155 (24,5 %) des anévrismes.

Une augmentation de la taille des anévrismes a été mise en évidence chez 2/151 (1,3 %) des patients, une diminution a été mise en évidence chez 78/151 (51,7 %) des anévrismes. Dans les autres cas 68/151 (45,0 %) aucun changement n'a été observé.

Morbidité et mortalité neurologiques à 6 mois

Le taux de mortalité à 6 mois était de 3/191 (1,6 %). Tous les événements sont survenus dans les 6 premier mois.

La morbidité était de 13/191 (6,8 %).

La morbi-mortalité était de 13/191 (6,8 %).

Les limites de ce registre tiennent notamment à la durée moyenne de suivi des résultats disponibles de $6,6 \pm 5,6$ mois.

② Études rétrospectives monocentriques

Les résultats de l'ensemble des études fournies sont synthétisés dans le tableau 4.

L'étude américaine de **Chalouhi et al**, publiée en 2014, a inclus 168 patients chez lesquels un ou plusieurs déviateurs de flux PIPELINE ont été implantés : un seul déviateur de flux PIPELINE a été implanté chez 126 patients et 52 patients ont eu 2 ou plus déviateurs de flux. L'objectif de cette étude était de comparer les taux de complication, d'occlusion de l'anévrisme et les résultats cliniques après implantation d'1 seul ou de plusieurs déviateurs de flux.

Tous les patients traités par PIPELINE pour un anévrisme intracrânien entre mai 2011 et mai 2013 ont été inclus. Les patients inclus dans le groupe utilisant plus de 2 déviateurs de flux étaient significativement plus âgés, et la taille des anévrismes significativement plus grande. Les autres caractéristiques des patients ainsi que des anévrismes n'étaient pas différentes entre les 2 groupes. Le déviateur de flux PIPELINE était utilisé en association à des microspires chez 14/126 (11 %) des patients utilisant un seul déviateur de flux PIPELINE *versus* 3/52 (5,8 %) des patients utilisant plusieurs déviateurs de flux PIPELINE. La durée de suivi était de 7,0 mois dans le groupe utilisant un seul déviateur de flux et de 8,9 mois dans le groupe utilisant plusieurs déviateurs de flux

L'étude Jabbour et al a inclus 109 patients (120 anévrismes) (89 femme/20 hommes, âge moyen 57,8 ans) chez lesquels un déviateur de flux PIPELINE a été implanté, dans un seul centre entre novembre 2010 et septembre 2012. Seuls les patients ayant un anévrisme non rompu ont été inclus.

La taille moyenne des anévrismes traités était de 10,8 mm [2,5-30 mm] :

- 42/120 (35%) anévrismes étaient < 7 mm
- 30/120 (25%) anévrismes avaient une taille comprise entre 7 à 10 mm
- 45/120 (37,5%) avaient anévrismes avaient une taille comprise 10,1 à 25 mm
- 3/120 (2,5%) anévrismes étaient > 25 mm.

Les anévrismes étaient sacculaires (102/120 (85 %)), fusiformes (14/120 (11,6 %)), disséquants (1/120 (0,8 %)) et 2 (1,7 %) pseudoanévrismes ont été traités. 18 (16,5 %) des anévrismes traités étaient récurrents, 15 patients avaient des troubles visuels. 168 déviateurs de flux PIPELINE ont été implantés, soit en moyenne 1,54 dispositif par patient.

Des microspires ont été utilisées pour 14 anévrismes.

Un cas de migration du dispositif a été observé à 6 mois et a nécessité mise en place d'un 2^{ème} déviateur de flux.

L'étude Vedantam et al avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de PIPELINE lorsque celui-ci est placé au niveau de l'ostium d'au moins une des principales branches distales de l'artère carotide interne (artère ophtalmique, artère communicante postérieure, artère choroïdienne antérieure). Soixante-quatre patients (43 femme/21 hommes, âge moyen 56,3 ans) avaient été traités entre juin 2011 et mars 2013. Quinze patients ont été perdus de vue. Les résultats sont décrits pour 49 patients (68 anévrismes). La durée moyenne de suivi était de 12,8 ± 0,8 mois.

