



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION
14 avril 2009

CONCLUSIONS

Nom :	NEURX DPS RA/4 , stimulateur phrénique intradiaphragmatique
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)
Fabricant :	Synapse Biomedical, Inc. (Etats-Unis)
Demandeur :	Synapse Biomedical Europe (France)
Données disponibles :	L'évaluation du stimulateur phrénique intradiaphragmatique NEURX RA/4 repose sur les 80 premières implantations faites Etats-Unis, au Canada et en Islande dans le cadre de la procédure FDA Investigational Device Exemption (IDE) : - une série prospective consécutive de 50 patients implantés entre 2000 et 2007 chez des patients atteints de lésion spinale haute traumatique (suivi moyen : 2 ans [0,5-8] ; - trois études chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique : i) étude de faisabilité sur 16 patients ; ii) étude compassionnelle sur 2 patients ; iii) étude pivot observationnelle (inclusions en cours, résultats non rapportés).
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique chez les patients dépendants, totalement ou partiellement, d'une ventilation mécanique externe : les données disponibles permettent de confirmer son efficacité clinique et la faisabilité du sevrage d'une ventilation mécanique externe - l'intérêt de santé publique compte tenu des populations orphelines auxquelles ce dispositif s'adresse et de son impact potentiel sur la qualité de vie de ces patients ayant un handicap lourd.
Indications :	Traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans les indications suivantes : - lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4) - hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises.
Eléments conditionnant le SA :	- Spécifications techniques : Les recommandations de la CEPP sont émises sous réserve de la mise en conformité de la notice quant aux applications cliniques. - Modalités de prescription et d'utilisation : <u>Critères de sélection des patients :</u> - patients âgés d'au moins 1 an dépendant au moins partiellement d'une ventilation mécanique externe ; - ayant une réponse diaphragmatique à la stimulation phrénique démontrant l'intégrité du motoneurone C4 ;

- indemnes d'une pathologie pulmonaire intrinsèque altérant les échanges gazeux ;
- indemnes de troubles psychiatriques significatifs, y compris de tout état dépressif sévère
- ayant un état nutritionnel correct

Lorsque l'hypoventilation est due à une lésion spinale, un délai de 6 mois après la survenue de la lésion doit être respecté, visant à confirmer l'absence de perspective de récupération d'une ventilation spontanée ou l'absence de signes d'aggravation (absence d'altération de la conduction phrénique témoignant d'une dégénérescence nerveuse).

Caractéristiques des centres implantateurs

Une coordination est nécessaire pour le bilan pré-implantation, l'implantation et le suivi.

Le bilan pré-implantation, la sélection et la mise en œuvre de la stimulation doivent être réalisés dans le même centre hautement spécialisé, selon les caractéristiques décrites page 9 et suivantes.

Environnement technique à domicile

Après l'hospitalisation la commission recommande la mise en place du même environnement technique à domicile que pour les patients trachéotomisés et ventilés moins de 12 heures par jour.

Un seul ventilateur mécanique est nécessaire, ainsi qu'un ballon de ventilation manuelle auto-gonflable.

La mise à disposition du patient d'un saturimètre et d'un spiromètre mesurant le volume courant cycle à cycle est recommandée.

Aucun entretien préventif n'est préconisé par l'industriel.

- Conditionnement Les consommables doivent être individualisés : stimulateur externe (générateur de stimulation), câble de connexion entre porte-connecteur et stimulateur, porte-connecteur auto-adhésif, batterie.
La nomenclature devra prévoir la possibilité d'une réparation en cas de panne.

Amélioration du SA : **Amélioration du Service Attendu importante (ASA II) par rapport à la ventilation mécanique externe**

Type d'inscription : **Nom de marque**

Durée d'inscription : **5 ans**

Conditions du renouvellement :

Le renouvellement sera subordonné à la présentation des résultats d'une étude permettant d'évaluer le retentissement du stimulateur NEURX RA/4 sur la qualité de vie et la morbi-mortalité

Les critères de suivi recommandés sont :

- décès (leur cause devant être renseignée)
- qualité de vie
- épisodes d'infections respiratoires
- hospitalisations quels qu'en soient les motifs
- suivi quantifié de l'utilisation des ressources techniques

	– pour les patients atteints d'hypoventilation centrale, enregistrement de sommeil, 3 mois après la mise en place, puis à l'occasion du bilan de surveillance annuel Compte tenu de la faible population cible, un recueil exhaustif des patients implantés permettrait de compléter les données actuellement disponibles.
Population cible :	<i>La population cible de la stimulation phrénique serait inférieure à 50 nouveaux patients par an. La proportion de patients relevant spécifiquement d'une stimulation intradiaphragmatique ne peut être déterminée.</i>

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Un modèle de stimulateur est proposé. Chaque consommable est par ailleurs individualisé.

