

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

08 septembre 2020

Faisant suite à l'examen du 30/06/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 21/07/2020.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 01/09/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 08/09/2020.

CONCLUSIONS

DANIS STENT, endoprothèse œsophagienne auto-expansible couverte amovible (**SX-ELLA Stent Danis**) et son système d'extraction (**ELLA Extractor**).

Demandeur : NOVATECH S.A (France)

Fabricant : ELLA-CS, s.r.o (République Tchèque)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	Traitement d'urgence des hémorragies aiguës abondantes, incontrôlées et réfractaires liées à la rupture de varices œsophagiennes du patient cirrhotique. L'hémorragie est qualifiée de réfractaire en cas d'échec du traitement médical conventionnel (pharmacologique et endoscopique). La pose de SX-ELLA Stent Danis constitue un traitement temporaire des patients en vue de la programmation d'un shunt porto-systémique intrahépatique par voie transjugulaire (<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt : TIPS</i>).
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur retenu :	Sonde de tamponnement œsophagien de Sengstaken-Blakemore
Amélioration du SA :	ASA de niveau III
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Données non spécifiques : Deux recommandations professionnelles et un guide de bonne pratique portant sur la place des prothèses œsophagiennes métalliques auto-expansibles dans le traitement des hémorragies aiguës par rupture de varices œsophagiennes : – <i>European Association for the Study of the Liver</i> (EASL 2018) ; – <i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i> (ESGE ; Spaander <i>et al.</i> 2016) ; – <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> (AASLD ; Garcia-Tsao <i>et al.</i> 2017). Données spécifiques : – L'étude contrôlée randomisée (ECR) Escorsell <i>et al.</i> 2016 (n=28) : analyse intermédiaire ayant évalué l'efficacité et la sécurité de DANIS STENT <i>versus</i> la sonde de Sengstaken-Blakemore chez des patients cirrhotiques ayant une hémorragie aiguë par rupture de varices œsophagiennes pour une majorité réfractaire aux traitements médicaux et endoscopiques ; – La méta-analyse Rodrigues <i>et al.</i> 2019 (n=188) : non comparative, incluant 183 patients implantés avec DANIS STENT issus de 11 études (1 ECR, 10 études observationnelles) et supportant l'utilisation des prothèses œsophagiennes métalliques auto-expansibles en tant que traitement temporaire en l'attente d'un traitement définitif, chez les patients atteints d'hémorragie aiguë par rupture de varices œsophagiennes ; – L'évaluation technologique du NICE sur le dispositif DANIS STENT dans le traitement des hémorragies aiguës par rupture de varices œsophagiennes.
----------------------------	--

Éléments conditionnant le SA : – Spécifications techniques : – Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel. La prise en charge de DANIS STENT est assurée dans la limite d'une unité au maximum par procédure. La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes : – mention dans le dossier médical du patient de la date d'implantation et de l'identification de la prothèse de SX-ELLA Stent Danis ; – programmation d'un shunt porto-systémique intrahépatique par voie transjugulaire (TIPS) dès l'arrêt des saignements œsophagiens. Formation : Seul un médecin possédant la formation appropriée peut réaliser l'implantation et l'extraction (retrait) de la prothèse. Environnement technique : La Commission recommande que le patient soit hospitalisé dans un établissement comportant au moins une unité de soins intensifs et un plateau technique d'endoscopie digestive comprenant du matériel de radiologie (salle d'endoscopie interventionnelle). Modalités d'implantation et d'extraction de la prothèse : Conformément à la notice d'utilisation, la Commission recommande les modalités d'implantation et d'extraction suivantes :
---	---

	– l'implantation de la prothèse de SX-ELLA Stent Danis doit être effectuée à l'aide d'un fil guide sous contrôle endoscopique ou radiographique avec une vérification du bon positionnement de la prothèse par contrôle endoscopique et radiographique ; – l'extraction de la prothèse par ELLA Extractor doit être réalisée sous double contrôle endoscopique et radioscopique (par fluoroscopie). La prothèse de SX-ELLA Stent Danis doit être retirée au maximum dans les 7 jours suivant la date d'implantation et immédiatement après l'implantation d'un TIPS, au cours de la même intervention. Si la prothèse n'arrête pas l'hémorragie, réévaluer les conditions et retirer la prothèse 48 heures au plus tard.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible ne peut être estimée avec précision. A titre informatif, le nombre d'épisodes hémorragiques susceptibles d'être une situation de recours à DANIS STENT est au maximum de 970 par an. A titre informatif, la population rejointe des patients susceptibles d'avoir recours au système DANIS STENT peut être approchée par la population rejointe des patients ayant eu au moins un séjour incluant un acte de « Tamponnement de varices œsogastriques par sonde à ballonnet », soit environ 140 patients par an.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur pour DANIS STENT sont les suivants :

Modèles	Références
SX-ELLA Stent Danis	019-08S-25-135B
ELLA Extractor	015-01-28-1000

01.2. CONDITIONNEMENT

Le système DANIS STENT comprend deux kits distincts :

▪ **SX-ELLA Stent Danis**

SX-ELLA Stent Danis est fourni sous la forme d'un set de procédure unitaire stérile comprenant :

- **1 prothèse SX-ELLA Danis (modèle 08S)** préchargée dans son système de pose ;
- **1 système de pose** dans lequel est préchargé la prothèse SX-ELLA Danis ;
- **1 seringue** en plastique ;
- **1 fil guide**, ultra rigide avec extrémité souple ;
- **1 mode d'emploi** ;
- **1 carte d'identification** pour le patient.

▪ **ELLA Extractor**

ELLA Extractor est fourni sous la forme d'un set de procédure unitaire stérile comprenant :

- **1 câble d'extraction ELLA** ;
- **1 overtube : gaines externe et interne** connectées coaxialement ;
- **1 mode d'emploi**.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Traitement d'urgence des hémorragies aiguës liées à une rupture de varices œsophagiennes, récalcitrantes, c'est-à-dire répondant à au moins une des situations cliniques suivantes : saignements importants et incontrôlés malgré l'administration de solutés de remplissage ou une transfusion sanguine, échec du traitement médical conventionnel (pharmacologique et endoscopique). La pose de Danis Stent constitue un traitement de sauvetage des patients, en vue de la programmation d'un TIPS dans un centre spécialisé.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le compareur revendiqué est la sonde de tamponnement œsophagien, dite de Sengstaken et Blakemore.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de DANIS STENT.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

- **SX-ELLA Stent Danis** : Classe IIb, notification par Electrotechnical Testing Institute (n°1014), République Tchèque.
- **ELLA Extractor** : Classe IIa, notification par Electrotechnical Testing Institute (n°1014), République Tchèque.

03.2. DESCRIPTION

Le système DANIS STENT est composé des deux kits suivants :

- **SX-ELLA Stent Danis**

SX-ELLA Stent Danis est constitué d'une prothèse œsophagienne métallique auto-expansible appelée dans les termes anglophones « Self-Expandable Metal Stent » (SEMS).

Le kit est composé de :

- Une **endoprothèse œsophagienne SX-ELLA Danis** amovible présentant les caractéristiques suivantes (cf Tableau 1 définissant les matériaux de la prothèse) :
 - une plateforme métallique, tressée, auto-expansible ;
 - un revêtement étanche recouvrant la prothèse (prothèse couverte) ;
 - des marqueurs radio-opaques placés au milieu de la prothèse et sur les extrémités ;
 - des extrémités comportant un lasso muni d'un marqueur.
- Un **système de pose dans lequel est préchargé l'endoprothèse** ;
- Une **seringue** en plastique (50 mL) ;
- Un **fil guide Epflex**, ultra rigide avec extrémité souple.

Tableau 1. Matériaux composants la prothèse SX-ELLA Danis

Eléments	Matériaux
Plateforme métallique (stent)	Nitinol (alliage nickel-titane)
Revêtement de la prothèse	Silicone
Marqueurs radio-opaques	Platinim-iridium
Marqueur du lasso	Or

Les dimensions du kit SX-ELLA Danis Stent sont rapportées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Dimensions des éléments du kit SX-ELLA Danis Stent

Eléments		Diamètres	Longueurs (mm)
Prothèse SX-ELLA Danis	Corps	25 mm (Ø nominal)	135 (L nominale)
	Collerettes	30 mm (Ø nominal)	-
Système de pose	1	9,4 mm / 28 F (Ø externe)	600 (L active)
	2	6,6 mm / 20 F (Ø externe)	
Ballon du système de pose (volume nominal d'air à insuffler = 180 mL maximum)	Ballon gonflé	6,0 – 7,0 cm maximum (Ø nominal)	50 (L nominale)
Fil guide Epflex	Fil guide	0,89 mm (0,035")	2600

▪ ELLA Extractor

Le kit d'extraction ELLA Extractor est composé de :

- **Un câble d'extraction ELLA comprenant un fil guide auxiliaire** : le câble d'extraction est muni d'un crochet à arrêtage avec un élément de contrôle du crochet, d'un bloqueur et de marqueurs radio-opaques ;
- **Un « overtube » (gaine externe et interne)** : les gaines interne et externe de l'overtube sont connectées coaxialement (la gaine interne est insérée dans la gaine externe), une bague est placée à l'extrémité distale de la gaine externe et fonctionne comme un marqueur radio-opaque.

Les matériaux et dimensions du dispositif ELLA Extractor sont présentés dans les Tableau 3 et Tableau 4.

Tableau 3. Matériaux composants le dispositif ELLA Extractor

Eléments		Matériaux
Câble ELLA	Câble d'extraction	Acier inoxydable
	Fil-guide auxiliaire	Nitinol (alliage nickel-titane)
Overtube	Gaine externe	PTFE (polytétrafluoroéthylène)
		Bague à l'extrémité distale : acier inoxydable
	Gaine interne	Oragalloy (alliage PA/PO : polyamide-polyoléfines)

Tableau 4. Dimensions du dispositif ELLA Extractor

Eléments		Diamètres (mm)	Longueur (cm)
Câble ELLA	Câble d'extraction	2,6	150
	Fil-guide auxiliaire	0,45	150
Overtube	Gaine externe	9,4 (Ø externe)	100 (L active)
	Gaine interne	5,3 (Ø externe)	100 (L active)

03.3. FONCTIONS ASSUREES

▪ SX-ELLA Stent Danis

Le kit **SX-ELLA Stent Danis** est destiné à l'arrêt des saignements aigus provenant de rupture de varices œsophagiennes (VO). La prothèse SX-ELLA Danis assure une compression directe des varices au niveau de l'œsophage dans l'objectif de juguler les hémorragies liées aux ruptures de VO de manière immédiate pendant toute la durée de pose de la prothèse (soit un maximum de 7 jours).