Les anévrismes traités étaient non rompus. Trois anévrismes avaient été précédemment traités (4,4 %) par microspires.

Des microspires ont été utilisées en association avec PIPELINE chez 11 patients (20,4 %). Suite au déploiement du déviateur de flux PIPELINE, 74 collatérales de l'artère carotide interne ont été couvertes par PIPELINE.

Six patients avaient des signes cliniques avant l'intervention. De nouveaux troubles visuels étaient apparus au cours du suivi à la suite de 6 des 54 (11,1 %) interventions ; dans 3 cas, ceux-ci avaient entraîné une morbidité permanente considérée comme liée au traitement.

De nouveaux troubles neurologiques non visuels (troubles du langage, paresthésie du membre supérieur) sont apparus chez un patient ayant entraîné une morbidité permanente considérée liée au traitement.

Le taux de morbidité permanente était de 4/49 (8,1 %) :

L'étude turque de **Saatci¹⁷ et al** avait pour objectif de rapporter les résultats à long terme des patients chez lesquels PIPELINE avait été implanté.

Cent quatre-vingt-onze (251 anévrismes) (âge moyen 49,2 ans, 129 femmes / 62 hommes) patients consécutifs étaient inclus entre novembre 2008 et septembre 2011. 34/251 (13,5%) anévrismes chez 32 patients déjà traités antérieurement. Vingt-huit patients (14,7%) avaient des troubles de la vision liés à un effet de masse. La découverte de l'anévrisme était faite de manière fortuite chez 23/191 (12 %) des patients et 83/191 (43,5 %) des patients avaient des céphalées à l'inclusion. 87/191 (45,6 %) patients ont eu suivi clinique au moins 1 an et jusqu'à 34 mois après l'intervention et un suivi angiographique jusqu'à 2 ans. 232/251(92,4 %) des anévrismes étaient situés dans la circulation antérieure et 19 (7,6 %) de la circulation postérieure.

Deux-cent vingt-trois (88,8 %) anévrismes avaient un collet large et ou ratio dôme/collet $\leq 1,5$, 21 (8,4 %) anévrismes étaient fusiformes.

La taille des anévrismes était la suivante :

- ▀ < 10 mm pour 155/251 (61,8 %) anévrismes
- ▀ de 10 à 25 mm pour 66/251 (26,3 %) anévrismes
- ▀ > 25 mm pour 30/251 (12,0 %) anévrismes.

Parmi les 28 patients présentant un trouble de la vision avant l'intervention, 3 patients ont eu une aggravation temporaires des symptômes immédiatement après l'intervention ; 2 de ces 3 patients ont retrouvé un trouble du niveau existant avant l'intervention et le 3e a présenté une morbidité permanente. L'anévrisme de ces 3 patients a été complètement occlus.

Le taux de morbidité permanente était de 2/191 (1 %). Les troubles de la vision ont complètement disparu pour 17 patients et se sont améliorés pour 8 patients.

Un patient a nécessité une reintervention suite à des saignements observés au 4^{ième} mois.

La taille de tous les autres anévrismes avec occlusion non complète à 6 mois (n=20/239) a été réduite ; toutefois 7 ont ensuite nécessité une reintervention (taux de reintervention total 3,2%).

L'étude de Lin et al décrit les résultats d'un centre américain chez des patients ayant un anévrisme intracrânien considéré comme ayant un risque important de rupture et traité par un déviateur de flux PIPELINE en association ou non avec des microspires. Entre 2001 et 2013, 125 patients ont été traités avec un déviateur de flux PIPELINE, 4 ont été exclus de l'étude l'anévrisme traité n'étant pas intracrânien et une angiographie n'était pas disponible pour 17 patients. Les résultats de 104 patients ont été analysés : 29 (27,9 %) (66 femmes/ 9 hommes ; âge moyen $61,2 \pm 11,4$ ans) traités par PIPELINE en association avec des microspires et 75 (72,1 %) (22 femmes/ 7 hommes ; âge moyen $57,1 \pm 12,1$ ans) patients traités par PIPELINE seul.

