

La stimulation cardiaque dans la prévention des syncopes chez les patients avec syncope vaso-vagale récidivante sévère

Deuxième Vasovagal Pacemaker Study (VPS II)

Essai randomisé

La syncope vagale, également appelée neurogénique représente un problème fréquent pour lequel on ne dispose d'aucun traitement médicamenteux vraiment efficace. Dans la mesure où les épisodes de syncope vaso-vagale sont souvent associés à une bradycardie, la stimulation cardiaque a été proposée comme traitement éventuel.¹ Après que quelques études de suivi non contrôlées eurent rapporté un effet bénéfique,^{1,2} la stimulation cardiaque a été évaluée dans trois petits essais contrôlés.³⁻⁵ Ces derniers ont démontré une réduction de risque de rechute par la stimulation. Cependant, dans ces trois études, le traitement n'était pas administré en aveugle, si bien que les patients et leurs médecins savaient qui avait été appareillé. Il est donc possible que le bénéfice obtenu par la stimulation ait été dû, en partie, à un effet psychologique ou émotionnel lié à la mise en place d'un appareil par une méthode invasive.

Nous avons donc conduit un essai randomisé en double aveugle de la stimulation cardiaque afin d'écartier ce biais et d'obtenir un niveau plus élevé de preuve que la prévention de la bradycardie par un stimulateur cardiaque pouvait réduire le risque de rechutes chez les patients présentant des syncopes vaso-vagales.

MÉTHODES

Eligibilité des patients

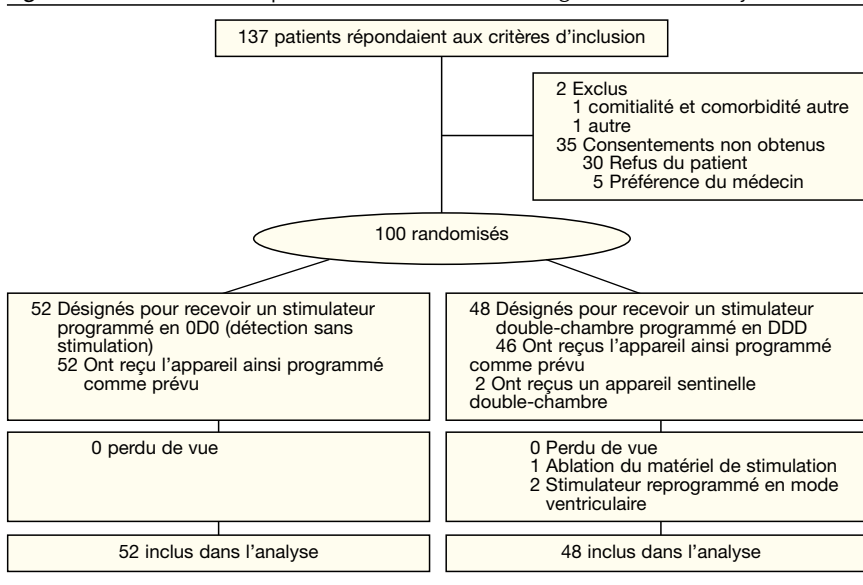
Les patients pouvaient être inclus s'ils étaient âgés de plus de 19 ans et s'ils rapportaient une histoire typique de syncopes vaso-vagales récurrentes, soit au moins 6 épisodes au total ou au moins 3 épisodes dans les deux ans précédant l'inclusion. De plus, le résultat du test d'inclinaison devait être positif, avec un produit fréquence cardiaque \times pression artérielle inférieure à $6\,000/\text{mn} \times \text{mm Hg}$. Chaque centre pouvait appliquer son propre protocole. Malgré des différences dans les protocoles utilisés pour le test d'inclinaison, une grande homogénéité des méthodes a été observée parmi les 15 centres au Canada, en Australie, aux États-Unis et en Colombie.

L'inclinaison passive sur table était réalisée, entre 60° et 80° durant 15 à 30 minutes, puis le patient recevait une perfusion d'isoprotérénol à des doses allant de 1 à $4\ \mu\text{g}/\text{mn}$ durant 5 à 15 minutes. Certains centres utilisaient la nitroglycérine à la place de l'isoprotérénol ou en association. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de chaque centre et les patients devaient signer un formulaire de consentement éclairé. Les patients n'étaient pas inclus dans l'essai si l'on découvrait une autre cause de syncope. Il en était de même en cas de valvulopathie, maladie coronaire, atteinte myocardique importantes; en cas d'anomalie électrocardiographique ou enfin de pathologie sévère non cardio-vasculaire. L'essai a été réalisé entre septembre 1998 et avril 2002.