▪ ELLA Extractor

Le kit **ELLA Extractor** est destiné au retrait de la prothèse œsophagienne SX-ELLA Danis.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 63, 01/04/2020), les actes thérapeutiques associés à la pose et ablation d'endoprothèses de l'œsophage sont référencés sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur le tube digestif – pose, ablation et changement d'une endoprothèse de l'œsophage ».

Code	Libellé de l'acte
HELE002	Pose d'une endoprothèse de l'œsophage, par endoscopie*
HELH001	Pose d'une endoprothèse de l'œsophage, avec guidage radiologique*
HEGE003	Ablation d'une endoprothèse de l'œsophage, par endoscopie

*Ces actes sont actuellement pris en charge dans l'indication suivante : tumeur de l'œsophage.

04 SERVICE ATTENDU

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. DONNEES NON SPECIFIQUES

Au total, 5 recommandations professionnelles (SNFGE 2016¹ ; de Franchis *et al.* 2015² ; Tripathi *et al.* 2015³ ; WGO 2014⁴ ; HAS 2007⁵) et 1 recommandation issue d'association de patients (Rudler 2019⁶) ont été apportées par le demandeur.

En complément, 3 publications concernant la prise en charge des VO hémorragiques ont été identifiées : 2 recommandations (EASL 2018⁷ ; Spaander *et al.* 2016⁸) et 1 guide de bonne pratique (Garcia-Tsao *et al.* 2017⁹).

Parmi toutes ces publications :

- 1 (Rudler 2019⁶) n'a pas été retenue car aucune méthodologie n'était décrite ;
- 5 (SNFGE 2016¹ ; de Franchis *et al.* 2015² ; Tripathi *et al.* 2015³ ; WGO 2014⁴ ; HAS 2007⁵) n'ont pas été retenues dans l'analyse des données car elles ne prenaient pas en compte l'essai contrôlé randomisé (ECR) pivot Escorsell *et al.* 2016¹⁰ ;

¹ SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-entérologie. Prévention et traitement des hémorragies digestives liées à l'hypertension portale chez les malades atteints de cirrhose. 2016 [\[lien\]](#)

² De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015;63(3):743-52. [\[lien\]](#)

³ Tripathi D. *et al.* U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut. 2015 ; 64(11) : 1680-704 [\[lien\]](#)

⁴ World Gastroenterology Organisation (WGO). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines - Varices œsophagiennes. 2014 [\[lien\]](#)

⁵ Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations professionnelles : Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose, Septembre 2007 [\[lien\]](#)

⁶ Rudler M. Prise en charge de la rupture de varices œsophagiennes. 2019 [\[lien\]](#)

⁷ European Association for the Study of the Liver. (EASL) Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69(02):406–460 [\[lien\]](#)

⁸ Spaander MC *et al.* Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2016 Oct;48(10):939-48 [\[lien\]](#)

⁹ Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology 2017;65(01):310–335 [\[lien\]](#)

¹⁰ Escorsell À. *et al.* Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. Hepatology. 2016; 63(6): 1957-67.

- 3 (EASL 2018⁷ ; Garcia-Tsao et al. 2017⁹ ; Spaander et al. 2016⁸) ont été retenues et sont analysées dans cette partie car elles intègrent les études récentes concernant les SEMS (Self-Expandable Metal Stent, correspond aux prothèses œsophagiennes métalliques auto-expansibles) dont l'analyse de l'ECR Escorsell et al. 2016¹⁰.

– **EASL : European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, 2018⁷**

Il s'agit de recommandations de bonne pratique clinique dont l'objectif était de définir la prise en charge des patients atteints de cirrhose décompensée.

La méthode d'élaboration de ces recommandations formulées par un panel d'experts en hépatologie, reposait sur une revue bibliographique réalisée à partir des bases Pubmed et Cochrane jusqu'au 27 mars 2018. Elles ont fait l'objet d'un examen indépendant par des experts et ont été classées en fonction de leur niveau de preuve (niveau allant de I : ECR à III : avis d'autorités respectées, épidémiologie descriptive) et de la force de recommandation (grade 1 : recommandation forte ; grade 2 : recommandation faible).

Les conclusions des auteurs fondées sur la conférence de consensus **Baveno VI de 2015²**, les recommandations de l'**AASLD de 2007¹¹** et l'ECR **Escorsell et al. 2016¹⁰**, sont les suivantes : « Jusqu'à 10-15 % des patients ont des saignements persistants ou des rechutes précoces malgré un traitement par des médicaments vasoactifs, une ligature des varices et des antibiotiques prophylactiques. Le TIPS¹² doit être utilisé comme traitement de sauvetage de choix dans de tels cas (I ;1). La sonde de tamponnement par ballonnet doit être utilisée en cas de saignements incontrôlés, mais avec une expertise préalable et de manière temporaire pour une durée maximale de 24 heures jusqu'à ce qu'un traitement définitif puisse être mis en place (III ; 1). Les SEMS peuvent être utilisés comme alternative à la sonde de tamponnement par ballonnet (I ; 2). »

Ces recommandations placent les SEMS comme une **alternative à la sonde de tamponnement par ballonnet** en cas de **saignements incontrôlés réfractaires** aux traitements pharmacologiques et endoscopiques utilisée de manière **temporaire** jusqu'à ce qu'un traitement définitif puisse être mis en place.

– **Garcia-Tsao et al. 2019 : American Association for the study of liver diseases (AASLD), Practice guidance, Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management, 2017⁹**

Il s'agit d'un guide de bonne pratique développé par un panel d'expert pour aider les cliniciens à comprendre et implémenter les preuves scientifiques récentes concernant la prise en charge des patients cirrhotiques atteints d'hémorragies dues à une hypertension portale.

La méthode d'élaboration de ce guide reposait sur une recherche bibliographique de la littérature récente (période de recherche non précisée) sur la base Pubmed (études cliniques prospectives et méta-analyses) et sur des consensus et opinions d'experts.

Aucune orientation concernant les SEMS n'a été formulée malgré l'analyse de l'ECR **Escorsell et al. 2016¹⁰**. Les conclusions des auteurs concernant l'ECR Escorsell et al. 2016 sont les suivantes : « Un petit ECR multicentrique récent a comparé l'utilisation de la sonde de tamponnement par ballonnet à celle des SEMS insérés par endoscopie chez des patients atteints de cirrhose et d'hémorragies par rupture de VO réfractaires aux traitement médical et endoscopique. Bien qu'aucune différence de survie n'ait pu être démontrée, le contrôle des

¹¹ Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46:922–938.

¹²TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) : shunt porto-systémique intrahépatique par voie transjugulaire, technique non chirurgicale qui consiste à créer sous radioscopie une communication entre une veine sus-hépatique et une branche de la veine porte à travers le foie par la mise en place d'une endoprothèse.

saignements était significativement plus important et les effets indésirables étaient significativement plus faibles dans le groupe SEMS. En outre, ces stents peuvent rester en place jusqu'à 7 jours, ce qui laisse plus de temps pour la réanimation et la planification d'un traitement définitif. ».

Aucune orientation n'a été formulée concernant les SEMS malgré l'analyse de l'ECR Escorsell et al. 2016.

– **Spaander et al. 2016 : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), Clinical Guideline : Esophageal stenting for benign and malignant disease, 2016⁸**

Il s'agit d'une publication ayant pour objectif de décrire le rôle et établir des recommandations concernant les stents œsophagiens chez les patients atteints de pathologies œsophagiennes malignes ou bénignes tels que les hémorragies par rupture de VO.

La méthode d'élaboration de ces recommandations formulées par des groupes experts membres de l'ESGE reposait sur une revue systématique de la littérature (période de recherche non précisée). Ces recommandations ont été classées en fonction de leur niveau de preuve et de leur force établit selon la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). Elles ont été examinées par deux membres du conseil d'administration de l'ESGE, relues par l'ensemble des sociétés savantes nationales et tous les membres de l'ESGE.

Les conclusions des auteurs fondées sur des études observationnelles, sur la méta-analyse de **Marot et al. 2015¹³** et sur l'ECR **Escorsell et al. 2016¹⁰**, sont les suivantes : « *L'ESGE recommande d'envisager la mise en place d'un SEMS pour le traitement des hémorragies par rupture de VO réfractaires aux traitements médicaux, endoscopiques et/ou radiologiques, ou comme traitement initial pour les patients présentant des hémorragies de VO massives (recommandation forte, preuves de qualité modérée).* »

Ces recommandations placent les SEMS à la fois comme :

- Un traitement **initial (1^{ère} intention) des hémorragies de VO massives** ;
- Un traitement pour les **hémorragies de VO réfractaires** aux traitement médicaux et endoscopiques ± radiologiques.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Les données suivantes ont été apportées par le demandeur :

- 1 évaluation technologique du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) datant de 2019¹⁴ ;
- 1 étude contrôlée randomisée (Escorsell et al. 2016¹⁰) ;
- 1 étude rétrospective multicentrique (Pfisterer et al. 2019¹⁵) ;
- 3 méta-analyses (McCarty et al. 2016¹⁶ ; Shao et al. 2016¹⁷ ; Marot et al. 2015¹³) ;
- 2 revues systématiques de la littérature (Pontone et al. 2016¹⁸ ; Maufa et al. 2012¹⁹) ;

¹³ Marot A. et al. Systematic review with meta-analysis: self-expanding metal stents in patients with cirrhosis and severe or refractory oesophageal variceal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42(11-12): 1250-60.

¹⁴ NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Danis stent for acute oesophageal variceal bleeds. 2019 [\[lien\]](#)

¹⁵ Pfisterer N. et al. Outcomes after placement of a SX-ELLA oesophageal stent for refractory variceal bleeding-A national multicentre study. Liver Int. 2019; 39(2): 290-8.

¹⁶ McCarty T.R. et al. Self-expanding metal stents for acute refractory esophageal variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis. Dig Endosc. 2016; 28(5): 539-47.