Dans le groupe traité par PIPELINE en association avec des microspires: 8 (27,6 %) anévrismes, étaient localisés dans la circulation postérieure, 4 (13,8 %) étaient des anévrismes sacculaires, 15 (51,7 %) étaient fusiformes et 10 (34,5 %) disséquants et 23 (79,3 %) étaient des anévrismes non rompus.

Dans le groupe traité par PIPELINE seul : 8 (10,7 %) anévrismes étaient localisés dans la circulation postérieure, 31 (41,3 %) étaient des anévrismes sacculaires, 37 (49,3 %) étaient fusiformes et 7 (9,3 %) étaient disséquants. 74 (98,7 %) étaient des anévrismes non rompus.

La durée moyenne de suivi clinique était de 10,4 mois [3,1-19,1] dans le groupe PIPELINE seul et de 9,9 mois [3,4-25,7] dans le groupe PIPELINE + microspires :

La durée moyenne de suivi angiographique était de 7,8 mois.

③ Étude rétrospective multicentrique

L'étude **d'o Kelly et al** avait pour objectif de décrire l'efficacité et la tolérance en pratique courante de l'utilisation de PIPELINE chez des patients ayant un anévrisme non rompu dans 7 centres canadiens. Entre juin 2008 et décembre 2010, 109 déviateurs de flux PIPELINE ont été implantés chez 97 patients (âge moyen 56,5 ans) ayant un anévrisme non rompu (12 patients traités pour un anévrisme rompu ont été exclus de cette analyse). La durée médiane de suivi était de 1,25 an [0,25-2,5 ans].

À l'inclusion, 36 patients (37,1 %) avaient des troubles oculaires, 14/97 (14 %) des maux de tête et 4/97 (4 %) un déficit neurologique. La taille moyenne des anévrismes traités était de 19 mm (2 – 60 mm), la taille moyenne du collet était de 8 mm (2 – 25 mm). Soixante-dix-neuf anévrismes étaient localisés dans la circulation antérieure et 18 (18,6 %) dans la circulation postérieure.

La morbi-mortalité globale dans cette série était de 10,7 % (morbidité 4,4 % et mortalité 6,4 %).

Les limites de ces études sont liées notamment à leurs caractères rétrospectifs, leur durée de suivi le caractère monocentrique (excepté l'étude O kelly).

Tableau 4 : Résumé des résultats des études rétrospectives monocentriques et d'une étude rétrospective multicentrique

	CHALAHOU 2014	JABBOUR 2013	VEDANTAM 2014	SAATCI 2012	LIN 2015	O KELLY 2013
Nombre de patients (anévrismes)	168	109 (120)	49 (68)	191 (251)	125	97 (97)
Durée de suivi	7 – 9 mois	1 an	12,8 ± 0,8 mois	Jusqu'à 34 mois	7,9 -10,4 mois	1,25 an
Période d'inclusion	2011 - 2013	2010 - 2012	2012 - 2013	2008 - 2011	2011 - 2013	2008 - 2010
Nombre moyen de dispositifs utilisés	1,4 par patient	1,5 par patient	1,1 par patient	1,7 par patient	NR	1,1 par patient
Succès de pose	NA	100%	NA	NA	100 %	96,9 %
Occlusion complète	68,8 %	65,8 %	NA	91,2	79,8 %	68,4 %
Décès + AVC ipsilatéraux	NA	5 (4,6 %)	NA	NA	0	6 (6,4 %)
Infarctus cérébral	NA	4 (3,7 %)	NA	NA	2 (1,6 %)	4 (4,3 %)
Hémorragie intracrânienne	7 (4,2 %)	4* (3,7 %)	NA	3 ⁺ (1,6 %)	0	4 (4,3 %)
Décès	NA	1 (0,9 %)	NA	1 (0,5 %)	0	6 (6,4 %)
Rupture d'anévrisme	2 (1,2%)	0	3 (6,1 %)	1 (0,5 %) à 4 mois	NA	3 (3,2 %)
Morbidité neurologique	NA	NA	59 (7,4 %)	0	NA	NA
Retraitement	8/125 (6,4 %)	NA	NA	8 (3,2 %)	9 (8,7 %)	NA
Sténose intra-stent	5 %	NA	NA	8*** (4,2 %)	6 (5,7 %)	4** (4,1 %)