Randomisation et programmation

Après mise en place d'un stimulateur double-chambre (Medtronic Kappa, Medtronic Inc, Minneapolis, Minn), une randomisation centralisée permettait de répartir les patients en un groupe programmé en mode double-chambre (DDD) et un groupe programmé en mode détection sans stimulation (ODO) (figure 1). Toute la programmation était effectuée en ouvert par une infirmière ou un médecin qui n'avaient aucun autre contact avec le patient. Chaque patient, chaque médecin traitant et tout le personnel de l'étude ignoraient le traitement prescrit. Il était demandé au personnel et aux médecins de l'étude de ne pas faire d'électrocardiogramme de routine. Pour les patients du groupe DDD, l'appareil comportait une réponse à la bradycardie soudaine, caractéristique permettant le déclenchement d'une stimulation rapide en mode DDD si le système détectait une baisse rapide de la fréquence cardiaque. Selon le protocole, les paramètres initiaux de réponse

Figure 1. Sélection et tri des patients dans la Second Vasovagal Pacemaker Study.



à la chute de fréquence devaient comporter une chute de 20 battements, une fréquence baissant à $70/\text{mn}$ et une stimulation programmée à $100/\text{mn}$ durant 2 minutes.

Critères

Le critère de jugement principal dans l'étude était la survenue d'une syncope définie comme une perte de connaissance transitoire avec récupération spontanée rapide. Les patients devaient signaler tout épisode syncopal, aussi vite que possible, après sa survenue. Il était demandé de recueillir la preuve de la syncope, y compris les signes de blessure et le témoignage de l'entourage. Un comité d'investigateurs analysait en aveugle tous les comptes rendus de syncope. Le suivi était de 6 mois ou le délai nécessaire à la survenue d'une première rechute syncopale.

Analyse statistique

L'étude était conçue pour avoir une puissance de 80 % pour détecter une réduction relative de 50 % du risque de rechute syncopale, à partir d'un taux de 60 % dans le groupe contrôle, réduit à 30 % dans le groupe traitement. Dans ce but, une population de 80 patients était apparue nécessaire. Cependant, après inclusion de 60 patients l'incidence combinée des événements dans les deux groupes étant plus faible que prévu, le nombre de patients nécessaires pour répondre aux objectifs de l'étude a été porté à 100.

L'analyse initiale devait comparer le risque cumulé de syncope entre les deux groupes de traitements à l'aide d'un test du log-rank. Pour tous les patients randomisés, le critère principal (rechute de syncope) a été recueilli et analysé selon le principe de l'intention de traiter. Ainsi

les résultats observés ont-ils été attribués aux traitements administrés au hasard entre les deux groupes, quelle que soit l'observance de ce traitement. Le plan de randomisation était stratifié par centre et faisait appel de façon aléatoire à des tailles de blocs de 2 et 4. Les centres ignoraient la taille des blocs. La personne responsable de la randomisation dans un centre ne participait pas au recrutement des patients. Tous les patients ont reçu le traitement alloué.

La réduction relative du risque (RRR) a été calculée selon la formule 1 — le rapport de risque à partir d'un modèle de Cox. Le modèle de Cox a servi également pour les analyses en sous-groupes. L'analyse du critère principal a fait appel à un test unilatéral dans la mesure où l'on estimait inconcevable ou peu plausible que le risque de syncope soit accru par la stimulation cardiaque. Les intervalles de confiance (IC) sont bilatéraux. Toutes les analyses statistiques ont fait appel aux logiciels SAS (Version 8, SAS Institute Inc, Cary, Caroline du Nord) et S-plus (Version 6, Insightful Corp, Seattle, Washington).

RÉSULTATS

Inclusion des patients

Cent trente-sept patients au total répondaient aux critères d'inclusion (figure 1). Deux patients avaient des critères de non-inclusion empêchant la participation (1 patient avait deux critères). Parmi les 135 patients restants qui répondaient aux critères d'inclusion, 100 ont été inclus dans l'étude et randomisés: 48 dans le groupe DDD et 52 dans le groupe ODO. Sur le tableau 1 figurent les caractéristiques cliniques initiales des patients. Hormis une prédominance masculine dans le groupe ODO par rapport au groupe DDD, les deux groupes étaient bien

équilibrés. Les antécédents syncopaux étaient nombreux avec une médiane de 4 dans l'année précédant la randomisation. Les épisodes de pré-syncope étaient également fréquents.