¹⁷ Shao X.-D. et al. Esophageal Stent for Refractory Variceal Bleeding: A Systemic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2016; 2016: 4054513.

¹⁸ Pontone S. et al. Hemostasis in uncontrolled esophageal variceal bleeding by self-expanding metal stents: a systematic review. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2016; 9(1): 6-11.

¹⁹ Maufa F. et al. Role of self-expandable metal stents in acute variceal bleeding. Int J Hepatol. 2012; 2012: 418369.

– 2 séries de cas rétrospectives (Müller *et al.* 2012²⁰ ; Zehetner *et al.* 2008²¹).

Une recherche complémentaire a permis d'identifier la récente méta-analyse de Rodrigues *et al.* 2019²².

Parmi toutes ces données spécifiques, **l'évaluation technologique du NICE de 2019¹⁴, l'ECR Escorsell *et al.* 2016¹⁰ et la méta-analyse de Rodrigues *et al.* 2019²²** incluant 11 études cliniques, ont été retenues. Les motifs de non-sélection des études non retenues sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Liste des études non retenues et motifs de non-sélection

Etudes	Type d'études	n	Raison(s) de la non-sélection
Pfisterer <i>et al.</i> 2019 ¹⁵	Série de cas rétrospective multicentrique (Autriche)	34	Incluse dans la méta-analyse Rodrigues <i>et al.</i> 2019
McCarty <i>et al.</i> 2016 ¹⁶	Revue systématique de la littérature et méta-analyse de 12 études	155	Méta-analyse comprenant les études d'intérêt présentes dans la méta-analyse Rodrigues <i>et al.</i> 2019 ; critères de jugement ne répondant pas à ceux préconisés dans les recommandations de Baveno VI
Shao <i>et al.</i> 2016 ¹⁷	Revue systématique de la littérature et méta-analyse de 5 études	90	5 études présentes dans la méta-analyse Rodrigues <i>et al.</i> 2019 ; pas de 2 ^{ème} relecteur de sélection des études
Pontone <i>et al.</i> 2016 ¹⁸	Revue systématique de la littérature de 9 études	112	Revue systématique de la littérature comprenant les études d'intérêt présentes dans la méta-analyse Rodrigues <i>et al.</i> 2019
Marot <i>et al.</i> 2015 ¹³	Revue systématique de la littérature et méta-analyse de 13 études	146	Analysée dans les recommandations de Spaander <i>et al.</i> 2016 (ESGE)
Müller <i>et al.</i> 2015 ²⁰	Série de cas rétrospective monocentrique (Allemagne)	11	Incluse dans la méta-analyse Rodrigues <i>et al.</i> 2019
Maufa <i>et al.</i> 2012 ¹⁹	Revue de la littérature de 5 études	77	Méthodologie non clairement expliquée et revue de la littérature contenant les études d'intérêt présentées dans la méta-analyse Rodrigues <i>et al.</i> 2019
Zehetner <i>et al.</i> 2008 ²¹	Série de cas rétrospective monocentrique (Autriche)	34	Incluse dans la méta-analyse Rodrigues <i>et al.</i> 2019 et l'analyse de NICE de 2019

n=nombre de patients

– **Evaluation technologique du NICE, Royaume-Uni : *Danis stent for acute esophageal variceal bleeds*, juin 2019¹⁴**

Le NICE a publié une communication intitulée Medtech innovation briefing (MIB) sur le système DANIS STENT dans le traitement des hémorragies aiguës de VO. Ces MIB ont été instaurés par le National Health Service (NHS) et conçus pour l'aider dans ses décisions concernant l'utilisation de nouvelles technologies médicales. Ils comprennent une description de la technologie, l'évaluation des preuves cliniques pertinentes et des coûts probables associés à cette même technologie, son utilisation et son rôle potentiel dans le parcours de soins au Royaume-Uni.

La recherche bibliographique a été effectuée de manière à identifier les études de plus haut niveau de preuve disponibles au regard de l'efficacité clinique du dispositif. Les résumés de conférences, les essais cliniques dans une autre langue que l'anglais, les protocoles et les articles dont le résumé ou l'article en entier n'était pas accessible librement sur internet ont été exclus de la sélection. Les ECR et les revues systématiques disponibles représentaient le

²⁰ Müller M. *et al.* Self-Expandable Metal Stents for Persisting Esophageal Variceal Bleeding after Band Ligation or Injection-Therapy: A Retrospective Study. PLoS ONE. 2015; 10(6): e0126525.

²¹ Zehetner J. *et al.* Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. Surg Endosc. 2008; 22(10): 2149-52.

²² Rodrigues MD. *et al.* Balloon Tamponade and Esophageal Stenting for Esophageal Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Semin Liver Dis. 2019 May;39(2):178-194.

niveau de preuve le plus recherché dans un premier temps puis les autres types d'études étaient analysées dans un second temps (période de recherche non précisée).

Au total, 6 études cliniques ont été analysées (1 ECR Escorsell *et al.* 2016¹⁰, 1 étude cas-témoin Maiwall *et al.* 2018²³ et 4 séries de cas : Pfisterer *et al.* 2019¹⁵, Déchéne *et al.* 2012²⁴, Wright *et al.* 2010²⁵, Zehetner *et al.* 2008²¹) totalisant 202 patients atteints d'hémorragies réfractaires par rupture de VO. Parmi ces patients, 134 ont été implantés par SX-ELLA Stent Danis. Les critères de jugement cliniquement pertinents rapportés comprenaient : le contrôle des saignements aigus, l'absence de récurrence de saignements, l'absence d'événements indésirables graves et la survie des patients.

Les principales conclusions du NICE sont les suivantes :

- Concernant la technique d'implantation : le système de pose est doté d'une valve de pression de sécurité qui empêche le ballon gastrique d'être gonflé dans l'œsophage, ce qui peut contribuer à minimiser le risque de perforation de l'œsophage.
- Concernant sa place dans la stratégie thérapeutique : il s'agit d'une alternative à la sonde de tamponnement ou au TIPS précoce, chez les patients âgés de 16 ans et plus ayant une hémorragie aiguë par rupture de VO réfractaire au traitement médical conventionnel, en accord avec les recommandations cliniques existantes.
- Concernant les études cliniques :
 - Les preuves cliniques suggèrent que DANIS STENT est efficace pour contrôler les saignements œsophagiens aigus réfractaires, en tant que traitement transitoire en l'attente d'un traitement définitif ;
 - Un ECR (Escorsell *et al.* 2016¹⁰) suggère qu'il pourrait s'agir d'une méthode plus efficace avec un meilleur profil de sécurité que la sonde de tamponnement de Sengstaken-Blakemore ;
 - Cependant, la plupart des études sont des séries de cas non comparatives avec un faible nombre de sujets, ce qui entraîne des difficultés à tirer des conclusions sur l'efficacité de DANIS STENT par rapport au soins standards.

Selon l'évaluation technologique du NICE analysant 6 études cliniques totalisant 202 patients atteints d'**hémorragies réfractaires au traitement médical conventionnel** par rupture de VO :

- Les **avantages potentiels** de DANIS STENT par rapport à la sonde de tamponnement sont : un meilleur contrôle de saignement, un temps accru pour stabiliser le patient avec un traitement définitif, un meilleur profil de sécurité. Cependant, la mortalité et la durée de séjour sont similaires ;
- Les **limites et incertitudes identifiées** dans les études cliniques concernent principalement : le manque d'étude comparant DANIS STENT aux traitements standards recommandés par le NICE, le faible niveau de preuve des études analysées, l'incohérence dans les études concernant la procédure d'implantation par endoscopie, la variabilité de la durée de l'implantation du stent entre les différentes études.

A noter que cette évaluation technologique du NICE prend en compte les résultats des critères de jugement secondaires des études cliniques pour tirer ses conclusions et considère également les coûts probables associés à cette nouvelle technologie dans un contexte de soins particuliers et spécifiques au Royaume-Uni.

²³ Maiwall R, Jamwal KD, Bhardwaj A, et al. SX-Ella Stent Danis effectively controls refractory variceal bleed in patients with acute-on-chronic liver failure. *Dig Dis Sci* 2018;63(02):493–501.

²⁴ Dechéne A, El Fouly AH, Bechmann LP, et al. Acute management of refractory variceal bleeding in liver cirrhosis by self-expanding metal stents. *Digestion* 2012;85(03):185–191.

²⁵ Wright G, Lewis H, Hogan B, Burroughs A, Patch D, O'Beirne J. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gastrointest Endosc* 2010 ;71(01): 71–78

– Etude contrôlée randomisée : Escorsell et al. 2016¹⁰

Il s'agit d'une **analyse intermédiaire** (cf résumé tabulé détaillé en Annexe) prévue au protocole d'une étude contrôlée randomisée multicentrique (4 centres hospitaliers en Espagne), réalisée en ouvert, fondée sur l'hypothèse qu'un traitement par une prothèse œsophagienne métallique auto-expansible pourrait entraîner un meilleur rapport bénéfices / risques comparé à la sonde de tamponnement pour des patients atteints d'hémorragie aiguë par rupture de VO, réfractaires aux traitements médicaux et endoscopiques.

Méthode :

Les patients étaient randomisés selon un ratio 1 :1 dans le groupe « Danis stent » ou dans le groupe « sonde Sengstaken-Blakemore ».

Les patients présentant une **hémorragie aiguë réfractaire** c'est-à-dire un échec de contrôle des saignements (défini selon les critères de Baveno IV), malgré un traitement pharmacologique et endoscopique adapté ou une **hémorragie massive** c'est-à-dire non contrôlée par l'administration de solutés de remplissage et/ou une transfusion sanguine et un traitement pharmacologique sans nécessaire recours à un traitement endoscopique préalable, ont été inclus.

Le critère de jugement principal était le **succès du traitement durant les 15 premiers jours suivant l'inclusion**. Il s'agit d'un critère composite comprenant la combinaison des 3 événements suivants : absence de saignement digestif, absence d'événements indésirables graves (EIG) et survie. Les critères secondaires regroupaient notamment les critères isolés constituant le critère de jugement principal à 15 jours et à 6 semaines suivant l'inclusion des patients.

