



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

14 avril 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	ATROSTIM , stimulateur phrénique intrathoracique
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)
Fabricant :	ATROTECH OY (Finlande)
Demandeur :	MEDWIN MEDICAL GROUP (France)
Données disponibles :	L'évaluation de l'efficacité de la stimulation phrénique intrathoracique repose sur : - 9 études observationnelles prospectives ou rétrospectives, dont une enquête rétrospective internationale visant à évaluer l'efficacité et la tolérance clinique à long terme de la stimulation phrénique ; - 3 études comparatives non randomisées, le groupe contrôle traité par ventilation mécanique correspondant aux patients non éligibles à la stimulation phrénique. ATROSTIM ayant été implanté à partir de 1990, une cohorte rétrospective internationale et 2 études comparatives non randomisées sont spécifiques de ce stimulateur parmi ces données. Les autres études concernent des générations successives de stimulateurs, parmi lesquelles ATROSTIM.
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 et le recul dont bénéficie la stimulation phrénique intrathoracique 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 : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant

- 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. <u>Caractéristiques des centres implantateurs</u> 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 11 et suivantes. <u>Environnement technique à domicile</u> 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. Concernant l'entretien du stimulateur, une maintenance annuelle préventive, actuellement réalisée par le distributeur en France du produit, est recommandée (contrôle des éléments externes : antennes, câbles, stimulateurs, batterie). Cette maintenance impose le passage sous ventilation externe pour le patient. Elle est habituellement faite lors de la visite hospitalière annuelle du patient.
Conditionnement :	Les consommables doivent être individualisés : batteries, antennes, câbles de transfert d'énergie, récepteurs internes, électrodes et extensions pour électrodes. Le rythme de renouvellement de ces éléments ne peut être déterminé. 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 d'ATROSTIM sur la qualité de vie des patients 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 permettra 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 intrathoracique 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, références et conditionnement

Modèle adulte	Modèle pédiatrique
- 2 électrodes adultes - 3 antennes pour transfert d'énergie - 3 câbles de transfert d'énergie - 2 récepteurs internes - 1 stimulateur - 1 câble de raccordement boîtier/stimulateur - 1 sacoche en cuir - 1 chargeur de batterie 12V - 2 batteries rechargeables 12V - 1 chargeur de batterie 9V - 1 batterie rechargeable 9V	- 2 électrodes pédiatriques - 2 extensions pour électrode pédiatrique - 3 antennes pour transfert d'énergie - 3 câbles de transfert d'énergie - 2 récepteurs internes - 1 stimulateur - 1 câble de raccordement boîtier/stimulateur - 1 sacoche en cuir - 1 chargeur de batterie 12V - 2 batteries rechargeables 12V - 1 chargeur de batterie 9V - 1 batterie rechargeable 9V

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- o Tétraplégie à la suite d'une lésion médullaire haute
- o Affections centrales entraînant une hypoventilation.

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 III, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (0123), Allemagne.

■ Description

ATROSTIM est un dispositif intrathoracique de stimulation phrénique. La stimulation quadripolaire alternée.

Pour chaque hémidiaphragme, une antenne placée en contact avec la peau transmet un signal fourni par un générateur externe (boîtier de contrôle de la stimulation) par radiofréquence vers un récepteur implanté. Le récepteur convertit le signal en ondes électriques transmises à des électrodes au nerf phrénique.

ATROSTIM est fourni avec un système de contrôle qui permet au médecin d'avoir accès à certains réglages (soupir, temps inspiratoire, pente de l'inspiration, fréquence inter-impulsions).

Composants implantés :

- 2 récepteurs sous-cutanés (un de chaque côté)
- 2 électrodes quadripolaires (une pour chaque nerf phrénique) – stimulation quadripolaire alternée
- extensions (ou prolongations) pour électrode

Composants externes :

- boîtier de contrôle de la stimulation (3 pré-réglages de l'intensité sélectionnables par le patient pour s'adapter à son activité)

Type d'impulsion : biphasique à courant constant

Intensité de production du volume courant : 0-5 mA

Durée d'impulsion : 200 µs

Intervalle inter-stimulus : 10-99ms

Durée inspiration : 0.5-4s

Fréquence d'inspiration : 8-35 /minutes

- antennes de transfert d'énergie (liaison magnétique, fréquence porteuse : 27MHz, portée de la liaison : 40mm, tolérance au déplacement latéral : 25mm) : elles sont fixées à la peau par bande adhésive, en regard des récepteurs implantés. Elles peuvent également être placées dans des poches spécialement aménagées dans un vêtement bien ajusté. Le signal est codé pour éviter les interférences.
- câbles de transfert d'énergie reliant les antennes au boîtier.