	Réf.	Description
Kit NeuRx DPS System Comprenant 2 générateurs externes de stimulation (stimulateurs)	20-0030	Système complet de stimulation du diaphragme
Stimulateur	23-0001	Stimulateur DPS patient en conditionnement unitaire
Câble patient	22-0011	Câble de connexion entre le porte-connecteur et le stimulateur du patient
Porte-connecteur (boîte de 30)	22-0004	Constitué de 30 (trente) bases de connexion auto-adhésives pour assurer la connexion électrique entre l'électrode implantée et le câble patient
Batterie au lithium	29-0007	Pile de remplacement pour le stimulateur du patient

■ Conditionnement

Chaque composant du système NeuRx DPS est conditionné individuellement

■ Applications

La demande d'inscription concerne les patients atteints de lésions médullaires hautes, tétraplégiques, dépendants d'un ventilateur de façon permanente ou nocturne, chez lesquels une réponse diaphragmatique à la stimulation phrénique diagnostique est présente.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale. Aucun dispositif de stimulation phrénique n'est actuellement inscrit sur cette liste.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIb, notification par BSI Product Services (0086), Royaume-Uni

■ Description

NEURX DPS RA/4 est un dispositif intradiaphragmatique de stimulation phrénique. La stimulation est délivrée au point moteur du nerf phrénique (emplacement du diaphragme situé à proximité du point d'entrée des axones du nerf phrénique) par 4 électrodes intramusculaires implantées dans le diaphragme. Chaque électrode est reliée à un générateur externe qui fournit une stimulation biphasique couplée avec une électrode commune indifférente tunnelisée jusqu'au site de sortie percutané.

Composants implantés :

- 4 électrodes intramusculaires (au niveau des points moteurs du nerf phrénique) : sondes à double hélice, dotées d'une surface de stimulation exposée en acier inoxydable, d'un nœud et de barbillons en polypropylène renforcé. Le corps de la sonde est isolé par un revêtement de fluoropolymère PFA (perfluoroalkoxy) et se termine par une fiche en acier inoxydable couverte d'un manchon en silicone renforcé

Longueur de la sonde : 50-60 cm (extrémité de stimulation : 9mm)

Diamètre : 0.75mm ;

- 1 électrode indifférente sous-cutanée : en acier inoxydable, elle se termine par une fiche en acier inoxydable d'un côté et par une extrémité non isolée de 7cm de l'autre.

Longueur totale : 14 cm

Diamètre : 0.75 mm

Composants externes :

- un stimulateur externe contenu dans un boîtier (2 boîtiers mis à la disposition du patient)

Type d'impulsion : biphasée à courant régulé

Amplitude d'impulsion : 5-25 mA

Durée d'impulsion : 10-200 μ s

Période d'impulsion : 20-250ms

Intervalle d'inspiration : 0,8 – 1,5 s

Fréquence d'inspiration : 8-18 /minutes

- câble

Alimentation : batterie lithium 3.6V (autonomie: 500 heures, soit 2-3 semaines en fonctionnement continu) + pile rechargeable secondaire permettant de prolonger l'utilisation pendant 8 heures après épuisement de la pile principale (une alarme sonore -85 dB- se déclenche lors du passage à l'alimentation par la pile secondaire).

■ **Fonctions assurées**

Les dispositifs de stimulation phrénique sont des dispositifs d'assistance respiratoire implantée définitive qui visent à rétablir la contraction du diaphragme. Ils sont destinés aux patients dont la commande respiratoire est atteinte alors que le système neuromusculaire périphérique est intact.

■ **Acte ou prestation associée**

L'implantation d'électrodes de stimulation dans le diaphragme par coelioscopie telle que décrite dans le dossier, ainsi que les libellés de changement ou d'ablation qui en découlent, ne figurent pas à la CCAM.

La HAS s'est donc saisie de l'évaluation conjointe des dispositifs de stimulation phrénique implantée (stimulation phrénique intrathoracique et stimulation phrénique intradiaphragmatique) et des actes associés.