Le calcul d'échantillon était de 46 patients au total (23 dans chaque groupe) en comptant une différence attendue de 35% entre les deux groupes pour le critère de jugement principal (succès du traitement estimé à 55% pour le groupe contrôle et 90% pour le groupe expérimental selon les données de la littérature). L'analyse intermédiaire a été prévue au protocole pour inclure 60% des patients initialement prévu soit 28 patients. Il a été indiqué que l'étude serait terminée si l'analyse intermédiaire démontrait une différence statistiquement significative concernant le critère de jugement principal ($p < 0,02$) ou la futilité (absence de différences) ou à 3 ans de suivi (arrêt des subventions accordées pour l'étude).

Résultats :

Entre mars 2009 et janvier 2013, 58 patients ont été recrutés dont 28 randomisés et analysés avec : 13 dans le groupe « Danis stent » (âge médian de 69 ans et 100% d'hommes) et 15 dans le groupe contrôle (âge médian de 54 ans et 80% d'hommes). Au total, 82% (23/28) des patients ont préalablement été traités par un traitement endoscopique (ligature élastique ou sclérothérapie) ; 39% (11/28) avaient une hémorragie active à l'endoscopie initiale (31% dans le groupe « Danis stent » et 47% dans le groupe contrôle) et 54% (15/28) avaient un choc hypovolémique à l'inclusion (39% dans le groupe « Danis stent » et 67% dans le groupe contrôle). La durée de suivi des patients était de 6 semaines et aucun patient n'a été perdu de vue pendant cette période.

Les résultats inhérents au critère de jugement principal en intention de traiter (ITT) sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critère de jugement principal (CJP)	Danis stent (N=13)	Sonde Sengstaken-Blakemore (N=15)	P value
Succès de traitement	8 (61,5%)*	3 (20%)	0,025

*Dans la publication, il y a une incohérence dans le calcul du pourcentage des patients qui est de 66% alors que lorsqu'on fait le calcul en ITT : $8/13 = 61,5\%$ (et non 66%).

Les résultats des principaux critères de jugement secondaires à 15 jours et 6 semaines de suivi en ITT sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement secondaires (CJS)	Danis stent (N=13)	Sonde Sengstaken-Blakemore (N=15)
A 15 jours de suivi (critères de jugement isolés composant le CJP)		
Absence de saignement	11 (85%)	7 (47%)
Absence d'EIG	11 (85%)	8 (53%)
Survie	9 (69%)	8 (47%)
A 6 semaines de suivi		
Absence de saignement	7 (54%)	7 (47%)
Survie	7 (54%)	6 (40%)
Autres		
Absence d'EIG liés au dispositif à 15 jours	12 (92%)	9 (60%)
N jours avec le dispositif en place*	5 (0 – 12)	1 (0 – 2)
N jours en unité de soins intensifs (USI) (indice de saignement) *	8 (2 – 16)	8 (1 – 28)
N jours à l'hôpital (indice de saignement) *	14 (0 – 24)	14 (0 – 41)

*médiane (intervalle)

Les résultats de cet essai contrôlé randomisé sont à interpréter avec précaution au regard des limites et incertitudes suivants :

Concernant le critère de jugement principal :

- **Selon les conditions d'arrêt d'étude de l'analyse intermédiaire** (différence statistiquement significative concernant le critère de jugement principal ($p < 0,02$) ou futilité (absence de différences) ou suivi à 3 ans (fin de subvention accordée pour l'étude)), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements sur le critère de jugement principal car $p = 0,025 > 0,02$. Par ailleurs, la raison d'arrêt de l'étude n'a pas été argumentée.
- **Le critère de jugement principal ne répond pas à celui préconisé dans le consensus international Baveno VI** (mortalité à 6 semaines pour le traitement des hémorragies aiguës de VO) ;

Concernant les caractéristiques des patients à l'inclusion :

- **Dans le groupe contrôle, un plus grand nombre de patients** : était éligible à un TIPS précoce (67% versus 55%), avait une hémorragie active à l'endoscopie initiale (47% versus 31%), avait un choc hypovolémique (67% versus 39%) et des antécédents d'hémorragie de VO (60% versus 46%) ;
- **Une majorité de patients inclus (82%) a préalablement été traitée par endoscopie** (ligature élastique ou sclérothérapie) et est donc considérée comme réfractaire aux traitements endoscopiques.

– Méta-analyse : Rodrigues et al. 2019²²

Une méta-analyse publiée en 2019 a évalué les données disponibles supportant l'utilisation (expérience clinique, efficacité et complications) des sondes de tamponnement par ballonnet (telles que la sonde de Sengstaken-Blakemore et de Linton-Nachlas) et des SEMS en tant que traitements temporaires appelés « *bridges* » en l'attente d'un traitement définitif des patients atteints d'hémorragie massive de VO ou d'hémorragie aiguë de VO réfractaire aux traitements médicaux standards.

Méthode :

Une revue systématique de la littérature a été réalisée jusqu'au 29 mars 2018 sur les bases PubMed, Scopus et Embase. Les études publiées avant l'année 1980 n'ont pas été incluses car les traitements pharmacologiques et endoscopiques n'étaient pas considérés comme la

pratique standard avant cette période. La sélection des études et l'extraction des données ont été réalisées en accord avec les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Les études retenues devaient respecter les critères suivants : études contrôlées randomisées ou études prospectives ou rétrospectives ou séries de cas incluant au moins 6 patients atteints de cirrhose et d'hémorragie de VO traités par sonde de tamponnement par ballonnet ou SEMS en l'attente d'un traitement définitif. La qualité des études incluses a été évaluée en utilisant l'échelle Newcastle-Ottawa Scale (NOS) qui classe le niveau de qualité des études en fonction du nombre de point attribué : études de bonne qualité si NOS ≥ 12 points ; études de qualité modérée si NOS entre 8 et 11 points ; études de faible qualité si NOS < 8 points. Trois points additionnels étaient ajoutés pour les ECR et seules les études ayant un NOS ≥ 7 ont été retenues pour l'analyse finale. Les principaux critères de jugement évalués étaient :

- L'incapacité à contrôler les saignements : à 24 heure, à court terme (à l'hôpital, environ 5 jours) et à moyen terme (entre 30 jours et 6 semaines) ;
- La mortalité : à court terme (à l'hôpital, environ 5 jours) et à moyen terme (entre 30 jours et 6 semaines) ;
- Les événements indésirables liés à ces traitements.

Résultats :

Seuls les résultats concernant les SEMS sont présentés ci-dessous.

Critères	SEMS
Données générales	
Nombre d'études analysées, N	11
Nombre de patients, n	188
Dispositifs utilisés, N études ; n patients (%)	▪ Danis stent : N=10/11, n= 183 (97%) ▪ Choo stent et Boubela-Danis : N=1/11, n=5 (3%).
Caractéristiques démographiques	
– Cirrhose, n (%)	187 (99,5%)
– Score Child-Pugh ²⁶ C, n (%)	85/129 (65,9%)
– Age moyen	56,5 $\pm$ 7 ans
Indications	
– Hémorragie massive aigue SANS tentative préalable d'endoscopie $\pm$ ttt vasoactifs, n (%)	25 (13%)
– Hémorragie aigue réfractaire : AVEC tentative préalable d'endoscopie $\pm$ ttt vasoactifs, n (%)	163 (87%)
Types d'étude, N	
– Essai contrôlé randomisé	1 ¹⁰
▪ Comparateur	Sonde de Sengstaken-Blakemore
– Etude cas-témoin rétrospective	1 ²³
▪ Comparateur	Traitements standards (ttt endoscopiques + vasoactifs $\pm$ sonde de tamponnement)
– Série de cas prospective	1 ²⁷
– Séries de cas rétrospectives	8 ^{15, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30}

²⁶ Score de Child-Pugh : score pronostic de la cirrhose prenant en compte 5 variables : albumine, bilirubine, ascite, encéphalopathie, INR/TP et classé en 3 catégories en fonction du score total des points : Child-Pugh A (5-6 points) : survie à 1 an de 100%; Child-Pugh B (7-9 points) : survie à 1 an de 80%; Child-Pugh C (10-15 points) : survie à 1 an de 45%. Score allant de 5 à 15 (plus le score est élevé, plus le pronostic est sévère).

²⁷ Zakaria MS, Hamza IM, Mohey MA, Hubamnn RG. The first Egyptian experience using new self-expandable metal stents in acute esophageal variceal bleeding: pilot study. Saudi J Gastroenterol 2013;19(04):177–181.

²⁸ Fierz FC, Kistler W, Stenz V, Gubler C. Treatment of esophageal variceal hemorrhage with self-expanding metal stents as a rescue maneuver in a Swiss multicentric cohort. Case Rep Gastroenterol 2013;7(01):97–105.

²⁹ Drastich P, Brezina J, Frankova S, Sperl J, Spicak J. Treatment of uncontrollable acute variceal bleeding with self-expanding metal stent: a single center experience. Paper presented at: Baveno VI Consensus Workshop Stratifying Risk and Individualizing Care for Portal Hypertension; April 11, 2015; Baveno

³⁰ Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. Endoscopy 2006;38(09):896–901

Critères	SEMS	
Critères de jugements		
Etudes (stratification sur la qualité, haute qualité : NOS ≥ 11 points)	Toutes N=11	Haute qualité N=4
– Echec de contrôle saignements, n (%)		
▪ à 24 heures	10,3% (I ² : 81% ; p=0,094)	16,3% (I ² : 0% ; p=0,825)
▪ à court terme (5 jours, hôpital)	12,7% (I ² : 30% ; p=0,168)	20,1% (I ² : 0% ; p=0,538)
▪ à moyen terme (30 jours à 6 semaines)	21% (I ² : 75% ; p<0,001)	34,3% (I ² : 0% ; p=0,684)
– Mortalité, n (%)		
▪ à court terme (5 jours, hôpital)	21,3% (I ² : 42% ; p=0,101)	26,3% (I ² : 22% ; p=0,277)
▪ à moyen terme (30 jours à 6 semaines)	41,8% (I ² : 67% ; p<0,001)	50% (I ² : 0% ; p=0,912)
– Accès à un traitement ultérieur, n (%) (TIPS, endoscopie, chirurgie, transplantation).	Données disponibles N=10 études	
	▪ TIPS : 27/174 (16%) ▪ Ligature élastique : 16 ▪ Sclérothérapie : 7 ▪ Nouveau stent : 5 ▪ Sonde de tamponnement : 5 ▪ Hémospray :1	

n=nombre de patients, N=nombre d'études, I² : coefficient d'hétérogénéité

Cette méta-analyse rapporte des résultats pour les patients ayant été traités par SEMS **sans groupe contrôle** et ne permet donc pas de comparer les SEMS à une stratégie de référence.