*2 hémorragies ipsilatérales et 2 hémorragies controlatérales (dont 1 patient décédé), considérées comme graves (score de Rankin > 2 à la sortie de l'hôpital) ;

**2 > à 50 %

***3 ≥ 50 %

+2 hémorragies intraparenchymateuses

⑤ Registre australien multicentrique

La publication **de Mc Auliffe et al** rapportait les résultats dans 3 centres des patients ayant un anévrisme intracrânien avec une anatomie non éligible à d'autres techniques endovasculaires ou chirurgicales (collet large > 4 mm, ratio dôme / collet <1,6, anévrismes > 10 mm ou fusiformes) ou un anévrisme récidivant après échec d'un 1er traitement et traités avec PIPELINE. Entre août 2009 et août 2010, 65 patients (68 anévrismes) ont été inclus, dont 11 patients avaient un anévrisme rompu. Seuls les patients ayant un anévrisme non rompu sont décrits dans cette publication.

L'analyse portait sur 54 patients (44 femmes/10 hommes ; âge moyen 55,7 ans) (57 anévrismes). 98 déviateurs de flux PIPELINE ont été utilisés (1,72 par anévrisme). Des microspires ont été utilisées en association à PIPELINE pour 11 anévrismes traités.

Les caractéristiques des anévrismes traités étaient les suivantes : 46 anévrismes sacculaires et 11 fusiformes ; 46 (80,7 %) anévrismes étaient situés dans la circulation antérieure et 11/57 (19,3 %) des anévrismes dans la circulation postérieure.

Le diamètre moyen des anévrismes était de 13,1 mm : 18/57 (31,6 %) anévrismes <10 mm, 32/57 (56,1 %) anévrismes de 10 à 25 mm, 7/57 (12,3 %) anévrismes > 25 mm.

41 (72 %) des anévrismes étaient asymptomatiques, 16 (28 %) anévrismes avaient un effet de masse.

Seize (29,6%) patients avaient été traités antérieurement : 15 par voie endovasculaire et 1 par chirurgie (clip). La durée de suivi était de 6 mois pour 56 anévrismes.

Les complications aiguës techniques et cliniques peri-procédurales étaient les suivantes :

- Un dispositif mal ouvert a nécessité une angioplastie par ballon 11 mois après l'intervention (thrombus à 18 mois).
- Une fistule carotido-caverneuse est apparue et a été traitée par des microspires et PIPELINE sans conséquence clinique chez 1 patient.
- La migration de PIPELINE a nécessité une intervention supplémentaire chez 2 patients.
- Une hémorragie rétro-péritonéale a nécessité arrêt de l'héparine et transfusion chez 1 patient.

Un cas d'occlusion d'une branche rétinale sans conséquence clinique a été observé.

Parmi les 16 patients ayant un déficit neurologique focal lié à une compression anévrismale, 10 cas ont été résolus en 1 mois, 3 cas en 1 à 6 mois, 2 patients ayant une diplopie légère a été résolue à 6 mois, 1 cas n'a pas eu amélioration.

L'étude Phillips et al n'a pas été décrite car elle ne porte que sur un sous-groupe déjà inclus dans l'analyse publiée par Mc Auliffe.

④ Résultats des études prospectives

L'étude chinoise de Yu et al, multicentrique, prospective avait pour objectif d'évaluer à moyen terme les résultats cliniques et angiographiques après implantation de PIPELINE. Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants : patients ayant un anévrisme intracrânien sacculaire ou fusiforme, non rompu ou récidivant à la suite d'un traitement antérieur, de diamètre ≥ 10 mm ou avec un ratio dôme / collet ≤ 1 ou un diamètre du collet ≥ 4 mm ou plusieurs anévrismes localisés à moins de 1 cm d'écart, le diamètre de l'artère porteuse devait être compris entre 2,5 et 5,0 mm. Les anévrismes disséquants ou des antécédents d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale survenue dans les 50 jours précédents l'intervention, une malformation artérioveineuse intracrânienne, une sténose du vaisseau porteur $\geq 50\%$ étaient exclus.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le nombre de patients ayant une occlusion complète de leur anévrisme évaluée par angiographie à 6, 12 et 18 mois et le taux de recanalisation de l'anévrisme.