Service Attendu

1 Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / risques liés à l'utilisation

La stimulation phrénique a fait l'objet d'une évaluation conjointe par la HAS des dispositifs médicaux et des actes qui leur sont associés. Cette évaluation concerne la stimulation phrénique, que cette stimulation porte sur la portion thoracique du nerf phrénique (stimulateurs phréniques intrathoraciques), ou au niveau des points moteurs du nerf phrénique situés sur le diaphragme (stimulateurs phréniques intradiaphragmatiques).

Elle s'appuie sur :

- l'analyse critique des données de la littérature scientifique et médico-économique,
- l'analyse des dossiers déposés par les industriels,
- la position des professionnels réunis dans un groupe de travail.

Cette évaluation a donné lieu à un rapport de la HAS.

Actuellement, les données relatives à la stimulation phrénique intradiaphragmatique concernent un seul type de stimulateur : le stimulateur NEURX RA/4 (SYNAPSE BIOMEDICAL). Une publication récente (2008)¹ rapporte les résultats des 88 premières implantations réalisées aux Etats-Unis, au Canada et en Islande dans le cadre de la procédure FDA Investigational Device Exemption (IDE). Cette publication concentre les résultats de 4 études : i) une étude chez des patients atteints de lésion spinale haute traumatique ; ii) trois études chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Le dossier de demande d'inscription ne rapporte aucune autre donnée clinique.

Pour la sclérose latérale amyotrophique, l'objectif thérapeutique est de retarder le recours à une ventilation mécanique externe. Les résultats d'un essai multicentrique international actuellement en cours seront déterminants pour déterminer l'intérêt de la stimulation phrénique implantée dans cette indication et envisager cette application en pratique clinique courante.

Concernant les lésions médullaires hautes, Onders et al. (2008) rapportent l'évaluation d'une série prospective consécutive de 50 patients implantés entre 2000 et 2007 avec le stimulateur NEURX RA/4. Cette étude est décrite dans le tableau en annexe (pages 14 et suivante). Ces patients, d'âge compris entre 18 et 74 ans, sont atteints d'une lésion médullaire haute traumatique, le niveau lésionnel étant compris entre C1 et C4. La conduction phrénique a été vérifiée chez tous les patients avant l'implantation. A l'issue de la phase de conditionnement, 48 patients sur les 50 implantés répondaient au critère de succès de la technique définis pour l'évaluation, c'est-à-dire qu'ils étaient indépendants de la ventilation mécanique externe pendant au moins 4 heures consécutives (24 utilisaient la stimulation phrénique en permanence). Un patient a été inclus à tort (altération de la conduction phrénique mais faux-positif lors du bilan pré-implantation) et un patient utilisait la stimulation phrénique moins de 4 heures/jour.

A la date de point, tous les patients vivants initialement répondeurs utilisent la stimulation phrénique (le recul d'utilisation allant de 6 mois à 8 ans) ; 5 patients sont décédés.

Les auteurs rapportent également l'intérêt de la stimulation sur le plan de la mobilité, de la nuisance sonore, de la sécurité (indépendance vis-à-vis du courant électrique) et de la diminution des sécrétions. Aucun résultat précis en termes de qualité de vie et morbi-mortalité n'est cependant décrit.

Hormis les complications bénignes, 21 capnothorax sont rapportés (complication post-opératoire immédiate non spécifique de la stimulation phrénique). Une infection au niveau de l'électrode de sortie (enrayée par traitement), 10 ruptures du câble externe et 3 ruptures d'anode (électrode sous-cutanée) ont été rapportées. Le délai de survenue de ces complications n'est pas précisé. Ces ruptures ont suscité des modifications du dispositif. Aucune rupture d'électrode n'a été constatée sur les 11 implantations ayant utilisé la génération suivante d'implant (proposée depuis 2007). Concernant la possible interférence avec les stimulateurs cardiaques, les premières données relativisent ce risque : sur les 10 patients ayant également un stimulateur cardiaque (plusieurs modèles utilisant des algorithmes différents de stimulation), aucune interaction n'a été observée avec le stimulateur phrénique. Aucune extrapolation de ces données ne peut être faite néanmoins, compte tenu du faible effectif.