+ Module de programmation et câble de connexion au boîtier (non porté par le patient).

Alimentation : piles rechargeables :

- piles au plomb 12V externes utilisées comme source d'énergie principale
- pile interne de 9V (NiCd ou NiMH) : utilisée lors des déplacements ou comme source d'énergie de secours. Cette pile se recharge automatiquement lorsque la pile 12V est en fonction.

■ **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**

Les actes associés au stimulateur ATROSTIM sont décrits à la CCAM.

- AHLA002	Implantation d'électrode de stimulation du nerf phrénique par thoracotomie, avec pose d'un stimulateur externe
- AHGA001	Ablation d'électrode de stimulation du nerf phrénique, par thoracotomie
- AHKA001	Changement d'électrode de stimulation du nerf phrénique, par thoracotomie

Ils ne sont actuellement pas pris en charge. 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.

1.1.1 Revue systématique de la littérature relative à la stimulation phrénique intrathoracique

La recherche documentaire mise en œuvre jusqu'à novembre 2008 a identifié 475 références.

Aucune étude de haut niveau de preuve, ni méta-analyse ou recommandation s'appuyant sur une revue systématique de la littérature n'a été identifiée, probablement en raison du contexte orphelin dans lequel s'inscrit cette technologie. La sélection a par conséquent pris en compte tout article rapportant l'évaluation prospective ou rétrospective d'une série de patients, en excluant les redondances liées à l'incrémentation des séries de patients.

Au total, l'évaluation de l'efficacité de la stimulation phrénique intrathoracique repose sur :

- 9 études observationnelles prospectives ou rétrospectives, dont une enquête rétrospective internationale visant à évaluer l'efficacité et la tolérance clinique à long terme de la stimulation phrénique.
- 3 études comparatives non randomisées, le groupe contrôle traité par ventilation mécanique correspondant aux patients non éligibles à la stimulation phrénique.

Tableau 1. Liste des études cliniques évaluant l'efficacité de la stimulation intrathoracique

		Type d'étude	Centres implanteurs	Dispositifs utilisés
Etudes observationnelles				
Ali 2007¹	N=6	cohorte (prospective ou rétrospective)	Canada (Montréal - hôpital pédiatrique)	AVERY ATROSTIM
Elefteriades 2002²	N=12	cohorte rétrospective	Etats-Unis (équipe New Haven, Boston, Huston)	AVERY
Shaul 2002³	N=9	cohorte rétrospective	Etats-Unis (Los Angeles)	AVERY électrode I-110A (monopolaires)
Garrido-Garcia 1998⁴	N=22	cohorte (prospective ou rétrospective)	Espagne (Tolède/ Madrid)	stimulation monopolaire AVERY (1 implanté en monolatéral, les autres en bilatéral) ATROSTIM (3 avec transmetteur Pekka, 11 avec transmetteur Jukka)
Weese-Mayer 1996⁵	N=64	cohorte rétrospective internationale collecte de données par questionnaire	14 centres dans différents pays : Etats-Unis, Finlande, Espagne, Royaume-Uni, Allemagne, Suède, Belgique, Canada, Norvège	ATROSTIM (stimulateur quadripolaire)
Fodstad 1989⁶	N=35	cohorte (prospective ou rétrospective)	Suède (Umeå, Stockholm, Uppsala) Emirats Arabes Unis (Abu Dhabi)	AVERY (électrodes bipolaires et monopolaires)
Hunt 1988⁷	N=34	cohorte (prospective ou rétrospective) des enfants implantés entre 1976 et 1988	Etats-Unis (Chicago - Children's Memorial Hospital)	AVERY électrodes bipolaires avant 1981 électrodes monopolaires à partir de 1981
Vanderlinden 1988⁸	N24	cohorte (prospective ou rétrospective)	Etats-Unis (Toronto Western Hospital)	AVERY
Rapport CEDIT 1999 non publié (publication spécifique sur l'évaluation de la qualité de vie de cette série⁹)	N=8	Etude multicentrique prospective non comparative	France (Paris)	- ATROSTIM JUKKA - DOBELLE MARK

¹ Ali A, Flageole H. Diaphragmatic pacing for the treatment of congenital central alveolar hypoventilation syndrome. J Pediatr Surg 2008;43(5):792-6.