Le critère de jugement principal de tolérance était le taux de mortalité et le nombre d'AVC majeurs (score mRs 4 ou 5) à 30 jours.

Entre septembre 2008 et septembre 2011, 143 patients (36 hommes/107 femmes ; âge moyen $54,9 \pm 11,4$ ans) (178 anévrismes non rompus) ont été inclus.

Un seul dispositif était utilisé pour 145 anévrismes (81,5 %), 2 dispositifs pour 32 anévrismes (18 %) et 4 dispositifs pour 1 anévrisme (0,5 %). Des microspires ont été utilisées en association à PIPELINE pour 9/178 (5 %) anévrismes.

173/178 (97,2 %) anévrismes étaient sacculaires et 5/178 (2,8%) étaient fusiformes.

146/178 (82 %) anévrismes étaient situés dans la circulation antérieure, 32/178 (18 %) anévrismes de la circulation postérieure.

La taille moyenne des anévrismes était de $7,0 \pm 5,5$ mm (145/178 (81,5 %) anévrismes < 10 mm, 29/178 (16,3 %) anévrismes de 10 à 25 mm, 4/178 (2,2 %) anévrismes > 25 mm). 82 anévrismes avaient un collet < 4 mm, collet $\geq$ 4 mm : 96 anévrismes 116 (81,1%) patients étaient asymptomatiques, 14 (9,8 %) patients avaient une paralysie des nerfs crâniens (mRS = 1 ou 2) et 13 (9,1 %) patients avaient une migraine. 34/178 (19,1%) anévrismes avaient déjà été traités.

La durée moyenne de suivi était de $17,6 \pm 10,8$ mois.

140 anévrismes étaient évalués à 6 mois, 75 à 1 an et 58 à 18 mois. Le score de Rankin modifié était amélioré chez 10 des 13 (77 %) patients avec paralysie d'un nerf crânien avec un délai médian de 3,5 mois.

L'étude turque de Cinar et al, prospective monocentrique avait pour objectif de décrire à moyen terme l'efficacité et la tolérance des patients ayant un anévrisme intracrânien (large ou à collet large (>4 mm) ou avec un ratio dôme / collet < 1,6, un anévrisme fusiforme, très petit ou après échec d'un 1^{er} traitement) chez lesquels un déviateur de flux PIPELINE a été implanté. Entre novembre 2009 et décembre 2011, 45 patients (32 femmes/13 hommes ; âge moyen 48,8 ans) (55 anévrismes) ont été inclus.

66 PIPELINE ont été implantés (1,2 dispositif par anévrisme).

Des microspires ont été utilisées en association à PIPELINE pour 46/55 (84 %) anévrismes.

45/55 (82 %) anévrismes étaient sacculaires et 6/55 (11 %) étaient fusiformes, et 4/55 (7 %) étaient blisters.

49/55 (89,1 %) anévrismes étaient situés dans la circulation antérieure, 6/55 (10,9 %) anévrismes de la circulation postérieure. La taille moyenne des anévrismes était 14,2 mm (médiane 10 mm [2-45 mm]) : 24/55 (43,6 %) anévrismes < 10 mm, 22/55 (40,0 %) anévrismes de 10 à 25 mm, 9/55 (16,4 %) > 25 mm). 27/55 (49 %) anévrismes étaient découverts de manière fortuite, 13/55 (23 %) anévrismes provoquaient un effet de masse, 7/55 (13 %) anévrismes étaient récurrents, 6/55 (11 %) étaient découverts suite à une d'hémorragie sous-arachnoïdienne, 2/55 (4 %) suite à des symptômes ischémiques.

8/45 (18 %) patients avaient été traités auparavant : 7 par un traitement endovasculaire et 2 avec clips (1 patient traité avec clip et microspires). Les limites de ces études tiennent à l'absence de groupe contrôle.