¹ Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, Bowman B, Yee J, Road J, et al. Complete worldwide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients. Surg Endosc 2008.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les pathologies concernées rendent les patients dépendants, totalement ou partiellement, d'une ventilation mécanique externe (généralement en pression positive intermittente *via* une trachéotomie). La stimulation phrénique, qu'elle soit intrathoracique ou intradiaphragmatique selon les dispositifs actuellement disponibles en France, constitue une alternative à cette ventilation externe. Il s'agit d'un traitement palliatif.

Le choix du stimulateur est déterminé en fonction des caractéristiques du patient et des caractéristiques propres à chaque stimulateur. La présence d'une électrode percutanée peut limiter l'utilisation du stimulateur NEURX RA/4 chez l'enfant mobile.

Les patients implantés en France n'utilisent généralement que partiellement le stimulateur (utilisation diurne), principalement en raison de l'absence d'alarme d'efficacité. En pratique, le choix d'une ventilation mécanique externe nocturne est laissé au patient.

NEURX RA/4 présente un intérêt thérapeutique chez les patients dépendants, totalement ou partiellement, d'une ventilation mécanique externe. Les données disponibles permettent de confirmer son efficacité clinique et la faisabilité du sevrage d'une ventilation mécanique externe grâce à cette technique dans les situations cliniques suivantes :

- ***lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4)***
- ***hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises, malgré l'absence de données cliniques propres à la stimulation intradiaphragmatique dans cette indication. Le contexte orphelin de ces indications implique que l'obtention de données cliniques spécifiques nécessiterait un délai de plus de 10 ans. Elles resteront parcellaires. Compte tenu du mode d'action de la stimulation phrénique et des arguments physiologiques disponibles, la commission considère que les données cliniques pour la stimulation phrénique intrathoracique sont extrapolables à la stimulation intradiaphragmatique.***

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les dispositifs de stimulation phrénique sont des dispositifs d'assistance respiratoire implantée définitive, destinés aux patients dont la commande respiratoire est atteinte alors que le système neuromusculaire périphérique est intact. Ces patients appartiennent à deux catégories, selon qu'il s'agit d'une interruption de la transmission de la commande respiratoire ou d'une anomalie de la genèse de cette commande :

- les patients ayant subi un traumatisme médullaire haut, quelle qu'en soit la cause (accident, chirurgie...), tétraplégiques et dépendants d'une ventilation artificielle sous trachéotomie ;
- les patients atteints d'une pathologie neurologique entraînant une hypoventilation centrale, soit pendant le sommeil, soit de façon permanente. Il peut s'agir d'affections congénitales (liées à une mutation génétique -syndrome d'Ondine- ou non comme dans le cas de certaines anomalies anatomiques ou dysfonctionnements du tronc cérébral) ou de pathologies acquises (maladies dégénératives idiopathiques, séquelles d'accidents vasculaires ou d'encéphalites, lésions tumorales, ...).

Les pathologies concernées engagent le pronostic vital. Elles rendent les patients totalement ou partiellement dépendants d'une ventilation mécanique externe, ce qui engendre une altération majeure de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

- Lésions médullaires hautes traumatiques

En 1999, le CEDIT estimait à 1 pour 3 millions d'habitants par an en France le nombre de patients susceptibles de bénéficier de ces techniques, soit une vingtaine de patients par an.

Actuellement en France, l'incidence des lésions médullaires traumatiques est de l'ordre de 1 200 nouveaux cas par an (environ 20 nouveaux cas par an et par million d'habitants), leur prévalence se situant autour de 50 000¹. Parmi les blessés médullaires, 50% deviennent tétraplégiques², et parmi ceux-ci il existe une dépendance ventilatoire dans environ la moitié des cas (soit 7,5 % du total) en raison d'une atteinte cervicale haute³.

Il s'agit d'une population jeune, dont la moyenne d'âge est d'environ 40 ans, avec une forte prédominance masculine (80%) en raison de la nature des traumatismes à l'origine des lésions : accidents de la circulation dans 57% des cas, accidents de sport dans 22% des cas, accidents domestiques ou chutes "simples" plus rarement.

Selon l'étude Tetrafigap, 5% de l'ensemble des blessés médullaires vivent, en France, au sein d'institutions de long séjour : il s'agit presque exclusivement de tétraplégiques hauts, ventilés artificiellement.

L'espérance de vie de ces tétraplégiques de haut niveau lésionnel, par rapport à celle de la population des blessés médullaires, est la plus faible⁴. Elle est néanmoins supérieure à 20 ans lorsque l'accident a lieu avant l'âge de 60 ans.