² Elefteriades JA, Quin JA, Hogan JF, Holcomb WG, Letsou GV, Chlosta WF, *et al.* Long-term follow-up of pacing of the conditioned diaphragm in quadriplegia. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25(6):897-906.

³ Shaul DB, Danielson PD, McComb JG, Keens TG. Thoracoscopic placement of phrenic nerve electrodes for diaphragmatic pacing in children. J Pediatr Surg 2002;37(7):974-8.

⁴ Garrido-Garcia H, Mazaira AJ, Martin EP, Romero GJ, La BF, Gambarrutta C, *et al.* Treatment of chronic ventilatory failure using a diaphragmatic pacemaker. Spinal Cord 1998;36(5):310-4.

⁵ Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Kenny AS, Ilbawi MN, Hauptman SA, Lipton JW, *et al.* Diaphragm pacing with a quadripolar phrenic nerve electrode: an international study. Pacing Clin Electrophysiol 1996;19(9):1311-9.

⁶ Fodstad H. Pacing of the diaphragm to control breathing in patients with paralysis of central nervous system origin. Stereotact Funct Neurosurg 1989;53(4):209-22.

⁷ Hunt CE, Brouillette RT, Weese-Mayer DE, Morrow A, Ilbawi MN. Diaphragm pacing in infants and children. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:2135-41.

⁸ Vanderlinden RG, Epstein SW, Hyland RH, Smythe HS, Vanderlinden LD. Management of chronic ventilatory insufficiency with electrical diaphragm pacing. Can J Neurol Sci 1988;15(1):63-7.

⁹ Adler D, Gonzalez-Bermejo J, Duguet A, Demoule A, Le Pimpec-Barthes F, Hurbault A, *et al.* Diaphragm pacing restores olfaction in tetraplegia. Eur Respir J 2009;1-17.

Etudes comparatives non randomisées				
Hirschfeld 2008 ¹⁰	N=64 (32/32)	Cohorte exhaustive prospective comparative non randomisée	Finlande (Tampere)	ATROSTIM
Esclarin 1994 ¹¹	N=22 (9/13)	Etude rétrospective comparative non randomisée	Espagne (Tolède)	ATROSTIM
Carter 1987 ¹²	N=37 (18/19)	Etude rétrospective comparative non randomisée	Etats-Unis (Houston)	non renseigné

Ces données, essentiellement observationnelles, rapportent l'expérience de l'utilisation de la stimulation phrénique (générations incrémentales de stimulateurs) sur 273 patients. Elles portent sur des populations hétérogènes en termes d'âge (3 mois à 81 ans) et de recul d'utilisation (2 mois à 21 ans). Elles sont décrites en annexe page 15 et suivantes.

Les utilisations recensées sont les lésions médullaires hautes (le plus souvent au dessus de C3) et les hypoventilations alvéolaires d'origine centrale, qu'elles soient congénitales ou acquises. Ces études démontrent la faisabilité du sevrage de la ventilation mécanique externe pour les patients traités par stimulation phrénique intrathoracique. L'efficacité en termes de ventilation obtenue avec la stimulation phrénique est confirmée par l'analyse des gaz du sang. L'objectif thérapeutique est atteint pour 85% des patients et correspond le plus souvent à un sevrage seulement diurne de la ventilation mécanique (44%). Certains patients utilisent la stimulation en permanence (38%) ; une plus faible proportion ne l'utilise que la nuit (18%).