Les résultats des études prospectives et du registre sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 5 : Résumé des résultats des études prospectives et du registre de de Mc Auliffe et al

	Mc Auliffe 2014	YU 2012	CINAR 2014
Nbre patient (anévrisme)	54 (57)	143 (178)	45 (55)
Durée de suivi	6 mois (56 anévrismes)	17,6 ± 10,8 mois	6 mois
Période d'inclusion	2009 – 2010	2008 - 2011	2012 - 2013
Nombre moyen de dispositifs utilisés	1,72 /anévrisme	NR	1,2 /anévrisme
Succès de pose	NR	100%	94,5 % (n = 34 anévrismes)
Occlusion complète	85,7 %	6 mois : 55,7 % (n= 140) 12 mois : 81 % (n = 75) 18 mois : 84 % (n = 58)	6 mois : 85,3 % (n = 34 anévrismes)
Décès + AVC ipsilatéraux	0	5 (3,5 %)	NA
Infarctus cérébral	0	3** (2,1 %)	0
AIT	4 (AIT) (6,1 %)	3 (2,1 %)	1 AIT (2,2 %)
Hémorragie intracrânienne	NR	3 (2,1 %)	NA
Décès	0	3 (2,1 %)	1 ⁺ (2,2 %)
Rupture d'anévrisme	0	2 (1,4 %)	0
Morbidity neurologique	NR	NA	NA
Retraitement	NR	NA	1 (2,2 %)
Sténose intra-stent	2* (3,6 %)	NA	2 (4,4%) (< 50%)

*asymptomatiques

** 1 majeur (infarctus cérébral entraînant un handicap majeur (mRS =4)

+ Hémorragie cérébrale liée à la rupture d'un vaisseau autre que celui de l'anévrisme (h28)

STIC EVIDENCE

Un STIC dont l'objectif était de comparer l'utilisation de PIPELINE dans le traitement des anévrismes non rompus sacciformes à large collet, à une stratégie d'embolisation conventionnelle a débuté en 2010. Les résultats de ce STIC ne sont pas disponibles en raison des difficultés d'inclusion rencontrées. Ces difficultés sont notamment liées à l'utilisation d'un seul flow diverter, à l'absence d'utilisation de microspires en association au flow diverter. La Commission souligne l'intérêt d'utiliser l'ensemble des flow diverter disponibles sur le marché dans le cadre de cette étude.

04.1.1.3. ÉTUDES POST-INSCRIPTION

Registre DIVERSION

Le registre «Diversion», relatif à l'utilisation des stents Flow Diverter dans le traitement des anévrismes intracrâniens, a été mis en place par la Société Française de NeuroRadiologie (SFNR) appuyé par l'ANSM suite à la survenue d'accidents graves depuis 2010, après la pose de stents dits « Flow Diverter » destinés au traitement des anévrismes intracrâniens. Cette étude a débuté en 2012.

Ce registre a pour objectif de recenser toutes les poses de stents intracrâniens de type *Flow Diverter* réalisées en France (toutes marques confondues). Les inclusions dans ce registre sont terminées et les résultats sont à un an sont en cours d'analyse.

Une description des résultats préliminaires jusqu'à la sortie de l'hôpital est disponible. La Commission attend ainsi les résultats du suivi à plus long terme.

04.1.1.4. MATERIOVIGILANCE

Selon les données fournies par le fabricant, en 2013, 294 dispositifs PIPELINE ont été utilisés en France pour traiter 255 patients. Durant cette période, 21 déclarations de matériovigilance ont été rapportées, soit une incidence de 7%. Aucune imputabilité au dispositif n'a été mise en évidence. Les cas rapportés étaient liés à la physiologie du patient (n=7), à un mauvais déploiement du stent (n=5), à la procédure (n=4) ou à une complication post-interventionnelle (n=5).

Quatorze des 21 incidents rapportés n'ont eu aucune incidence sur l'état de santé du patient et le traitement a été finalisé correctement avec Pipeline, 7 patients ont eu des complications post-interventionnelles (aphasie, hémorragie, problèmes respiratoires) et 1 patient est décédé après l'intervention liée à la procédure mais non au dispositif.