Conformément au schéma de l'étude, tous les patients avaient un test d'inclinaison positif. La durée moyenne de ce dernier a été de 30 minutes dans les deux groupes. Durant le test, une syncope s'est produite chez 60 % des patients du groupe DDD et 71 % du groupe ODD. La fréquence cardiaque minimale observée a été de 53/mn, la pression artérielle systolique minimale de 63 mm Hg, ceci dans les deux groupes.

De nombreux patients avaient essayé auparavant diverses thérapeutiques pour contrôler

les syncopes et présyncopes. Les deux médicaments les plus utilisés avaient été les bêtabloquants et la fludrocortisone. Le **tableau 1** montre les pathologies associées et les conséquences des syncopes chez ces patients. Nombre d'entre eux avaient été victimes de blessures, avaient dû interrompre leur travail ou s'étaient vu appliquer des restrictions de leur permis de conduire en raison de syncopes récidivantes.

Randomisation

Une randomisation centrale était effectuée après implantation du stimulateur cardiaque double-chambre. Le délai médian entre l'implantation et la randomisation a été de 1 jour

(délai maximal 4 jours) et la durée médiane d'hospitalisation pour la mise en place de l'appareil de 1 jour. Tous les patients du groupe ODD ont été programmés en mode ODD. En revanche, 46 des 48 patients du groupe DDD ont été programmés en mode DDD, les deux autres l'étant en mode sentinelle double-chambre. La réponse à la bradycardie soudaine a été activée initialement chez tous les patients du groupe DDD, avec une médiane de fréquence basse programmée à 50/mn.

Suivi

Durant le suivi, aucun patient randomisé dans le groupe ODD n'a eu d'activation de la fonction stimulation avant la survenue d'un événement. Aucun patient n'a été perdu de vue. La programmation a été modifiée chez plusieurs patients du groupe DDD. L'ensemble du matériel a été enlevé chez un patient. Pour deux patients, le stimulateur a été reprogrammé en mode ventriculaire du fait d'anomalies de l'écoute atriale et de problèmes d'entraînement. Au cours du suivi, des médicaments destinés au traitement de la syncope vaso-vagale ont été prescrits de façon concomitante. Douze pour cent des patients du groupe ODD contre 19 % de ceux du groupe DDD ont reçu des bêtabloquants; pour la fludrocortisone, les proportions étaient respectivement de 10 % vs 2 % et pour les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, de 12 % vs 13 %.

Rechutes de syncopes

Durant la période de suivi de 6 mois, 38 patients au total ont eu des syncopes: 22 patients sur 52 randomisés dans le groupe ODD contre 16 sur 48 du groupe DDD. La syncope a été à l'origine de blessures, avec contusions ou hémorragies chez 3 patients dans chaque groupe; aucune autre blessure n'a été rapportée. Un témoin était présent au moment de la syncope pour 12 patients dans chaque groupe.

La **figure 2** montre les courbes de KAPLAN-MEIER, en intention de traiter, pour le délai de survenue du premier épisode syncopal. Le risque cumulé de syncope à 6 mois a été de 40 % (IC 95 %, 25 % -52 %) pour le groupe ODD et 31 % (IC 95 %, 17 % -43 %) pour le groupe DDD. La RRR pour le délai de rechute a été de 30 % dans le groupe DDD (IC 95 %, -33 % à 63 %; p unilatéral = 0,14). Selon une autre analyse de l'essai, excluant un patient dont le traitement a dévié du protocole (randomisé dans le groupe DDD, il a vu son stimulateur retiré durant l'étude), la RRR avec la stimulation DDD était de 35 % (IC 95 %, -26 % à 66 %; p unilatéral = 0,10).

Analyses en sous-groupes

Des analyses complémentaires ont cherché à préciser si certains sous-groupes de patients pouvaient bénéficier de la stimulation cardiaque (**figure 3**). L'âge, la durée du test d'inclinaison

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'état basal.