Une majorité de patients inclus (87%) a préalablement été traitée par endoscopie (ligature élastique ou sclérothérapie) ± médicaments vaso-actifs et est donc considérée comme réfractaire aux traitements endoscopiques ± pharmacologiques.

Néanmoins, l'extrapolabilité de ces résultats reste limitée en raison de :

- **Un faible niveau de preuves** des études incluses avec 10 études monocentriques non comparatives dont 9 rétrospectives sur un total de 11 études ;
- **L'absence d'analyse comparative** possible par rapport à une stratégie de référence (en raison de l'unique ECR disponible).

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

- **Evaluation technologique du NICE, Royaume-Uni : Danis stent for acute esophageal variceal bleeds, juin 2019¹⁴**

Dans l'analyse des études, le NICE rapporte :

- **Migration de stent** (21%, Zehetner *et al.* 2008²¹ ; 38%, Pfisterer *et al.* 2019¹⁵) ;
- **Ulcération œsophagienne** (12%, Pfisterer *et al.* 2019¹⁵) ;
 - Ulcération œsophagienne proximale (10%, Wright *et al.* 2010²⁵) ;
 - Ulcération œsophagienne distale durant l'extraction du stent (3%, Zehetner *et al.* 2008²¹).

- **Etude contrôlée randomisée : Escorsell *et al.* 2016¹⁰**

Nombre de patients, nombre d'EI et types d'EI	Danis stent (n=13)	Sonde Sengstaken-Blakemore (n=15)
Patients présentant des événements indésirables, n (%)		
– Au moins un EI	4 (31%)	11 (73%)
– Au moins un EIG	2 (15%)	7 (47%)

Nombre de patients, nombre d'EI et types d'EI	Danis stent (n=13)	Sonde Sengstaken-Blakemore (n=15)
– Au moins un EIG lié au dispositif	1 (8%)	6 (40%)
Nombre total des événements indésirables, N	6	14
Événements indésirables graves, N		
– Arrêt cardio-respiratoire	1	1
– Syndrome hépatorénal	1	0
– Pneumonie d'inhalation	0	5
– Rupture œsophagienne	0	1
Événements indésirables modérés, n		
– Infection	2	1
– Ulcère œsophagien (sans saignement actif)	1	1
– Broncho-aspiration sans pneumonie d'inhalation	1	3
– Convulsions	0	1
– Accident ischémique transitoire	0	1

n= nombre de patients ; N= nombre d'EI

– Méta-analyse : Rodrigues et al. 2019²²

Nombre et types d'EI	SEMS : Danis Stent à 97% (n patients total = 188)	
	Toutes : 11 études	Haute qualité : 4 études
Etudes (stratification sur la qualité, haute qualité : NOS ≥ 11 points)		
– EI totaux	12,5% (I ² : 46% ; p=0,055)	18,1% (I ² : 52% ; p=0,100)
– EI liés au dispositif	9,2% (I ² : 1% ; p=0,429)	-
– Migration du dispositif	23,8% (I ² : 29% ; p=0,184)	-
Total des événements indésirables, N	56	
Total des EI majeurs, N	6	
– Infection (« non-aspiration »)	2	
– Encéphalopathie hépatique	1	
– Arrêt/détresse cardiorespiratoire	1	
– Syndrome hépatorénale	1	
– Compression bronchique	1* ; **	
Total des EI mineurs liés au DM, N	50	
– Migration de stent	36	
– Ulcère œsophagien	10	
– Eructations	2	
– Inconfort – douleur – oppression thoracique	1	
– Dysphagie	1	

*EI lié au dispositif ; **EI ayant entraîné le décès ; n= nombre de patients ; N= nombre d'EI

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur sur les 5 dernières années (de 2015 à 2019) rapportent 4 événements indésirables (0,09% dans le monde ; 0,11% en Europe et 4,44% en France).

Les 4 EI rapportés étaient des décès dont 1 non lié au dispositif et 3 dont la cause n'était pas confirmée.

Au total,

Deux recommandations européennes (EASL, 2018 et ESGE, 2016) préconisent l'utilisation des prothèses œsophagiennes métalliques auto-expansibles en cas d'hémorragie aiguë de VO, réfractaire au traitement médical conventionnel (pharmacologique et endoscopique). L'EASL précise qu'il s'agit d'un traitement temporaire pour les saignements incontrôlés, en alternative à la sonde de tamponnement par ballonnet. L'ESGE recommande également leur utilisation en cas d'hémorragie massive en traitement de première intention. En revanche, le guide de bonne pratique de l'AASLD ne formule aucune orientation sur ces prothèses œsophagiennes.

L'essai contrôlé randomisé Escorsell et al., spécifique, comparant DANIS STENT à la sonde de tamponnement de Sengstaken-Blakemore, porte sur une majorité de patients ayant eu préalablement un traitement endoscopique (82%). Les résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal : succès du traitement à 15 jours (critère composite évaluant le contrôle des saignements, la survie et l'absence d'événements indésirables graves). A 6 semaines, il n'y a pas de différence statistiquement significative sur la survie et le contrôle des saignements (critères de jugement secondaires) entre DANIS STENT et la sonde de tamponnement de Sengstaken-Blakemore. En revanche, le taux de patients ayant eu des EI, EIG et EIG liés aux dispositifs est inférieur dans le groupe DANIS STENT par rapport au groupe contrôle (respectivement 31% versus 73% pour les EI ; 15% versus 47% pour les EIG et 8% versus 40% pour les EIG liés aux dispositifs).

La méta-analyse de Rodrigues et al., spécifique pour 97% des patients, a inclus des patients ayant une hémorragie aiguë par rupture de VO, majoritairement en échec des traitements endoscopiques ± vasoactifs (87%). Elle permet de mettre en évidence les principaux EI liés aux prothèses œsophagiennes métalliques auto-expansibles, à savoir des migrations de stent et des ulcères œsophagiens.

L'évaluation technologique du NICE recommande l'utilisation de DANIS STENT en tant qu'alternative à la sonde de tamponnement ou au TIPS précoce pour les hémorragies par rupture de VO réfractaires au traitement médical conventionnel. Elle suggère que DANIS STENT peut être une méthode plus efficace avec un meilleur profil de sécurité que la sonde de tamponnement mais regrette le manque d'étude comparative.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'hémorragie digestive par rupture de VO est l'une des principales complications de l'hypertension portale chez le patient cirrhotique. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique. La prise en charge doit commencer le plus tôt possible, idéalement au domicile du malade ou pendant le transport médicalisé⁵.

En accord avec les nombreuses recommandations professionnelles, la stratégie thérapeutique des hémorragies par rupture de VO chez le patient cirrhotique est la suivante^{1,2,3,4,5,31} :

- La prise en charge initiale repose simultanément sur :
 - L'identification de la cirrhose (pronostic plus sévère) ;

³¹ National Institute for Health and Care Excellence. Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. NICE Clinical guideline. London : NICE; 2012. (mis à jour en 2016) [[lien](#)]

- La prise en charge du **syndrome hémorragique** ayant pour objectif principal de corriger les perturbations hémodynamiques (solutés de remplissage et/ou transfusions sanguines) ;
 - La mise en œuvre d'un **traitement pharmacologique vaso-actif** le plus précocement possible (somatostatine et analogues de la terlipressine) ;
 - Indépendamment de l'origine de l'hémorragie digestive, une **antibioprophylaxie** est recommandée afin de prévenir une éventuelle infection spontanée du liquide d'ascite.
- L'endoscopie œsogastroduodénale est recommandée systématiquement, à la fois à visée diagnostique (pour affirmer l'origine du saignement) et thérapeutique (pour contrôler l'hémorragie et prévenir la récurrence précoce). Elle doit être réalisée en structure spécialisée dès que le patient est en situation hémodynamique stable, au plus tard dans les 12 heures après le début de l'hémorragie. Le traitement endoscopique recommandé est :
- La **ligature élastique** en 1^{ère} intention ;
 - En cas d'échec, la **sclérothérapie**.
- En cas de persistance ou récurrence à court terme de l'hémorragie, l'attitude dépend des constatations de l'endoscopie initiale, de la sévérité de la récurrence et de la qualité du geste thérapeutique réalisé. La **répétition du geste thérapeutique par endoscopie pendant les 5 premiers jours** de l'hémorragie est à privilégier selon la situation hémodynamique du patient, après un contrôle initial de l'hémorragie.
- Si malgré tout l'hémorragie persiste ou récurrence précocement, l'hémorragie est dite « réfractaire »³², c'est-à-dire en échec du contrôle des saignements malgré l'administration de traitements pharmacologiques et endoscopiques (les critères permettant d'évaluer l'échec de contrôle des saignements sont définis dans la conférence de consensus internationale Baveno V³³, non modifiés dans Baveno VI²) :
- La mise en place d'un **TIPS de sauvetage** (anastomose/shunt porto-systémique intrahépatique par voie transjugulaire) est possible en l'absence de contre-indication³⁴. Si la récurrence hémorragique est sévère ou en cas d'hémorragie persistante réfractaire aux traitements pharmacologiques et endoscopiques, le TIPS utilisant une endoprothèse couverte est la meilleure option ;
 - En attendant la réalisation d'un traitement définitif (telle que la pose d'un TIPS), si l'hémorragie est incontrôlée (persistante)^{35,36} :
 - Une **sonde de tamponnement par ballonnet** pourrait être utilisée de manière temporaire (au maximum 24 h) uniquement en cas d'hémorragie par rupture de VO réfractaire compte tenu de l'incidence élevée des événements indésirables graves liés à cette procédure, avec un suivi en soins intensifs et en envisageant une intubation³⁷ [*grades des recommandations : (5 ; D)² ; (1b ; B)³ ; (III ; 1)⁷ ; (très faible qualité)³⁸*]
 - Les données cliniques suggèrent que **les prothèses œsophagiennes métalliques auto-expansibles couvertes (Self-Expandable Metal Stent, SEMS)** peuvent être

³² Société nationale française de gastroentérologie, Association française pour l'étude du foie. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004 ;28(Spec No 2):5-334.