- Syndrome d'hypoventilation d'origine centrale

La prévalence du syndrome d'hypoventilation alvéolaire d'origine centrale congénital (syndrome d'Ondine) serait de 2,25 pour 100 000 habitants⁵.

Aucune donnée relative aux syndromes d'hypoventilation d'origine centrale acquis n'a été retrouvée.

2.3 Impact

Le seul traitement actuellement proposé aux patients ayant une altération centrale de la fonction respiratoire est la substitution à la fonction physiologique par un ventilateur mécanique externe, altérant la qualité de vie chez ces patients ayant déjà un handicap lourd. La stimulation phrénique implantée permet d'élargir l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des patients dépendants d'une ventilation mécanique externe.

La firme appuie sa demande sur une évaluation des ressources épargnées par NEURX RA/4. Cette évaluation contient d'importantes limites méthodologiques qui freinent la portée de ses conclusions. Elle repose en particulier sur des données d'efficacité non vérifiées en termes de réduction de la durée des séjours hospitaliers post-traumatiques, de diminution des comorbidités ou complications associées et d'impact sur les modalités de prise en charge à domicile pour les soins quotidiens.

Le recueil de données dans le contexte de prise en charge français permettra de mesurer le retentissement de ces technologies sur la qualité de vie et la morbi-mortalité.

NEURX RA/4 présente un intérêt de santé publique compte tenu des populations orphelines auxquelles ce dispositif s'adresse et de son impact potentiel sur la qualité de vie de ces patients ayant un handicap lourd.

¹ Haute Autorité de Santé. Paraplégie (lésions médullaires). Guides ALD. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.

² Ravaud JF, Delcey M, Desert JF. The tetrafigap survey on the long-term outcome of tetraplegic spinal cord injured persons, Part II: demographic characteristics and initial cause of injury. Spinal Cord 2000;38:164-72.

³ Enquête sur le devenir des tétraplégiques depuis la première entrée en service ou centre de rééducation 1997. <<http://moteurline.apf.asso.fr>> [consulté le 23-3-2009].

⁴ National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal cord injury. Alabama: University of Alabama; 2008.

⁵ Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographique. Les cahiers d'Orphanet 2008;1.

Au total, le Service Attendu du stimulateur phrénique NEURX RA/4 est suffisant pour une inscription sur la liste des produits et prestations pour le traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans les indications suivantes :

- ***lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4)***
- ***hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises.***

Éléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

Les recommandations de la CEPP sont émises sous réserve de la mise en conformité de la notice quant aux applications cliniques.

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Critères de sélection des patients :

- patients âgés d'au moins 1 an dépendant au moins partiellement d'une ventilation mécanique externe ;
- ayant une réponse diaphragmatique à la stimulation phrénique démontrant l'intégrité du motoneurone C4 ;
- indemnes d'une pathologie pulmonaire intrinsèque altérant les échanges gazeux ;
- indemnes de troubles psychiatriques significatifs, y compris de tout état dépressif sévère
- ayant un état nutritionnel correct

Lorsque l'hypoventilation est due à une lésion spinale, un délai de 6 mois après la survenue de la lésion doit être respecté, visant à confirmer l'absence de perspective de récupération d'une ventilation spontanée ou l'absence de signes d'aggravation (absence d'altération de la conduction phrénique témoignant d'une dégénérescence nerveuse).

Caractéristiques des centres implantateurs

Une coordination est nécessaire pour le bilan pré-implantation, l'implantation et le suivi.

Le bilan pré-implantation, la sélection et la mise en œuvre de la stimulation doivent être réalisés dans le même centre hautement spécialisé⁶, selon les caractéristiques décrites en suivant.

1. Composition de l'équipe prenant la décision de l'implantation

La décision de l'implantation est pluridisciplinaire et prend en compte les résultats des tests électrophysiologiques, l'état clinique du patient et le contexte psycho-social.

L'équipe pluridisciplinaire intervenant dans la décision de l'implantation est définie comme suit :

- pneumologue et/ou physiologiste
- psychologue
- assistante sociale
- chirurgien

⁶ Les implantations sont actuellement réalisées dans un seul centre en France.

- anesthésiste-réanimateur
- médecin traitant.
- selon les indications :

médecin de médecine physique et réadaptation pour les lésions spinales hautes traumatiques,
médecin du centre de référence pour les hypoventilations alvéolaires congénitales.