Caractéristiques	Nb (%) de patients recevant le traitement*	
	Détection seule sans Stimulation (ODD) (n = 52)	Stimulation double-chambre (DDD) (n = 48)
Hommes	27 (51,9)	13 (27,1)
Age, moyenne (DS), années	47,8 (17,7)	50,8 (17,6)
Événements syncopaux, médiane (EIQ)		
Nb total d'événements	20 (8-50)	15 (8-50)
Événements dans l'année précédente	4 (3-12)	4 (2-15)
Nb de mois depuis le dernier événement	1 (0-4)	1 (0-4)
Événements présyncopaux, médiane (EIQ)		
Dernier mois	6 (1-20)	5 (0-20)
Derniers 12 mois	24 (5-100)	30 (4-112)
Test d'inclinaison		
Durée du test, moyenne (DS)	29,9 (32,2)	30,4 (23,2)
Survenue d'une syncope	31 (59,6)	34 (70,8)
Utilisation d'isoprotérénol	29 (55,6)	21 (43,8)
Présyncope	40 (76,9)	34 (70,8)
Pression artérielle systolique minimale, moyenne (DS)	62,6 (27,3)	62,7 (23,3)
Fréquence cardiaque minimale, moyenne (DS)	53,1 (27,8)	56,3 (26,0)
Fréquence cardiaque minimale, battements/mn		
< 60	29 (55,6)	29 (60,4)
< 40	12 (23,1)	7 (14,6)
Antécédents médicaux		
Diabète sucré	4 (8)	4 (8)
Cardiopathie	5 (10)	5 (10)
Hypertension (traitée)	12 (23)	13 (27)
Pathologie respiratoire chronique	7 (14)	5 (10)
Autres	14 (27)	10 (21)
Traitements antérieurs des syncopes		
Bêtabloquants	25 (48)	23 (48)
Fludrocortisone	10 (19)	9 (19)
Disopyramide	5 (10)	3 (6)
Phényléphrine	0	2 (4)
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine	12 (23)	6 (13)
Conséquences antérieures des syncopes		
Accident de circulation	10 (20)	2 (4)
Restriction au permis de conduire	21 (42)	19 (41)
Fracture osseuse	6 (12)	4 (9)
Nb/total de sujets exerçant une activité professionnelle avec un arrêt de travail > 15 J. l'année précédente	14/34 (41)	9/29 (31)

* Les valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage) sauf indication différente.

DEUXIÈME VASOVAGAL PACEMAKER STUDY (VPS II)

avant la syncope et une fréquence cardiaque minimale inférieure à 50/mn durant ce dernier n'ont pas permis de définir un sous-groupe particulier pouvant tirer bénéfice de la stimulation cardiaque. Les patients ayant reçu de l'isoprotérénol durant le test d'inclinaison semblaient tirer un meilleur bénéfice de la mise en place de l'appareil que ceux qui n'avaient pas eu besoin d'isoprotérénol, la différence étant significative.

Le sexe et les antécédents d'accident de circulation ont aussi fait l'objet d'analyses pour savoir s'ils avaient une valeur pronostique à l'état basal. Ces critères n'étaient en fait pas associés à un risque majoré ou minoré de syncope.

Présyncope

Les journaux établis par les patients ont permis de recueillir des informations sur les épisodes de présyncope. Celle-ci était définie comme une sensation de perte de connaissance imminente, n'aboutissant pas à une syncope totale. Les patients devaient enregistrer chaque épisode de ce type en le cotant sur une échelle de 1 à 5, la valeur la plus sévère correspondant à 5. Dans le groupe OD0, 49 patients (94 %) ont eu des épisodes présyncopaux de tout type contre 46 (96 %) dans le groupe DDD ($p > 0,99$). La valeur médiane du nombre d'épisodes présyncopaux pour 100 jours de suivi était respectivement de 16 dans le groupe OD0 et 13 dans le groupe DDD. La valeur médiane de sévérité maximale de la présyncope a été de 4 dans les deux groupes, tous épisodes confondus.

Complications

Elles figurent dans le tableau 2 concernant plusieurs patients : un cas d'infection obligeant à changer le boîtier du stimulateur et un cas de tamponnade péricardique conduisant à enlever tout le matériel de stimulation.