Les 3 études comparatives disponibles (1 prospective, 2 rétrospectives) ne permettent pas de mettre en évidence l'impact de la stimulation phrénique sur la survie des patients. L'étude prospective rapporte moins d'infections respiratoires pour les patients traités par stimulation phrénique par rapport (moyenne = 0 pour 100 jours pendant et après hospitalisation) aux patients non éligibles à cette technologie (moyenne = 2,07 pour 100 jours pendant l'hospitalisation et 0,14 après hospitalisation). Une des 2 études rétrospectives rapporte une durée d'hospitalisation inférieure dans le groupe stimulation phrénique (370±81 jours *versus* 569±96 jours), ainsi qu'une diminution des aspirations trachéales (4±0,8 /jour dans le groupe stimulation phrénique *versus* 11±2 /jour) et complications respiratoires (3 atélectasies et 3 pneumonies dans le groupe stimulation phrénique *versus* 6 atélectasies et 11 pneumonies), une différence d'âge entre les 2 groupes étant soulignée par les auteurs.

Au total, la stimulation phrénique intrathoracique bénéficie d'un recul clinique de plus de 20 ans sur des effectifs limités (273 patients au total), en raison des applications orphelines concernées. Les études disponibles rapportent l'efficacité clinique de la technique. La démonstration de son impact en termes de morbi-mortalité et ses répercussions sur la qualité de vie reste limitée, la satisfaction globale des patients étant néanmoins rapportée. Cinquante-huit des 62 patients pour lesquels le lieu de vie est renseigné vivent à domicile. Trois études rapportent également la possibilité, pour certains patients, d'une scolarisation ou d'une activité professionnelle, parfois à l'extérieur du domicile (syndrome d'Ondine).

Les complications imputables à la stimulation phrénique intrathoracique sont les défaillances du dispositif, c'est-à-dire les pannes de récepteur, ruptures ou déplacements d'électrode. Compte tenu du principe de fonctionnement de ce stimulateur utilisant les ondes radio, la possible interférence avec d'autres dispositifs doit être soulignée. L'interaction avec les couvertures de survie a été mise en évidence dans un cas clinique ; en revanche, la coexistence d'un stimulateur phrénique et d'un stimulateur cardiaque chez un même patient est rapportée dans 2 cas. Ces cas ne concernent qu'un modèle de stimulateur cardiaque, ce qui limite toute extrapolation.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Carter RE, Donovan WH, Halstead L, Wilkerson MA. Comparative study of electrophrenic nerve stimulation and mechanical ventilatory support in traumatic spinal cord injury. *Paraplegia* 1987;25(2):86-91.

1.1.2 Analyse des données spécifiques à ATROSTIM

ATROSTIM ayant été implanté à partir de 1990, la démonstration de son intérêt clinique repose sur les données identifiées dans la littérature décrites plus haut. Elles portent sur les générations successives de stimulateurs développées. Seules une cohorte rétrospective internationale⁵ et 2 études comparatives non randomisées^{10,11} sont spécifiques du stimulateur ATROSTIM.

Le dossier ne rapporte aucune autre donnée clinique. Sur la cohorte de 26 patients implantés en France entre 1992 et 2008, la firme indique le statut des patients vis-à-vis de la stimulation :

- 12 patients utilisent la stimulation phrénique (8 en permanence, 4 l'utilisent 12 heures par jour) ;
- 2 patients sont en reconditionnement, qui correspond à l'application progressive de la stimulation phrénique pour permettre la transformation des fibres musculaires rapides en fibres musculaires lentes (résistantes à la fatigue) ;
- 1 patient utilise la ventilation mécanique suite à une complication (non renseignée) ;
- 8 patients sont décédés (les causes sont renseignées pour 5 d'entre eux et ne sont pas liées au stimulateur ; les causes ne sont pas renseignées pour 3 des 8 décès) ;
- 3 sont perdus de vue.

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 notion de mobilité chez l'enfant notamment peut conditionner le choix du stimulateur.

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.

ATROSTIM présente un intérêt thérapeutique chez les patients dépendants, totalement ou partiellement, d'une ventilation mécanique externe. Les données disponibles et le recul dont bénéficie la stimulation phrénique intrathoracique 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.***

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 000¹³. Parmi les blessés médullaires, 50% deviennent tétraplégiques¹⁴, 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 haute¹⁵.

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 faible¹⁶. 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 habitants¹⁷.

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.