2. Bilan pré-implantation

Le bilan pré-implantation repose sur l'analyse de la réponse diaphragmatique à la stimulation phrénique :

- Électromyographie diaphragmatique de surface pour vérifier l'intégrité de la conduction phrénique
- Mesure mécanique attestant de l'origine diaphragmatique de l'EMG recueilli, idéalement par la mesure de la pression transdiaphragmatique, à défaut, par la mesure concomitante de :
 - la dépression intrathoracique, mesurable *via* la pression œsophagienne ou la pression trachéale
 - la circonférence abdominale.

Dans le cas d'une hypoventilation alvéolaire centrale, une polysomnographie doit également être faite.

3. Conditions d'implantation

- Plateau technique

L'implantation des électrodes est faite par coelioscopie à l'aide d'un kit d'implantation spécifique proposé par l'industriel. Ce kit permet d'effectuer une cartographie per-opératoire pour repérer les meilleurs sites de stimulation, c'est-à-dire ceux au niveau desquels la stimulation provoque l'augmentation de pression la plus importante. Ces sites sont repérés par marquage au crayon chirurgical, puis les électrodes (deux électrodes filaires par héli-diaphragme) sont accrochées au diaphragme par leur structure en harpon. Aucune dissection du nerf phrénique n'est donc nécessaire.

En cas de contre-indication (exceptionnelle) à une coelioscopie, la mise en place des électrodes est réalisable par laparotomie.

- Compétences spécifiques

L'implantation est réalisée par tout chirurgien viscéral ayant des compétences en coelioscopie et formé à l'implantation intradiaphragmatique des électrodes par compagnonnage. La cartographie per-opératoire est réalisée par le chirurgien, assisté d'un opérateur formé (pour délivrer les stimuli et annoncer la valeur de pression). Cet opérateur peut être un technicien de la firme commercialisant le dispositif, ou un personnel médical ou non médical formé, ce qui est d'ores et déjà le cas dans l'expérience française.

4. Mise en œuvre de la stimulation

- Plateau technique : saturomètre et spiromètre mesurant le volume cycle par cycle
- Modalités de mise en œuvre :

L'activation de la stimulation s'effectue dans le centre planteur en présence d'un médecin. Les séances suivantes peuvent être réalisées sous la surveillance du personnel infirmier (sous responsabilité médicale).

Le reconditionnement n'est nécessaire qu'en cas d'atrophie diaphragmatique. Il permet la transformation progressive des fibres musculaires rapides en fibres musculaires lentes (résistantes à la fatigue). Sa durée dépend de facteurs multiples, parmi lesquels l'état musculaire du patient avant la survenue de la pathologie et la durée séparant le traumatisme de l'implantation. L'état nutritionnel conditionne le succès de cette phase de reconditionnement.

- **Délai d'activation de la stimulation :**

La stimulation phrénique intradiaphragmatique peut être commencée dès le lendemain de l'implantation.

Environnement technique à domicile

Après l'hospitalisation la commission recommande la mise en place du même environnement technique à domicile que pour les patients trachéotomisés et ventilés moins de 12 heures par jour.

Un seul ventilateur mécanique est nécessaire, ainsi qu'un ballon de ventilation manuelle auto-gonflable.

La mise à disposition du patient d'un saturomètre et d'un spiromètre mesurant le volume courant cycle à cycle est recommandée.

Aucun entretien préventif n'est préconisé par l'industriel.

■ **Conditionnement**

Les consommables doivent être individualisés : stimulateur externe (générateur de stimulation), câble de connexion entre porte-connecteur et stimulateur, porte-connecteur auto-adhésif, batterie.

La fréquence de remplacement des consommables proposée par la firme paraît être un maximum au regard de l'expérience française.

	Fréquence de remplacement proposée par Synapse Biomedical
Stimulateur externe	Tous les 4 ans
Câble de connexion entre porte-connecteur et stimulateur	2/an
Porte-connecteur auto-adhésif (30 unités)	3 mois
Batterie au lithium	1/mois

La nomenclature devra prévoir la possibilité d'une réparation en cas de panne.