³³ De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2005 ;43(1):167-76.

³⁴ Les contre-indications au TIPS sont : la thrombose portale, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'encéphalopathie hépatique.

³⁵ Les critères de saignements incontrôlés (persistants) sont : transfusion de plus de 3 concentrés érythrocytaires et impossibilité d'augmenter la pression artérielle systolique de 20 mmHg ou à plus de 70 mmHg et/ou fréquence cardiaque à plus de 100 battements par minute ou absence de réduction de 20 battements par minute de la fréquence cardiaque de base.

³⁶ Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale, Société de réanimation de langue française, Société française d'anesthésie et de réanimation. Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues. Recommandations pour la pratique clinique. Réanim Urg 1997;6(3 bis):331-425.

³⁷ Selon l'Organisation mondiale de gastro-entérologie, l'utilisation temporaire d'une sonde de tamponnement peut être effectuée dans les centres où l'endoscopie et le TIPS ne sont pas facilement réalisables.

³⁸ ASGE (American Society of Gastrointestinal Endoscopy) Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage Gastrointest Endosc 2014;80:221-227 [\[lien\]](#)

une alternative aussi efficace, et avec un meilleur profil de sécurité, que la sonde de tamponnement, en cas d'hémorragie par rupture de VO réfractaire [grades des recommandations : (4 ;C) ² ; (I ;2) ⁷ ; (recommandation forte, preuves de qualité modérée)⁹].

Selon l'ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy), l'utilisation des SEMS peut être envisagée pour le traitement des hémorragies par rupture de VO réfractaires aux traitements médicaux, endoscopiques et/ou radiologiques, **ou comme traitement initial** pour les patients présentant une hémorragie massive de VO [recommandation forte, preuves de qualité modérée]⁹.

- Concernant les patients à haut risque d'échec du traitement et toujours après un traitement initial pharmacologique et endoscopique, un **TIPS précoce** (dans les 72h, idéalement dans les 24h) peut être proposé. Cela concerne les patients Child-Pugh classe C < 14 points **ou** Child-Pugh classe B et ayant une hémorragie des VO, des varices œsogastriques de type 1, des varices œsogastriques de type 2. Les critères de haut risque pour les patients Child-Pugh classe B avec hémorragie doivent être définis par des études cliniques supplémentaires².
- ▶ En prévention secondaire d'hémorragie par rupture de VO (traitement définitif) ^{2,5} :
 - **Un traitement pharmacologique** (bétabloquant non cardiosélectif) **et endoscopique** (ligature endoscopique jusqu'à l'éradication des varices) est recommandé en première intention ;
 - En cas d'échec de ces traitements, la pose d'un **TIPS** est le traitement de choix en l'absence de contre-indication, ce qui permettrait, outre la diminution de la pression portale, de réaliser une embolisation des voies de dérivation alimentant les VO ;
 - Le **traitement chirurgical** est une alternative au TIPS chez les patients Child-Pugh A et B ;
 - La **transplantation hépatique** chez les patients éligibles doit être envisagée ; pendant la période d'attente de la transplantation, le TIPS peut être réalisé.

Au vu des données analysées, la Commission estime que DANIS STENT a un intérêt chez les patients cirrhotiques dans la stratégie thérapeutique des hémorragies aiguës abondantes, incontrôlées et réfractaires (c'est-à-dire en cas d'échec du traitement médical conventionnel : pharmacologique et endoscopique), liées à une rupture de varices œsophagiennes. La pose de SX-ELLA Stent Danis constitue un traitement temporaire des patients, pouvant être utilisé en alternative à la sonde de tamponnement par ballonnet, en vue de la programmation d'un TIPS.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système DANIS STENT dans la prise en charge des patients cirrhotiques atteints d'hémorragies aiguës abondantes, incontrôlées et réfractaires liées à la rupture de varices œsophagiennes. L'hémorragie est qualifiée de réfractaire en cas d'échec du traitement médical conventionnel (pharmacologique et endoscopique).

La pose de SX-ELLA Stent Danis constitue un traitement temporaire des patients en vue de la programmation d'un shunt porto-systémique intrahépatique par voie transjugulaire (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt* ; TIPS).

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'**hémorragie aiguë par rupture de VO** est une des complications majeures de l'hypertension portale et représente la deuxième cause de mortalité du patient cirrhotique. Le taux de mortalité est de 10 à 20 % à 6 semaines². En l'absence de traitement, la mortalité liée à l'épisode hémorragique est de 30 à 50%³⁹.

La cause la plus fréquente d'hypertension portale en France est la cirrhose. Dans de moindre mesure, les autres causes d'hypertension portale peuvent être l'apparition de thrombose portale ou de thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari).

La découverte d'une hypertension portale a souvent lieu à l'occasion d'une de ses complications (hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, ascite, encéphalopathie hépatique et complication pleuropulmonaires). La gravité des complications de l'hypertension portale est indissociable de la gravité de la cirrhose. L'épisode hémorragique peut aggraver la fonction hépatique et décompenser l'hépatopathie sous-jacente³⁹.

Les hémorragies aiguës par rupture de varices œsophagiennes chez le patient cirrhotique sont des affections graves engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les hémorragies par rupture de VO représentent 3 à 23% des causes d'hémorragies digestives hautes et 40 à 75% des causes d'hémorragies chez le patient cirrhotique. Concernant les données de **prévalence**, une hémorragie par rupture de VO survient chez plus de 30% des cas de cirrhose. En France, la **prévalence** de la cirrhose est estimée de 2 000 à 3 300 cas par million d'habitant, avec une **incidence** annuelle de 150 à 200 cas par million d'habitant³⁹.

D'après la conférence de consensus française de 2003³², l'**incidence** des hémorragies par rupture de VO est de 14,5 pour 100 000 patients cirrhotiques. Après l'administration de traitements pharmacologiques et endoscopiques, la persistance de l'hémorragie ou une récurrence précoce survient dans 20 à 30% des cas. Une nouvelle endoscopie est justifiée en vue d'un geste d'hémostase ; elle permet de contrôler 10% d'hémorragies supplémentaires. A la suite d'une prise en charge par des traitements pharmacologiques et endoscopiques répétés, dans 5 à 10% des hémorragies par rupture de VO, l'hémorragie persiste ou récurrence précocement (**hémorragie réfractaire**). D'après l'EASL en 2018⁷, jusqu'à 10 à 15% des patients ont des saignements persistants ou des rechutes précoces malgré un traitement par des médicaments vasoactifs, une ligature des varices et des antibiotiques prophylactiques.

04.2.3. IMPACT

Chez les patients atteints d'hémorragie aiguë de VO réfractaire au traitement médical conventionnel (pharmacologique et endoscopique), en l'attente d'un traitement définitif tel que la pose d'un TIPS, en cas d'hémorragie abondante et incontrôlée, l'utilisation d'une sonde de tamponnement telle que la sonde de Sengstaken-Blakemore peut être envisagée.

Dans ce contexte, l'utilisation de DANIS STENT répond à un **besoin médical couvert** par la sonde de tamponnement de Sengstaken-Blakemore.

³⁹ Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations professionnelles : Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose, Argumentaire, Septembre 2007 [\[lien\]](#)

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de l'intérêt de DANIS STENT sur les hémorragies aiguës par rupture de varices œsophagiennes qui sont des pathologies graves, DANIS STENT a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale. La Commission retient l'indication suivante : « Traitement d'urgence des hémorragies aiguës abondantes, incontrôlées et réfractaires liées à la rupture de varices œsophagiennes du patient cirrhotique. L'hémorragie est qualifiée de réfractaire en cas d'échec du traitement médical conventionnel (pharmacologique et endoscopique). La pose de SX-ELLA Stent Danis constitue un traitement temporaire des patients en vue de la programmation d'un shunt porto-systémique intrahépatique par voie transjugulaire (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt ; TIPS*). »

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La prise en charge de DANIS STENT est assurée dans la limite d'une unité au maximum par procédure.

La prise en charge est recommandée sous réserve des conditions suivantes :

- mention dans le dossier médical du patient de la date d'implantation et de l'identification de la prothèse de SX-ELLA Stent Danis ;
- programmation d'un shunt porto-systémique intrahépatique par voie transjugulaire (TIPS) dès l'arrêt des saignements œsophagiens.

Formation :

Seul un médecin possédant la formation appropriée peut réaliser l'implantation et l'extraction (retrait) de la prothèse.

Environnement technique :

La Commission recommande que le patient soit hospitalisé dans un établissement comportant au moins une unité de soins intensifs et un plateau technique d'endoscopie digestive comprenant du matériel de radiologie (salle d'endoscopie interventionnelle).

Modalités d'implantation et d'extraction de la prothèse :

Conformément à la notice d'utilisation, la Commission recommande les modalités d'implantation et d'extraction suivantes :

- l'implantation de la prothèse de SX-ELLA Stent Danis doit être effectuée à l'aide d'un fil guide sous contrôle endoscopique ou radiographique avec une vérification du bon positionnement de la prothèse par contrôle endoscopique et radiographique ;
- l'extraction de la prothèse par ELLA Extractor doit être réalisée sous double contrôle endoscopique et radioscopique (par fluoroscopie).

La prothèse de SX-ELLA Stent Danis doit être retirée au maximum dans les 7 jours suivant la date d'implantation et immédiatement après l'implantation d'un TIPS, au cours de la même intervention. Si la prothèse n'arrête pas l'hémorragie, réévaluer les conditions et retirer la prothèse 48 heures au plus tard.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le compareur cliniquement pertinent retenu est la sonde tamponnement œsophagien de Sengstaken-Blakemore au regard des indications superposables à celles de DANIS STENT :

- Ce sont tous les deux des traitements temporaires en l'attente d'un traitement définitif tel que la pose d'un TIPS ;
- Ils sont au même niveau dans la stratégie thérapeutique c'est-à-dire en cas d'hémorragie aiguë et incontrôlée par rupture de VO, réfractaire au traitement médical conventionnel (pharmacologique et endoscopique).

06.2. NIVEAU D'ASA

Considérant le contexte d'urgence thérapeutique que peut constituer la prise en charge des patients ayant une hémorragie aiguë par rupture de VO, malgré l'absence de données sur la qualité de vie des patients, la Commission considère que la mise à disposition de DANIS STENT devrait améliorer les conditions de prise en charge de ces patients comparativement à leur prise en charge avec la sonde de Sengstaken-Blakemore.