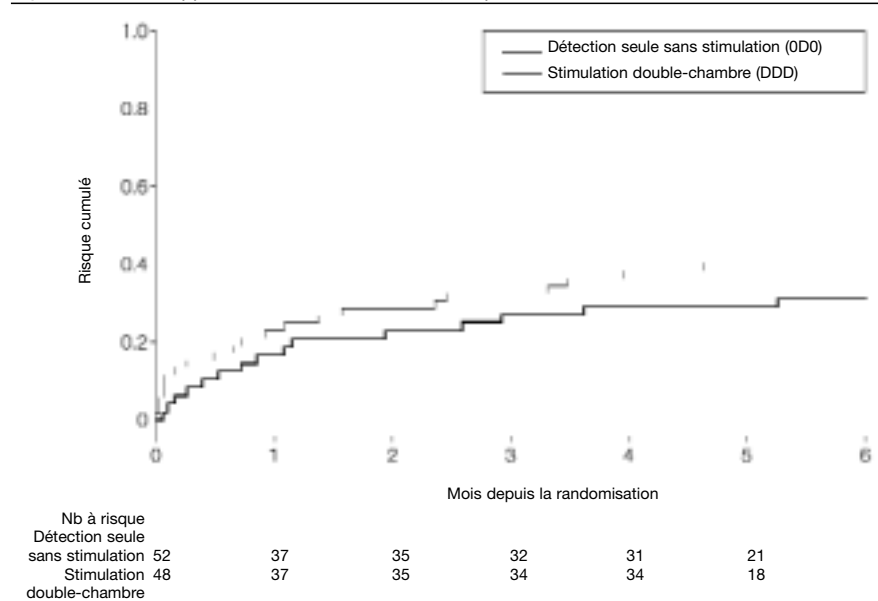
COMMENTAIRES

Trois études randomisées antérieures avaient rapporté un effet bénéfique de la stimulation cardiaque pour prévenir le risque de rechute chez les patients victimes de syncopes vasovagales. Au cours du premier essai randomisé, la Vasovagal Pacemaker Study (VPS I),¹ la randomisation se faisait en deux groupes avec ou sans stimulateur. L'essai pilote avait été interrompu prématurément après qu'un net effet bénéfique eut été observé dans le groupe stimulé, et ceci après inclusion de 54 patients seulement. Par la suite, deux autres essais randomisés de la stimulation cardiaque dans la syncope vaso-vagale ont aussi été interrompus prématurément. L'un d'eux avait randomisé 42 patients pour recevoir ou non un stimulateur.² Dans le second, 93 patients avaient été randomisés entre stimulation cardiaque et bêtabloquant (aténolol).³ Ces trois études avaient conclu à une réduction significative du risque de rechute syncopale par la stimulation.

Cependant ces trois essais n'avaient pas été effectués en aveugle. Les patients et les médecins savaient dans quel cas la stimulation était utilisée. Tout essai ouvert comporte un risque de biais pour le recueil et l'évaluation des événements. Lorsqu'il s'agit d'essais dont le critère principal est un événement pathologique majeur tel qu'un accident vasculaire cérébral ou le décès, le risque de biais d'évaluation est faible.

La syncope en revanche est un critère éminemment subjectif, difficile à vérifier objectivement. Ainsi, dans des études ouvertes, certains patients qui espéraient avoir été appareillés ont-ils pu être déçus d'être randomisés dans le groupe non opéré et, de ce fait plus susceptibles de signaler des événements syncopaux. Un essai randomisé en double aveugle permet, dans une large mesure d'éviter ce type de biais.

Figure 2. Délai d'apparition d'une rechute de syncope.



Réduction du risque relatif de 30,2 % (intervalle de confiance 95 %, -33,2 % à 3,4 % ; p selon le test du log-rank = 0,14).

Figure 3. Analyses en sous-groupes.