Amélioration du Service Attendu

Les données comparatives disponibles (non spécifiques au dispositif NEURX RA/4) apportent des premiers éléments favorables quant à l'impact de la stimulation phrénique sur la qualité de vie et la morbi-mortalité, malgré leurs limites d'interprétation compte tenu des différences entre les groupes :

- L'étude prospective Hirschfeld *et al.* 2008⁷ rapporte moins d'infections respiratoires pour les patients traités par stimulation phrénique par rapport aux patients non éligibles à cette technologie ;
- L'étude rétrospective Esclarin *et al.* 1994⁸ rapporte une durée d'hospitalisation inférieure dans le groupe stimulation phrénique, ainsi qu'une diminution des aspirations trachéales et complications respiratoires ;
- La satisfaction des patients est systématiquement rapportée.

Dans l'attente de l'obtention de données complémentaires sur le retentissement de la stimulation phrénique sur la qualité de vie et la morbi-mortalité, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Attendu importante (niveau II) du stimulateur phrénique NEURX RA/4 par rapport à la ventilation mécanique externe.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement : Le renouvellement sera subordonné à la présentation des résultats d'une étude permettant d'évaluer le retentissement du stimulateur NEURX RA/4 sur la qualité de vie et la morbi-mortalité

Les critères de suivi recommandés sont :

- décès (leur cause devant être renseignée)
- qualité de vie
- épisodes d'infections respiratoires
- hospitalisations quels qu'en soient les motifs
- suivi quantifié de l'utilisation des ressources techniques
- pour les patients atteints d'hypoventilation centrale, enregistrement de sommeil, 3 mois après la mise en place, puis à l'occasion du bilan de surveillance annuel

Compte tenu de la faible population cible, un recueil exhaustif des patients implantés permettrait de compléter les données actuellement disponibles.

Durée d'inscription proposée : 5 ans

⁷ Hirschfeld S, Exner G, Luukkaala T, Baer GA. Mechanical ventilation or phrenic nerve stimulation for treatment of spinal cord injury-induced respiratory insufficiency. *Spinal Cord* 2008;46:738-42.

⁸ Esclarin A, Bravo P, Arroyo O, Mazaira J, Garrido H, Alcaraz MA. Tracheostomy ventilation versus diaphragmatic pacemaker ventilation in high spinal cord injury. *Paraplegia* 1994;32(10):687-93.

Population cible

- Lésions médullaires hautes : L'incidence des lésions médullaires traumatiques est de l'ordre de 1200 nouveaux cas par an. Environ 50% deviennent tétraplégiques⁹, soit 600/an. 7,3% de ces tétraplégiques ont un niveau lésionnel entre C1 et C3, soit 44 patients par an environ. La proportion de ces patients éligible à la stimulation phrénique implantée ne peut être déterminée.
- Hypoventilation alvéolaire centrale congénitale: L'incidence est estimée à 1/200 000 naissances pour le syndrome d'Ondine, soit 4 nouveaux cas par an.

Le groupe estime à un peu plus de 60 le nombre de patients atteints d'un syndrome d'Ondine actuellement en France. Dix à 15% de ces patients auraient une dépendance ventilatoire diurne et nocturne.

- Hypoventilation alvéolaire centrale acquise: Aucune donnée épidémiologique n'a été identifiée. Les experts estiment que cette population représente moins de 10 patients par an.

Dans tous les cas, les experts estiment la population cible de la stimulation phrénique inférieure à 50 nouveaux patients par an. La proportion de patients relevant spécifiquement d'une stimulation intradiaphragmatique ne peut être déterminée.