En effet, malgré l'absence de différence significative d'efficacité sur le critère de jugement principal, ainsi que sur la survie à 6 semaines, rapportées dans l'étude Escorsell *et al.*, une réduction du taux d'événements indésirables est objectivée par l'emploi de DANIS STENT.

Au vu des données disponibles, la Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) de DANIS STENT par rapport à la sonde de tamponnement œsophagien de Sengstaken-Blakemore.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

D'après les données épidémiologiques, l'incidence des hémorragies par rupture de VO est d'environ 14,5 pour 100 000 patients cirrhotiques³². Cette incidence rapportée à la population française au 1^{er} janvier 2020 selon l'INSEE⁴⁰, permet d'estimer le nombre d'épisodes hémorragiques par rupture de VO chez les patients cirrhotiques à 9 724 par an. Une hémorragie réfractaire aux traitements pharmacologiques et endoscopiques répétés survient pour 5 à 10% des ruptures de VO soit 486 à 972 épisodes d'hémorragies réfractaires par an. Cette population est surestimée car certains patients n'auront pas d'hémorragie abondante et incontrôlée et pourront bénéficier d'un TIPS d'emblée.

Au maximum, le nombre d'épisodes hémorragiques par rupture de VO du patient cirrhotique, réfractaires au traitement médical conventionnel, susceptibles d'avoir recours à DANIS STENT est de l'ordre de 486 à 972 par an.

Population rejointe (2018)

L'analyse de la littérature n'ayant pas permis d'identifier précisément la population cible, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sont utilisées pour estimer la population rejointe. Leur exploitation est effectuée à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France.

Le nombre d'actes, de séjours et de patients ayant eu au moins un séjour incluant un acte correspondant à la pose d'un TIPS (EHFC002) ou au tamponnement de varices œsogastriques par sonde à ballonnet (EHBD001), réalisé dans les établissements publics et privés en 2018 est rapporté dans le tableau ci-dessous.

Codes Actes	Libellés	Année 2018		
		Nombre d'actes	Nombre de séjours	Nombre de patients
EHFC002	Création d'un court-circuit [shunt] porto systémique intrahépatique par pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée	898	871	834
EHBD001	Tamponnement de varices œsogastriques par sonde à ballonnet	450	139	138

Source : PMSI, données issues du programme DIAMANT, ARS Ile de France

Le nombre d'actes correspondant à la pose d'un TIPS (EHFC002) est de 898 en 2018 ce qui est du même ordre de grandeur que la borne supérieure du nombre d'épisodes hémorragiques par rupture de VO réfractaires, calculée précédemment (entre 486 et 972 épisodes).

Le nombre d'actes correspondant au tamponnement de varices œsogastriques par sonde à ballonnet (EHBD001) est de 450 en 2018, ce qui correspond à 139 séjours et 138 patients.

Le nombre de patients susceptibles d'être implantés par DANIS STENT peut être approché par le nombre de patients ayant eu au moins un séjour incluant un acte « Tamponnement de varices œsogastriques par sonde à ballonnet » soit 138 patients.

La population cible ne peut être estimée avec précision. A titre informatif, le nombre d'épisodes hémorragiques susceptibles d'être une situation de recours à DANIS STENT est au maximum de 970 par an.

A titre informatif, la population rejointe des patients susceptibles d'avoir recours à DANIS STENT peut être approchée par la population rejointe des patients ayant eu au moins un séjour incluant un acte de « Tamponnement de varices œsogastriques par sonde à ballonnet », soit environ 140 patients par an.

⁴⁰ INSEE, Population française au 1^{er} janvier 2020 : 67 063 703 habitants.

Référence	Escorsell À. et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. Hepatology. 2016 ; 63(6) : 1957-67 (Numéro Clinicaltrial.gov : NCT01242280)
Type de l'étude	Étude interventionnelle : prospective, randomisée, contrôlée, en deux groupes parallèles, en ouvert, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Début d'étude : Janvier 2010 Collection des données : Juin 2014 Sélection (screening) des patients : Mars 2009 à Janvier 2013 Durée de suivi des patients : 6 mois (analyse initiale).
Objectif de l'étude	Aucun objectif n'était formulé. <u>Hypothèse</u> : Le traitement par une prothèse œsophagienne métallique auto-expansible pourrait entrainer un meilleur rapport bénéfices / risques comparé à la sonde de tamponnement pour des patients atteints d'hémorragie aiguë par rupture de VO, réfractaires aux traitements médicaux et endoscopiques.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> : Patients atteints de cirrhose, admis à l'hôpital en raison d'une hémorragie aiguë de VO selon les critères de Baveno II et qui remplissent au moins une des deux conditions suivantes : - Hémorragie aiguë réfractaire : échec de contrôle des saignements malgré un traitement pharmacologique (traitements vasoactifs ± antibioprophylaxie) ET endoscopique approprié (ligature de VO ou sclérothérapie). <u>L'incapacité à contrôler les saignements</u> est définie selon les critères de Baveno IV, comme la persistance de l'hémorragie digestive (hémorragie d'une durée de 120 heures soit 5 jours) et un des éléments suivants : ▪ Hématémèse ou aspiration de plus de 100mL de sang frais par une sonde naso-gastrique d'une durée ≥ 2 heures après le début du traitement combiné (pharmacologique et endoscopique) ; ▪ Baisse des valeurs d'hémoglobine > 3 grammes par rapport aux valeurs de référence (sans transfusions sanguines administrées) ; - Hémorragie massive : saignements aigus non contrôlés malgré un traitement pharmacologique adapté sans nécessaire recours à un traitement endoscopique préalable. <u>Un saignement non contrôlé</u> est défini comme un saignement digestif sans stabilité hémodynamique (pression artérielle systolique > 70 mmHg et fréquence cardiaque < 100 bpm) malgré une administration de solutés de remplissage et/ou une transfusion sanguine. <u>Principaux critères de non-inclusion</u> : - Âge < 18 ans ; - Rupture œsophagienne ; - Tumeur de l'œsophage, de l'estomac ou des voies respiratoires supérieures ; - Sténose œsophagienne ; - Chirurgie œsophagienne récente ; - Antécédent de traitement par sonde de tamponnement œsophagienne pour traiter un saignement ; - Hernie hiatale empêchant la mise en place de dispositifs œsophagiens ; - Carcinome hépatocellulaire documenté dépassant les critères de Milan ; - Maladie en phase terminale.
Cadre et lieu de l'étude	9 centres hospitaliers universitaires en Espagne.

Produits étudiés	– <u>Groupe expérimental</u> : Stent œsophagien auto-expansible : SX-ELLA Stent Danis associé au ELLA Extractor (= Danis Stent). ▪ Pose du stent sans guidage endoscopique ou radiologique mais sous légère sédation avec radiographie immédiate pour évaluer le positionnement du stent ; ▪ Retrait du stent à l'aide d'ELLA Extractor après 7 jours maximum. – <u>Groupe contrôle</u> : sonde de tamponnement de Sengstaken-Blakemore (= Sonde SB) ▪ Contrôle du contenu gastrique toutes les heures et radiographie immédiate pour évaluer le positionnement de la sonde ; ▪ Gonflement du ballon pendant 24 heures maximum. Tous les médecins participant à l'étude ont été formés au positionnement de Danis stent et de la sonde de Sengstaken-Blakemore en effectuant au moins 20 interventions ou autant de procédures requises dans un système fantôme fourni par le fabricant.
Critère de jugement principal	Succès du traitement = critère composite comprenant la combinaison des événements suivants à 15 jours de suivi après l'inclusion (suivant l'inclusion dans l'étude ou la sortie de l'Hôpital) : – absence de saignements digestifs (saignements continus par hématomèse (ou aspiration de plus de 100 mL de sang frais par la sonde naso-gastrique) d'une durée $\geq$ 2h après le positionnement du dispositif ou baisse de l'hémoglobine $>$ 3g par rapport aux valeurs de référence sans transfusion sanguine administrée), – absence d'évènement indésirable grave (EIG), – survie. Ce critère de jugement composite est fondé sur la définition de l'échec de traitement dans Baveno III modifié qui considère le succès du traitement comme la survie sans saignement au jour 5 et l'absence d'EIG. La période a été étendue à 15 jours de suivi après l'inclusion car le dispositif Danis Stent peut rester en place jusqu'à 7 jours.
Critères de jugement secondaires	– Absence de resaignement à 15 jours, 6 semaines et 6 mois de suivi à partir de l'inclusion ; – Survie à 15 jours, 6 semaines et 6 mois de suivi à partir de l'inclusion ; – Évènements indésirables liés au dispositif à 15 jours de suivi ; – Transfusions (culots globulaires, plaquettes et plasma frais congelé) à 15 jours de suivi ; – Durée de séjour à l'hôpital à 6 mois de suivi ; – Applicabilité d'une thérapie hémostatique définitive à 15 jours de suivi ; – Utilisation de ressources hospitalières supplémentaires (TIPS, chirurgie dérivée ou traitement endoscopique) ; – Administration d'un sédatif et analgésique à 15 jours de suivi.
Taille de l'échantillon	<u>Selon la littérature clinique</u> (aucune étude n'avait un critère composite comme critère de jugement principal) : l'incidence des critères de jugement varient selon les études des patients atteints de cirrhose et d'hémorragie aigue de VO traités par sonde de tamponnement : – L'efficacité rapportée (contrôle des saignements) varient de 42% à 86%, – Les événements indésirables de 5% à 85%, – La mortalité de 8 à 42%. En résumé, il a été considéré qu'une incidence de 55% des patients traités par sonde de tamponnement atteindra le critère de jugement principal de succès du traitement. <u>Calcul du nombre de sujets nécessaires selon les hypothèses suivantes</u> : – Différence attendue pour le critère de jugement principal (succès du traitement) entre les deux traitements : 35% (55% pour le groupe contrôle par sonde de tamponnement, 90% pour le groupe expérimental Danis Stent)