En 2014, deux cas de matériovigilance ont été répertoriés en France sur les 277 poses de Pipeline, soit une incidence de 0,7 %. Aucune imputabilité n'a été mise en évidence.

Les cas rapportés étaient liés à un mauvais déploiement du stent (n=1) ayant entraîné une aphasie temporaire chez le patient, et à une complication post-interventionnelle (n=1) ayant entraîné une thrombose de l'artère carotide interne gauche suivi d'une parésie et d'une perte de l'allocution.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

La Commission souligne l'absence de données permettant de documenter la morbi-mortalité à long terme pour la gamme des dispositifs d'embolisation PIPELINE dans la pratique française.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 14 nouvelles études cliniques (dont les résultats préliminaires du registre ASPIRE chez 200 patients) ont été fournis. Des résultats très préliminaires et partiels de l'étude post-inscription ont été présentés. La Commission estime que le rapport effet thérapeutique/effets indésirables du déviateur de flux est favorable. Cependant la Commission souligne l'absence de données à long terme et de données relatives à la pratique française.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les moyens disponibles pour la prise en charge des anévrismes intracrâniens sont :

- la chirurgie, qui consiste en l'exclusion de l'anévrisme par la pose d'un clip au collet de l'anévrisme
- le traitement endovasculaire qui repose sur l'exclusion de l'anévrisme par la mise en place de microspires en son sein, éventuellement en s'assistant d'un ballon ou bien de la mise en place d'un stent. Dans de rares cas, un traitement non conservateur est entrepris et consiste en l'occlusion du vaisseau porteur de la malformation à l'aide de microspires ou de ballonnets,
- l'abstention thérapeutique.

PIPELINE s'adresse aux patients ayant un anévrisme non rompu justifiant d'un traitement. Les recommandations de l'European Stroke Organisation¹⁸ recommandent, compte tenu du risque (risque procédural (5 – 50 %) *versus* risque de rupture spontanée (0- 10 %)) et du bénéfice (espérance de vie avec ou sans déficit mineur), que la décision de traiter ou non le patient soit prise en prenant compte les facteurs liés au patient (tabagisme actif, âge, rupture d'un autre anévrisme), les facteurs liés à l'anévrisme (taille, localisation) et le risque lié à l'intervention ; la décision de traiter un patient, doit être fondée dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire (classe III, niveau C).

¹⁸ Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke. 2014 Oct;9(7):840-55

Les recommandations américaines¹⁹ confirment la place des déviateurs de flux dans la prise en charge des anévrismes non rompus mais soulignent la nécessité d'une utilisation avec précaution dans certains cas choisis. Les effets à long terme de ces dispositifs ne sont pas connus.

Les traitements chirurgicaux, lorsqu'ils sont possibles, s'adressent principalement aux anévrismes ne pouvant pas être traités par voie endovasculaire (collet trop large ou anévrismes incluant des branches collatérales, notamment les anévrismes de l'artère cérébrale moyenne).

Dans certain cas, pour des raisons liées soit à l'anatomie de la malformation, soit à l'anatomie du patient, aucun des traitements habituels (microspires, stents) ne peut être réalisé. De plus ces traitements peuvent parfois se montrer insuffisant (recanalisation de l'anévrisme...).

Selon les experts l'implantation du système d'embolisation PIPELINE dans un anévrisme de grande taille ou un anévrisme géant doit conduire le neuroradiologue à envisager l'implantation conjointe de microspires.

La réponse aux anti-aggrégants plaquettaires variant d'un individu à l'autre, leur administration peut être à l'origine de phénomènes hémorragiques ou thrombotiques. Les experts ont souligné la nécessité d'un test préalable d'évaluation de la réponse du patient aux anti-aggrégants.

En conclusion, la Commission considère que le dispositif d'embolisation PIPELINE a une place dans la prise en charge :

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques*
- des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données disponibles confirment l'intérêt de PIPELINE dans la prise en charge:

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques
- des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les anévrismes intracrâniens non rompus peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. Ils ne constituent pas une urgence chirurgicale.