¹³ Haute Autorité de Santé. Paraplégie (lésions médullaires). Guides ALD. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.

¹⁴ Ravaut 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.

¹⁵ 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].

¹⁶ National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal cord injury. Alabama: University of Alabama; 2008.

¹⁷ Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographique. Les cahiers d'Orphanet 2008;1.

ATROSTIM 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.

Au total, le Service Attendu du stimulateur phrénique ATROSTIM 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.***

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ 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 planteurs

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 spécialisé¹⁸, 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

¹⁸ Les implantations sont actuellement réalisées dans un seul centre en France.

- assistante sociale
- chirurgien
- 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**

Le plateau technique de chirurgie thoracique n'est pas spécifique pour l'implantation d'ATROSTIM.

- **Compétences spécifiques**

L'implantation est effectuée par un chirurgien thoracique. Aucune formation spécifique n'est nécessaire. Les seuils de stimulation doivent être déterminés pendant l'intervention pour chacune des 4 électrodes de chaque côté, soit 8 électrodes en tout. Cette prestation est actuellement assurée par un technicien de la firme qui commercialise le dispositif ; elle pourrait être effectuée par du personnel spécifiquement formé.

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 :**

Un délai d'environ 7 jours est recommandé pour la mise en route de la stimulation intrathoracique, après l'intervention. Une vérification préalable des seuils de stimulation est alors nécessaire.

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.

Concernant l'entretien du stimulateur, une maintenance annuelle préventive, actuellement réalisée par le distributeur en France du produit, est recommandée (contrôle des éléments externes : antennes, câbles, stimulateurs, batterie). Cette maintenance impose le passage sous ventilation externe pour le patient. Elle est habituellement faite lors de la visite hospitalière annuelle du patient.

■ **Conditionnement**

Les consommables doivent être individualisés : batteries, antennes, câbles de transfert d'énergie, récepteurs internes, électrodes et extensions pour électrodes. Le rythme de renouvellement de ces éléments ne peut être déterminé.

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

Amélioration du Service Attendu

Les données comparatives disponibles 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.* 2008 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.* 1994 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 ATROSTIM 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 d'ATROSTIM sur la qualité de vie des patients 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 permettra de compléter les données actuellement disponibles.

Durée d'inscription proposée : 5 ans

Population cible

- Lésions médullaires hautes : L'incidence des lésions médullaires traumatiques est de l'ordre de 1 200 nouveaux cas par an. Environ 50% deviennent tétraplégiques¹⁹, 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 intrathoracique ne peut être déterminée.

¹⁹ Ravaut 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

Synthèse des études observationnelles

Etude	N	Durée de suivi	Décès	Autonomie respiratoire	Lieu de vie / Activité	Complications spécifiques
Ali 2007 ¹ (étude spécifique de patients atteints d'un syndrome d'Ondine)	6	10 ans [2,5 - 21]	Aucun	6/6 patients sont autonomes le jour : atteinte de l'objectif thérapeutique sur cette population pédiatrique Ventilation mécanique la nuit (recommandation médicale pour limiter l'altération nerf phrénique)	- Domicile (n=6) - Institution (n=0) Tous les patients sont scolarisés ou ont une activité professionnelle à la date de point	- 1 lésion axonale - 1 pleurésie purulente associée à une panne ayant nécessité une réimplantation au niveau cervical
Elefteriades 2002 ²	12	8,8 ans	2 - 1 septicémie chez un patient utilisant depuis 10 ans la stimulation en permanence - 1 syndrome de détresse respiratoire post- chirurgie trachéale après 1 an d'utilisation permanente du stimulateur	<u>A l'issue du conditionnement</u> : utilisation en permanence pour tous les patients <u>A la date de point</u> , 10 patients vivants: - utilisation permanente: n=6 - recul : 13,7 ans [10,5-18] - utilisation partielle: n=1 (après avoir utilisé la stimulation permanente unilatérale alternée pendant 10 ans et 6,5 ans en bilatéral) - ventilation mécanique n=3 (pour des raisons financières ou dues à l'absence de support familial, ou du fait de comorbidités associées) Réglages: maintien d'une stimulation basse fréquence (7,7-8,3Hz) chez tous les patients pour prévenir la fatigue diaphragmatique Absence de fatigue musculaire mise en évidence après 1 à 18 ans d'utilisation en continu (paramètres ventilatoires, amplitude diaphragmatique).	- Domicile (n=9) Activité : 3 enfants scolarisés 1 travailleur - Institution (n=2)	
Shaul 2002 ³	9	30 mois [15-49]	Aucun	Objectif thérapeutique atteint pour 8/9 patients (1 échec)	Les 8 patients utilisateurs vivent à domicile	1 stimulateur défectueux à l'implantation ayant nécessité une réimplantation
Rapport CEDIT 1999 – patients suivis à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière	8	Non renseignée	3 décès : - 1 décès post-opératoire dû au débranchement de la ventilation mécanique par le patient - 1 hémorragie digestive à 6 mois - 1 pneumopathie grippale/méningite à 1 an	Taux de succès : sevrage diurne de tous les patients avec hématoxémie normale (dont 3 sevrages permanents) Pannes : Rupture d'électrode 1 panne du récepteur ou de l'électrode gauche	- Domicile (n=1) - Institution (n=2) - NR (n=2)	1 panne du récepteur ou de l'électrode gauche (stimulation prédominante du côté droit – patiente non revue)