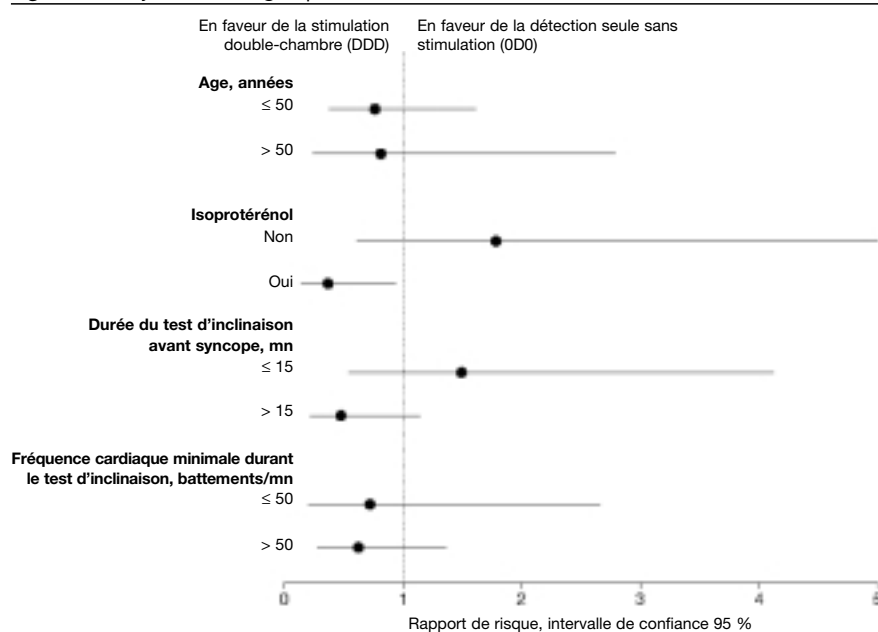


Tableau 2. Complications de la stimulation.

Type de complication	Nb de patients avec complications	
	Détection seule sans Stimulation (ODO) (n = 52)	Stimulation double-chambre (DDD) (n = 48)
Majeure		
Tamponnade péricardique	0	1
Infection nécessitant un changement du matériel	1	0
Mineure		
Déplacement ou repositionnement d'électrode	3	4
Infection nécessitant une antibiothérapie	2	1
Thrombose veineuse	1	0
Hématome traumatique	1	1
Douleur liée au boîtier de stimulation	1	3

La syncope vaso-vagale peut être favorisée par des éléments adverses tels que l'anxiété et la peur. Il est possible que la déception d'avoir été randomisé dans le groupe non appareillé au cours d'essais ouverts ait en fait accru le risque de rechute de syncope. On sait également que les interventions chirurgicales peuvent avoir un effet placebo, et ceci indépendamment du geste chirurgical effectivement réalisé.^{6,8} Les patients appareillés ont donc pu bénéficier de l'effet psychologique lié à l'acte chirurgical. Bien que cet effet fasse partie intégrante du soin médical,⁶ il est important de savoir si la mise en place d'un stimulateur cardiaque va être utile grâce à son action physiologique sur le cœur, à l'effet psychologique de la chirurgie ou aux deux. Les trois études ouvertes ne permettent pas de savoir si les patients ont réellement tiré bénéfice de la stimulation elle-même.

Cette étude en double-aveugle a donc été conduite afin de réduire le risque de biais et les effets psychologiques confondants. Nous avons estimé que le risque de syncope pouvait être réduit dans le groupe contrôle par le simple fait de recevoir un appareil, même si en fait la fonction stimulation n'était pas activée et nous avons de ce fait accru la puissance statistique de l'étude. L'essai VPS II est, à notre connaissance, le seul essai randomisé en double aveugle de la stimulation. Il s'agit également du plus grand essai randomisé de la stimulation dans la syncope vaso-vagale.

Le résultat essentiel de cet essai en double aveugle est l'absence de bénéfice statistiquement significatif de la stimulation cardiaque pour la prévention des rechutes de syncopes vaso-vagales. La différence principale avec l'essai ouvert VPS I concerne le risque observé de syncope dans le groupe non électro-entraîné. Dans VPS I, près de 80 % des patients non électro-entraînés ont eu des rechutes syncopales dans les 6 mois, contre seulement 41 % des patients du groupe ODO de l'essai actuel. Les taux de rechute à 6 mois chez les patients électro-entraînés sont plus proches dans les deux essais : 20 % dans VPS I et 31 % dans VPS II. Une autre différence entre ce dernier et

les trois essais plus anciens réside dans le fait qu'ils ont tous été arrêtés prématurément. L'arrêt prématuré d'un essai en raison d'une efficacité inattendue tend à surestimer l'action du traitement.

Cette étude avait été conçue pour mettre en évidence une RRR de 50 % par la stimulation. La RRR observée a été de 30 %, avec un large IC 95 %. Une RRR de 50 % par la stimulation est peu vraisemblable mais reste plausible. Cependant, les valeurs élevées de RRR (jusqu'à 80 %) observées dans les trois essais randomisés ouverts sont peu vraisemblables. Ces RRR ne sont pas incluses dans l'IC 95 % de la RRR obtenue dans cette étude, puisque la limite supérieure a été de 63 %. Cet essai a été conçu afin d'avoir une puissance raisonnable de détecter une RRR de 50 % dont nous avons estimé qu'il s'agissait de l'effet minimal que l'on pouvait espérer d'un traitement invasif. La RRR observée de 30 % dans cette étude, si elle était avérée pourrait être considérée par certains comme un résultat plutôt satisfaisant de la stimulation. Cette étude permet de conclure qu'un tel bénéfice est plausible mais qu'il n'est pas prouvé.