	– Puissance ($1 - \beta$) = 80% – Risque de première espèce α = 5% (caractère bilatéral ou unilatéral de l'analyse non précisé). Estimation du nombre de sujets nécessaires par groupe pour l'analyse : 23 (46 au total). <u>Analyse intermédiaire prévue au protocole</u> : inclusion de 60% des patients initialement prévus, soit 28 patients. <u>Arrêt d'étude</u> : L'étude sera terminée si l'analyse intermédiaire démontre une différence statistiquement significative concernant le critère de jugement principal ($p < 0,02$) ou l'absence de différences (futilité) ou 3 ans de suivi (fin des subventions accordées pour l'étude).
Méthode de randomisation	Séquence de randomisation générée par ordinateur ; ratio 1 :1, stratifié selon le degré d'insuffisance hépatique (stade Child-Pugh A ou B/C).
Méthode d'analyse des résultats	Analyse statistique effectuée dans la population en intention de traiter (ITT). Données présentées sous forme de moyennes $\pm$ écarts-types ou en médianes et intervalles interquartiles : – Variables catégorielles comparées <i>via</i> un test exact de Fisher ; – Variables continues comparées grâce à un test de Student non apparié (ou, le cas échéant, à un test non paramétrique de Mann-Whitney) ; – Courbes de survie construites <i>via</i> la méthode de Kaplan-Meier et comparées grâce à un test du <i>log rank</i>. – Données censurées au moment de l'atteinte de la date de point ou à la fin du suivi. – Seuil de significativité statistique : $p\text{-value} < 0,05$.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<u>Analyse intermédiaire</u> : 28 patients randomisés – Groupe expérimental : Danis stent : $n=13$ – Groupe contrôle : Sonde de Sengstaken-Blakemore (SB) : $n=15$ <u>Patients non randomisés</u> : 30/58 dont 23/30 (77%) car ils avaient déjà été traités par sonde de tamponnement par ballonnet et 7/30 (23%) à cause d'un refus de consentement.
Durée du suivi Nombre de centres	6 semaines de suivi. 4 centres hospitaliers universitaires en Espagne.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<u>Attribution du dispositif</u> : – Groupe expérimental : Danis stent : $n=12/13$ (92%) → un patient du groupe Danis stent a reçu le traitement par sonde de tamponnement à cause d'un défaut du système de libération du stent. Mais comme il s'agit d'une analyse en ITT, les résultats de ce patient ont été comptés dans le groupe Danis stent – Groupe contrôle : Sonde SB : $n=15/15$ (100%) <u>Perdus de vue</u> : Aucun patient n'a été perdu de vue à 6 semaines de suivi (mais 2 patients ont été perdus de vue après les 6 semaines de suivi). <u>Comparabilité des groupes à l'entrée dans l'étude</u> Les patients du groupe Danis stent sont exclusivement des hommes plus âgés en médiane que ceux du groupe contrôle qui comprend 20% de femmes.

	Caractéristiques des patients à l'inclusion (admission à l'hôpital)	Danis stent (N=13)	Sonde SB (N=15)	
Caractéristiques démographiques et cliniques				
Age*		69 (40 – 81) ans	54 (35 – 79) ans	
Genre : hommes, n (%)		13 (100)	12 (80)	
Étiologie de la cirrhose, n (%)				
– Alcool		8 (62)	7 (46)	
– Hépatite C		3 (23)	4 (27)	
– Autre		2 (15)	4 (27)	
Stade Child-Pugh A / B ou C, n (%)		3 (23) / 10 (77)	2 (13) / 13 (87)	
Score Child-Pugh*		9,5 (7 – 11)	10 (6 – 14)	
Score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) ⁴¹ *		16,5 (9 – 32)	17 (11 – 25)	
Alcoolisme actif, n (%)		4 (31)	7 (47)	
Taille des VO, n (%) :				
– Faible		3 (23)	1 (7)	
– Grande		10 (77)	14 (93)	
Antécédent d'hémorragie de VO, n (%)		6 (46)	9 (60)	
Choc hypovolémique, n (%)		5 (39)	10 (67)	
Hématocrite*, %		24% (15 – 44%)	23,5% (11 – 40%)	
Hémorragie active à l'endoscopie initiale, n (%)		4 (31)	7 (47)	
Patients éligibles à un TIPS précoce après la première hémorragie**, n (%)		6/11 (55)	10 (67)	
Thrombose portale, n (%)		1 (8)	2 (13)	
Carcinome hépatocellulaire (critère de Milan), n (%)		2 (15)	2 (13)	
Traitements				
Intubation orotrachéale avant l'endoscopie initiale, n (%)		5 (63)	4 (27)	
Traitement prophylactique contre les saignements, n (%)		6 (46)	10 (67)	
Traitement endoscopique, n (%) :		11 (85)	12 (80)	
– Ligature élastique ;		8 (62)	9 (60)	
– Sclérothérapie.		3 (23)	3 (20)	
Transfusion de culots globulaires avant l'inclusion (UU)*		4 (0 – 19)	3 (0 – 20)	
Antibioprophylaxie, n (%)		12 (92)	15 (100)	
Critères d'inclusion				
Hémorragie réfractaire au traitement combiné, n (%)		8 (62)	9 (60)	
Hémorragie massive, n(%)		5 (38)	6 (40)	
Intervalle admission – inclusion, jours*		1,5 (0 – 7)	1 (0 – 25)	
* Médiane (intervalle)				
**Calculé sur les 26 patients inclus dans 3 hôpitaux qui pratiquent le TIPS précoce, les critères pour pratiquer un TIPS précoce sont les suivants : Child-Pugh C (<14 points) ou Child-Pugh B + saignement actif à l'endoscopie initiale.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Critère de jugement principal	Danis stent (N=13)	Sonde SB (N=15)	P value
	Succès de traitement			
	Critère composite à 15 jours : – absence de saignements digestifs, – absence d'EIG, – survie.	8 (61,5%)*	3 (20%)	0,025
*Dans la publication, il y a une incohérence dans le calcul du pourcentage des patients qui est de 66% alors que lorsqu'on fait le calcul en ITT : 8/13 = 61.5% (et non 66%).				

⁴¹ Score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) : score pronostic calculé par une transformation logarithmique à partir de trois valeurs de laboratoire, la bilirubine totale, la créatinine et l'INR. Ce score permet dans un premier temps d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une transplantation (MELD > 15) peut également être utilisé pour prédire la mortalité à court et moyen termes (trois à douze mois) dans plusieurs situations cliniques, telles que le TIPS, l'hépatite alcoolique, le syndrome hépatorénal de type 2, le sepsis dans un contexte de cirrhose, l'insuffisance hépatique aiguë et la rupture de varices œsophagiennes.

**Résultats inhérents
aux critères de
jugement
secondaires**

Critères de jugement secondaires	Danis stent (N=13)	Sonde SB (N=15)
Absence de saignement		
Absence de saignement à 15 jours de suivi	11 (85%)	7 (47%)
Absence de saignement à 6 semaines de suivi*	7 (54%)	7 (47%)
Absence d'évènement indésirables graves (EIG)		
Absence d'EIG	11 (84%)	8 (53%)
Absence d'EIG liés au dispositif	12 (92%)	9 (60%)
Survie / Cause de décès		
Survie à 15 jours de suivi	9 (69%)	8 (47%)
Survie à 6 semaines de suivi	7 (54%)	6 (40%)
Cause du décès (15 jours) :		
– Choc hypovolémique ;	1	6**
– Défaillance multi viscérale.	3	1
Ressources supplémentaires : TIPS, chirurgie, endoscopie		
Utilisation de ressources supplémentaire durant le séjour à l'hôpital, n (%)	4 (31)	11 (73)
Autres critères de jugement		
Prophylaxie secondaire après l'inclusion, n (%)	9 (69)	10 (67)
Traitement définitif, n (%)	9 (69)	10 (67)
– Ligature élastique + bêtabloquants non sélectifs	5 (38)	0
– TIPS***	4 (31)	10 (67)
▪ Dont TIPS de sauvetage :	2 (13)	4 (27)
Intervalle d'inclusion des patients TIPS (chez les patients ayant eu un TIPS) ****	2 (1 – 10)	1 (0 – 2)
Nombre de jours de traitement par des médicaments vasoactifs****	6 (3 – 8)	3 (1 – 7)
Encéphalopathie hépatique sévère après inclusion, n (%)	5 (39)	11 (73)
Transfusion de culots globulaires après inclusion****	2 (0 – 12)	6 (0 – 15)
Intubation orotrachéale après inclusion	8 (67)	13 (87)
Nombre de jours d'intubation orotrachéale		
– Moyenne ± écart-type	3 ± 3,3	6 ± 4,8
– Médiane (intervalle)	2 (0 – 15)	4 (0 – 15)
Nécessité d'administration de traitements opiacés (analgésiques), n (%)	8 (62)	13 (93)
Nombres de jours avec le dispositif en place****	5 (0 – 12)	1 (0 – 2)
Nombre de jours en unité de soins intensifs (USI)**** (indice de saignement = index bleed)	8 (2 – 16)	8 (1 – 28)
Nombres de jours à l'hôpital**** (indice de saignement = index bleed)	14 (0 – 24)	14 (0 – 41)

*Résultats probablement influencés par la pose fréquente de TIPS de sauvetage dans le groupe traité par sonde de tamponnement.

**Un de ces patients a été exsanguiné après la rupture de varice œsophagienne

***TIPS : 13 TIPS ont été réalisés dans les 2 jours après l'admission à l'hôpital dont 6 comme traitement de sauvetage. Le dernier TIPS a été réalisé 10 jours après l'admission du patient.

****Médiane (intervalle)

Tous les patients exceptés les 9 décédés précocement, ont eu un traitement définitif en prévention des récidives de saignement.

Effets indésirables	Critère	Danis stent (n=13)	Sengstaken- Blakemore (n=15)
	Nombre total des événements indésirables, N	6	14
	Évènements indésirables graves, N		
	Arrêt cardio-respiratoire	1	1
	Pneumonie d'inhalation	0	5
	Rupture œsophagienne	0	1
	Syndrome hépatorénal	1	0
	Évènements indésirables modérés, N		
	Infection	2	1
	Ulcère œsophagien (sans saignement actif)	1	1
	Broncho-aspiration sans pneumonie d'inhalation	1	3
	Convulsions	0	1
	Accident ischémique transitoire	0	1
	Patients ayant eu des événements indésirables, n		
	Au moins un EI	4 (31%)	11 (73%)
	Au moins un EIG	2 (15%)	7 (47%)
	Au moins un EIG lié au dispositif	1 (8%)	6 (40%)