Etude	N	Durée de suivi	Décès	Autonomie respiratoire	Lieu de vie / Activité	Complications spécifiques
Garrido-Garcia 1998 ⁴	22	1-17 ans	5 : - 2 lors de l'hospitalisation, non liées à la stimulation diaphragmatique - 1 à domicile dû à un défaut de surveillance - 1 récurrence de tumeur épidermoïde - 1 patiente réimplantée ayant eu un accident de ventilation avec séquelles neurologiques avant le conditionnement	<u>A l'issue du conditionnement</u> - Utilisation permanente bilatérale pour 18 patients/22 - Utilisation nocturne seulement pour 4 patients, dont 2 en unilatéral. Tolérance: absence de fatigue diaphragmatique à 6 mois (volumes pulmonaires et gaz du sang normaux) Fréquence respiratoire: 8-10/minute Volume courant: 18±6ml/kg [11-30] PaO2: [11,3-12,3kPa] PaCO2: [3,7-5,6kPa] <u>Suivi</u> : 2 échecs : - un patient ayant eu une neurapraxie pendant 80 jours un patient a eu une détérioration progressive de la réponse à la stimulation.	- Domicile :18 - Institution : 0	- Infections: 4 (3 AVERY, 1 ATROSTIM) ayant nécessité une réimplantation - 1 écrasement du nerf phrénique - Pannes: fractures d'antenne (pas de différences entre les 2 marques) pannes de récepteur: 4 (AVERY)
Weese-Mayer 1996 ⁵	64 (35 enfants / 29 adultes)	Date de point : mars 1995 2,1±1,1 ans médiane 2,0 [0,1-4,3]	3 (non liés à la stimulation phrénique)	Succès : 57 (33E /25A) - sans complications: n=36 (21E/15A) - malgré stimulation <4 électrodes: n=9 (6E/3A) Utilisation du stimulateur: - période d'éveil seulement: 24 (15E/9A) - sommeil seulement: 9 (8E/1A) - éveil + sommeil: 22 (9E / 13A) - utilisation partielle <5h/j: 2 adultes (0E) - non utilisateur: 1 adulte - non renseigné: 6 (3E /3A)	NR	- lésions du nerf phrénique: 4 lésions chez 3 adultes, (dont 2 réversibles) et 1 réversible chez 1 enfant - infection: 4 enfants Dont 3 avec cellulite autour du récepteur à 34 mois après implantation, dont 1 a nécessité une réimplantation - 1 panne de récepteur
Fodstad 1989 ⁶	35	46 mois [2 mois-10 ans]	7 3 utilisaient le stimulateur 1 l'a abandonné après 1 an d'utilisation La stimulation n'a pas pu être commencée pour 3 d'entre eux.	<u>A l'issue du conditionnement</u> - 15 patients indépendants de la ventilation mécanique: utilisation en uni ou bilatéral, alternance du côté stimulé ou stimulation bilatérale (paramètres ventilatoires et gaz du sang décrits comme normaux - non décrits) Parmi ces 15 patients, les 6 tétraplégiques ont développé une ventilation spontanée (insuffisante pour abandonner le stimulateur) - 8 patients partiellement indépendants <u>Suivi</u> :- 5 patients ont abandonné la stimulation phrénique 3 mois à 3 ans après implantation (patients ayant une lésion médullaire entre C3 et C5) <u>Autres paramètres renseignés</u> : Phonation : 10 patients utilisent une valve trachéale pour parler Diminution des aspirations trachéales (fréquences non renseignées)	- Domicile :18/35 8 sont scolarisés à l'extérieur du domicile (3 syndromes d'Ondine à temps plein, 3 patients tétraplégiques 4 heures/j en utilisant un ordinateur répondant aux mouvements de la bouche) - Institution : effectif non renseigné	- contractions du bras homolatéral (n=7) - 22 changements de récepteurs/ 63 implantés (délai moyen: 3 ans) - 1 rupture d'électrode - 2 fibroses péri-neurales due à l'électrode bipolaire - 5 érosions cutanées infectées dues à l'implant