⁹ Ravaud JF, Delcey M, Desert JF. The tetrafigap survey on the long-term outcome of tetraplegic spinal cord injured persons, Part II: demographic characteristics and initial cause of injury. Spinal Cord 2000;38:164-72.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, Bowman B, Yee J, Road J, et al. Complete worldwide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients. Surg Endosc 2008.												
Type d'étude	Etude multicentrique (5 centres) prospective non comparative sur une série consécutive de patients implantés entre mars 2000 et septembre 2007 :												
Critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans dépendant d'une ventilation mécanique suite à une lésion spinale haute (conduction phrénique préservée) L'étude prévoyait un bras de patients porteurs d'un stimulateur cardiaque												
Cadre et lieu de l'étude	Etats-Unis (Cleveland, Atlanta, Houston) Canada (Vancouver) Islande (Reykjavik)												
Critère de jugement	succès si obtention d'un volume courant acceptable pendant au moins 4 heures consécutives, à savoir 7ml/kg pour un homme et 6ml/kg pour une femme												
Caractéristiques des patients	50 patients implantés Age moyen : 36 ans [18-74] Cause de la tétraplégie : accident de la route (n=20), sport (n=20), autre (n=10) Niveau lésion (renseigné pour les 37 premiers patients) : <table border="1"> <tbody> <tr><td>- C1</td><td>1</td></tr> <tr><td>- C2</td><td>21</td></tr> <tr><td>- C1/C2</td><td>10</td></tr> <tr><td>- C3</td><td>1</td></tr> <tr><td>- C2/C3</td><td>1</td></tr> <tr><td>- C3/C4</td><td>2</td></tr> </tbody> </table> 37 hommes / 13 femmes Implantation réalisée en moyenne 5,6 ans après survenue de la tétraplégie [3 mois-27 ans]. Activation de la stimulation 1 à 2 semaines après implantation des électrodes.	- C1	1	- C2	21	- C1/C2	10	- C3	1	- C2/C3	1	- C3/C4	2
- C1	1												
- C2	21												
- C1/C2	10												
- C3	1												
- C2/C3	1												
- C3/C4	2												
Durée de suivi	Durée de suivi : 2,0±1,5 ans [0,5 – 8,0]												
Résultats	▪ A l'issue du conditionnement : Taux de succès (succès si volume courant >à celui à l'état de base) : - succès total pour 48 patients (96%) qui utilisent la stimulation > 4 heures consécutives/jour (dont 24 l'utilisent 24h/24) - succès partiel pour 1 patient utilisant la stimulation moins de 4 heures par jour ayant une pathologie intercurrente (nouveau conditionnement en cours au moment de la soumission des données) - 1 patient non répondeur à la stimulation – inclus à tort Durée de la phase de conditionnement : variable selon les patients, liée à l'âge et à l'antériorité de la mise sous ventilation (entre 1 semaine et 14 mois). ▪ A la date de point : - 5 décès, sans lien établi avec le stimulateur - 44 patients utilisent la stimulation phrénique - 1 patient non répondeur. ▪ Sous-groupe porteur d'un stimulateur cardiaque (n=10) : aucune interaction n'a été signalée entre les 2 stimulateurs. <i>Compléments d'information apportés par l'analyse des 37 premiers patients de cette série :</i> <i>Les résultats sur les 37 premiers patients de cette étude permettent de préciser les modalités d'utilisation du système : 19/37 (51%) l'utilisent 24h/24, 6/37 (16%) l'utilisent entre 12 et 24h/j.</i> <i>Questionnaire de qualité de vie : à 1 an, la majorité des patients et des soignants rapportent un intérêt de la stimulation pour la mobilité, la nuisance sonore, la sécurité (indépendance vis-à-vis du courant électrique) et diminution des sécrétions.</i>												

Evènements indésirables	- capnothorax (lié au passage dans la cavité thoracique du CO ₂ utilisé pour la coelioscopie) : n= 21	
	Compléments apportés par le rapport d'étude fourni par l'industriel	
	- pannes/rupture du stimulateur :	
	ruptures de câble externe	10 ruptures (7 patients)
	ruptures d'anode	3 patients
	pannes du boîtier	2 patients
	résolues sans ré-intervention	
	mise sous respirateur des 3 patients concernés jusqu'à reconnexion dans le boîtier	
	Le dispositif a été modifié fin 2007. Sur les 11 dernières implantations, aucune rupture n'est survenue.	
	- complications infectieuses : 1 infection cutanée au point de sortie d'électrode (enrayées par traitement antibiotique).	
	- spasmes musculaires (bras et jambes) transitoires chez 5 patients (à l'initialisation de la stimulation)	
	- douleur / inconfort lié à la stimulation rapportés pour 3 patients : résolution par modification des réglages de la stimulation :	
	- difficultés respiratoires :	
	inhalation répétées sous stimulation	3 patients
	augmentation du volume des sécrétions respiratoires	3 patients
	diminution volume courant / désaturation	2 patients
	résolutives sous rééducation orthophonique	
	transitoire, résolution spontanée	
	transitoire pendant la phase de conditionnement	
	Autres complications non spécifiques des patients sous stimulation diaphragmatique :,	
	Infection de l'appareil urinaire	10 concernant 6 patients
	pneumonie	6 concernant 3 patients
	Infection respiratoire haute	8 concernant 3 patients