La justification de recourir à la stimulation cardiaque dans les syncopes vaso-vagales repose sur la notion de bradycardie souvent associée à ce phénomène. L'action physiologique essentielle du stimulateur dans une syncope et de prévenir la bradycardie. Cependant la syncope vaso-vagale s'accompagne aussi souvent d'une chute de la pression artérielle qui précède la bradycardie.^{9,10} Si une hypotension sévère vient de s'installer, la stimulation ne sera d'aucun secours, même si une bradycardie ou une asystolie ont été mises en évidence au moment de la syncope; On peut rechercher, dans la mémoire du stimulateur, le marqueur d'événement au moment de la syncope si le patient active l'appareil juste après le début des symptômes. Ceci a été obtenu chez plusieurs patients et l'analyse de ces données permet de mieux comprendre quelle était la réponse de l'appareil à ce moment.

L'un des sous-groupes analysés comportait un effet statistiquement significatif suggérant

que les patients pour lesquels l'isoprotérénol avait été nécessaire au moment du test d'inclinaison étaient mieux à même de tirer bénéfice de la stimulation que ceux qui n'en avaient pas eu besoin. Il est difficile de trouver une explication biologique plausible à cette constatation peut-être due, en fait, au hasard.

Il faut noter quelques différences entre cette étude VPS I, peu susceptibles cependant d'expliquer les discordances observées. L'étude VPS I n'a inclus que des patients dont la fréquence cardiaque minimale au cours du test d'inclinaison était inférieure à 60/mn, alors que l'essai présenté ne requerrait aucune valeur minimale de fréquence. Dans les deux essais, il était demandé un produit fréquence cardiaque pression artérielle inférieur à 6000/mn × mm Hg. Le pourcentage de patients avec bradycardie inférieure à 40/mn, durant le test d'inclinaison était le même dans les deux études. Dans VPS I, 12 (22 %) des 54 patients inclus ont eu une bradycardie inférieure à 40/mn durant le test d'inclinaison, contre 19 (19 %) des 100 patients de VPS II. Ainsi les cas de bradycardie extrême au cours du test d'inclinaison positif étaient-ils semblables dans les deux études et cette petite différence dans le schéma de l'essai ne peut en rien expliquer les résultats observés. De plus, notre étude permettait aux investigateurs d'utiliser leurs propres protocoles pour le test d'inclinaison. Ceci reflète le fait qu'il existe des différences considérables d'un protocole à l'autre. Cette constatation permet de mieux généraliser les résultats observés. Cette étude est unique parmi les essais de stimulateurs et d'appareillages du fait de sa conception en double aveugle qui permet d'écartier le biais lié à la connaissance par les patients et les médecins du traitement effectivement appliqué. Bien que l'on puisse juger non éthique un essai chirurgical contre placebo, ce reproche est ici moins fondé dans la mesure où, chez les patients appareillés, la stimulation pouvait être activée après la fin de leur participation à l'essai.¹¹

Si l'on tient compte du risque de complications, du taux de rechute syncopale chez les patients appareillés et du faible niveau de preuve d'un bénéfice de la stimulation, ce traitement ne devrait pas être proposé en première intention dans les syncopes vaso-vagales.

BIBLIOGRAPHIE

- Benditt DG, Petersen M, Lurie KG, Sutton R. Cardiac pacing for the prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 204-209.
- Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R, Williams T, Sutton R. Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by head-up 60° tilt. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991; 14: 13-19.
- Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 16-20.
- Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. *Circulation.* 2000; 102: 294-299.
- Ammirati F, Colvicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. *Circulation.* 2001; 104: 52-57.
- Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 471-476.
- Beecher HK. Surgery as placebo. *JAMA.* 1961; 176: 1102-1107.
- Kapchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have placebo effects? *J Clin Epidemiol.* 2000; 53: 786-792.
- Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, et al. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation.* 1997; 96: 2509-2513.
- Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Fernandez-Violante R, et al. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2736-2744.
- Horng S, Miller FG. Is placebo surgery ethical? *N Engl J Med.* 2002; 347: 137-139. 2002; 288: 710-714.