Etude	N	Durée de suivi	Décès	Autonomie respiratoire	Lieu de vie / Activité	Complications spécifiques
Hunt 1988 ⁷	34	recul d'utilisation sur les 22 utilisateurs: 3,63 ans [0,2-10,7]	7 non liés à la stimulation : - 1 cas de méningite, - les autres décès étant dus à l'évolution de l'hypoventilation alv. Centrale. 4 de ces décès auraient pu être évités par une meilleure surveillance: (2 étant dû à un déficit ventilatoire pendant la période d'éveil, 2 à un défaut de surveillance cardiorespiratoire pendant le sommeil).	22/27 survivants (20 en bilatéral, 2 en unilatéral): - 16 l'utilisent pendant les périodes d'éveil (ventilation mécanique la nuit)- 8 l'utilisent pendant le sommeil Durée maximale d'utilisation: 12h/j. Pour les enfants dépendants en permanence d'une ventilation mécanique, l'autonomie ne peut être envisagée, au delà de 5 ans, lorsque la stimulation unilatérale alternée est mal tolérée. 5 patients n'utilisent pas la stimulation: - cas 1: intolérance non médicale à la stimulation malgré fonctionnement unilatéral - cas 2: encéphalite ayant entraîné une atrophie phrénique et diaphragmatique - cas 3: cœur pulmonaire préexistant à l'implantation - cas 4: nourrisson implanté à 3 mois mais les parents ont choisi de ne pas l'utiliser le jour avant l'âge de la marche bien que la stimulation fonctionne - cas 5: enfant tétraplégique ayant une atrophie diaphragmatique et n'utilisant la stimulation que pendant de courtes périodes (conditionnement)	NR	- 15 pannes du récepteur interne: - 6 ruptures d'électrode - 4 infections, dont 3 ayant nécessité une réimplantation - 2 cas d'écrasement du nerf phrénique (électrode bipolaire). La réimplantation a permis de rétablir une stimulation normale.
Vanderlinden 1988 ⁸	24	NR	10 dont 8 parmi les 16 initialement dépendants de la ventilation mécanique: - pneumonie (3) - infarctus myocarde (2) - hémorragie tronc cérébral (1) - mort subite éventuellement due à une stimulation inadaptée (3)	<u>Succès complet</u> (ventilation adéquate, autonomie vis-à-vis de la ventilation mécanique ou contrôle de l'apnée du sommeil): n=16/24 <u>Succès partiel</u> (stimulation devant être complétée par une ventilation mécanique): n=2/24 <u>Echec</u> : 6/24 13 patients autonomes/ 16 initialement dépendants de la ventilation mécanique. Les 3 échecs concernaient des sujets âgés (infarctus pour 2 d'entre eux, pathologie neuro-dégénérative pour le 3 ^e)	NR	- 3 infections ayant nécessité l'explantation - 10 pannes du récepteur (concernant 5 patients). Une panne a entraîné un cœur pulmonaire (n=1), retour à la normale après changement du récepteur.