¹⁹ Thompson GB, MD, . Brown Jr RD, Sepideh Amin-Hanjani, Cockroft KM. et al.Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke AssociationStroke. 2015;46:2368-2400.

Plus la taille de l'anévrisme est grande plus le risque de rupture est important⁴. Les taux de ruptures à 5 ans rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique ISUIA²⁰ (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 6 : Taux de rupture à 5 ans des anévrismes intracrâniens non rompus (étude ISUIA)

	< 7 mm		7-12 mm	13-24 mm	≥ 25 mm
	Sans HSA	Avec HSA			
ACI intra-caverneuse	0%	0%	0%	3,0%	6,4%
ACI, ACA, ACM	0%	1,5%	2,6%	14,5%	40%
AV, TB, AcomP	2,5%	3,4%	14,5%	18,4%	50%

ACI : artère carotide interne ; ACA : artère communicante ; ACM : artère cérébrale moyenne ; AV : artère vertébrale ; TB : tronc basilaire ; AcomP : artère communicante postérieure, HSA hémorragie sous arachnoïdienne

Le risque de rupture par hémorragie des anévrismes à collet large est estimé identique à celui des anévrismes à collet étroit, cependant leur traitement pose des problèmes techniques plus complexes.

Les anévrismes artériels intracrâniens sont une pathologie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 3,2 % (IC 95% [1,9 – 5,2]²¹. Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

04.2.3. IMPACT

Le dispositif d'embolisation PIPELINE répond à un besoin couvert dans les situations cliniques où les thérapeutiques actuelles ne peuvent pas être mises en œuvre soit ont un risque majeur de morbi-mortalité.

Le dispositif d'embolisation PIPELINE répond à un besoin déjà couvert chez les patients ayant un anévrisme non rompu permettant un traitement par stent intracrânien associé à des micro-spires.

Des cas de rupture à court terme et moyen terme d'anévrisme non rompus chez des patients traités par des stents intracrâniens de type « flow diverter » ont été rapportés. L'origine de ces ruptures est inconnue. Un registre prospectif est mise en place sous l'égide de la Société Française de Neuroradiologie. Cette étude aura pour objectif d'évaluer la morbi-mortalité des patients traités par un stent « flow diverter ».²²

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les techniques d'embolisation ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens.

²⁰ Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet. 2003 Jul 12;362(9378):103-10.

²¹ Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2011 Jul;10(7):626-36.

²² <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Stents-intracrâniens-de-type-Flow-Diverter-surveillance-particuliere-de-l-ANSM-et-registre-Diversion-de-la-Societe-Francaise-de-NeuroRadiologie-Point-d-Information>, dernière consultation 27 août 2014

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu du dispositif d'embolisation PIPELINE est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 dans la prise en charge

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques**
- des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

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

La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue, un neurochirurgien et un neurologue.

Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants :

- décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique,
- décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie.

L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).

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

Ce dispositif est réservé aux médecins formés aux techniques et aux interventions percutanées travaillant au sein d'établissements médicaux dotés d'un équipement radioscopique approprié.

PIPELINE doit être utilisé exclusivement par des médecins ayant reçu une formation appropriée à son emploi.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

L'abstention thérapeutique

06.2. NIVEAU(X) D'ASR

Aucune étude comparative ne permet de comparer PIPELINE aux autres flow diverter.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une amélioration du service rendu mineure (ASA IV) du système d'embolisation PIPELINE par rapport à l'abstention thérapeutique.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du système d'embolisation PIPELINE à la transmission des résultats d'une étude observationnelle prospective ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 6 mois.

La CNEDiMTS recommande qu'un suivi de ces patients soit effectué à long terme (5 ans).

Par ailleurs, la Commission souhaite que soit évalué en particulier :

- les modalités de traitement de l'anévrisme intracrânien : médication pré per et post opératoire, type et nombre de stent de type flow diverter utilisé et les traitements associés (microspires, stents standards).
- les taux de ruptures per, post opératoires.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrysmal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques ainsi que les anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrysmal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

Les experts consultés estiment qu'entre 100 et 300 personnes par an seraient concernées en France.

La population cible peut être estimée entre 100 et 300 personnes par an.