A= adulte / E= enfant / NR= non renseigné

Synthèse des études comparatives

Etude	Méthodologie	Caractéristiques des patients	Résultats		
Esclarin A. – 1994 ¹¹	Etude rétrospective <u>Critères d'inclusion</u> : - patients atteints d'une lésion spinale haute, avec conservation des fonctions cérébrales, - dépendant d'une ventilation permanente - et hospitalisés pendant au moins 6 mois. (1 patient non pris en compte en raison d'un suivi insuffisant, 3 en raison d'une pathologie médullaire associée)	22 patients : -13 sous ventilation assistée en continu - 9 traités par stimulation phrénique (ATROSTIM)	Gp stimulateur	Gp respirateur	
			Age	10,6±2,5	35±5,5
			Durée d'hospitalisation	370±81 j	569±96 j
			Survie	8/9	9/13
			<u>Evaluation fonctionnelle</u> :		
			- position assise possible	9/9 (100%)	13/13 (100%)
			- voix	8/9 (89%)	10/13 (77%)
			- déplacement en fauteuil électrique	9/9 (100%)	10/13 (77%)
			<u>Complications</u> :		
			- atélectasie	3/9 (33%)	6/13 (46%)
- pneumonie	3/9 (33%)	11/13 (84%)			
<u>Aspirations trachéales</u>	4±0,8 /j	11±2 /j			
Carter R.E. - 1987 ¹²	Etude rétrospective <u>Critères d'inclusion</u> : Patients suivi entre 1968 et 1985 atteints d'une lésion spinale et dépendant d'une ventilation	- 19 patients sous ventilation assistée en continu - 18 patients traités par stimulation phrénique (modèle non renseigné)	Gp stimulateur	Gp ventilateur	
			Age de survenue tétraplégie	19 [4-54]	20 [14-29]
			Survie	11/18 (61%)	13/19 (68%)
			Durée quotidienne d'utilisation du dispositif :		
			24h : 7/11	24h :10/13	
			18h : 1/11*	1h : 1/13**	
			17h : 1/11*	8h : 1/13**	
			13h : 1/11*		
			0h : 1/11*		
				Aucune ventilation :1/13**	
	<i>*ventilation assistée en dehors de ces heures</i>	<i>**aucune assistance en dehors de ces heures</i>			
<u>Lieu de vie à la sortie de l'hôpital</u> :					
- domicile	15	12			
- institution	0	0			
- hopital	2	4			
- NR	-	1			
	1 décès avant la sortie	2 décès avant la sortie			
<u>Lieu de vie à 6 mois</u> :					
- domicile	13	10			
- institution	2	1			
- hôpital	-	1			
- NR	-	2			
	3 décès	3 décès			

Etude	Méthodologie	Caractéristiques des patients	Résultats		
Hirschfeld 2008 ¹⁰	cohorte exhaustive prospective comparative non randomisée Implantations réalisées entre 1987 et 2006	64 patients atteints d'une lésion spinale : - 32 traités par stimulateur ATROTECH - 32 traités par ventilation mécanique (nerf phréniques non fonctionnels)		Gp stimulateur	Gp respirateur
			Age	29 [9-71]	53 [6-77]
			Durée suivi	3,4 ans [0,6-15,9]	3,6 ans [0,1-10,7]
			Décès	12/32 dont 3 suite à une infection respiratoire 6 (2+4) décès sont survenus pendant l'hospitalisation, 2 ultérieurement	14/32 (dont 10 suite à une infection respiratoire)
			Infections respiratoires (nb par 100 jours): - Période 1: 120 jours précédant l'instauration du traitement final - Période 2: pendant l'hospitalisation, après instauration du traitement - Période 3: après hospitalisation	1,43 [0,05-3,92] 0 [0-0,92] 0 [0-0,02]	1,33 [0,89-2,21] 2,07 [1,49-4,19] 0,14 [0-0,31]
			Utilisation : - permanente - jour	0 10	0 4
			Lieu de vie : - domicile - institution	29 (20 à la dernière date de point) 1	25 (18 à la dernière date de point) 3
			Scolarisation (/ avant lésion):	7/14	2/4
			Activité professionnelle:	2/11	0/12
			Les auteurs rapportent les différences observées à la différence d'âges entre les 2 groupes. (23 patients étaient inactifs avant l'accident - retraités ou sans profession)		

