



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

STIMULATION PHRÉNIQUE IMPLANTÉE

ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES ACTES

MAI 2009

Service évaluation des dispositifs

Service évaluation des actes professionnels

Service évaluation médicoéconomique et santé publique

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2, avenue du Stade-de-France – F 93218 Saint-Denis-la-Plaine CEDEX
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en mai 2009.

© Haute Autorité de Santé – **2009**

L'EQUIPE

Ce dossier a été réalisé par :

- Corinne Collignon (docteur en pharmacie) : chef de projet, coordinatrice du projet
- Nicole Melin (docteur en médecine) : chef de projet
- Clémence Thébaut (économiste) : chef de projet

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Aurélien Dancoisne, documentaliste et Laurence Frigère, assistante documentaliste sous la direction de Mme Frédérique Pagès, (docteur ès sciences), responsable du service documentation et information des publics.

Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Corinne Collignon

Tél. : 01 55 93 37 44

Fax : 01 55 93 37 59

c.collignon@has-sante.fr

Responsables hiérarchiques :

Le service évaluation des dispositifs :

- Catherine Denis (docteur en médecine) : chef du service ;
- Hubert Galmiche (docteur en pharmacie) : adjoint au chef du service.

Le service évaluation des actes professionnels :

- Sun Hae Lee-Robin (docteur en médecine) : chef du service ;
- Denis Jean David (docteur ès sciences) : adjoint au chef du service.

Le service évaluation médicoéconomique et santé publique :

- Catherine Rumeau-Pichon (économiste) : adjointe au directeur.

LE GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail était composé des professionnels suivants :

- M^{me} Brigitte BOUCHOT-MARCHAL, kinésithérapeute, Hôpital Raymond Poincaré, Garches (92)
- Docteur Michel ENJALBERT, médecin MPR, Centre de Rééducation Bouffard Vercelli, Cerbère (60)
- Docteur Yves GRILLET, pneumologue libéral, Valence (26)
- Professeur Bruno HOUSSET, pneumologue, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil (94)
- Professeur Samir JABER, anesthésiste-réanimateur, CHU Montpellier (34)
- Docteur Françoise LE PIMPEC-BARTHES, chirurgien thoracique, HEGP, Paris (75)
- Professeur Patrick LEVY, pneumologue physiologiste CHU Michallon, Grenoble (38)
- Professeur Charles-Hugo MARQUETTE, pneumologue, Hôpital Pasteur, Nice (06)
- Docteur Stephan MATECKI, pneumologue physiologiste, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier (34)
- Professeur Fabrice MENEGAUX, chirurgien, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris (75)
- Docteur François PARQUIN, pneumologue, Hôpital Foch, Suresnes (92)
- Professeur Brigitte PERROUIN-VERBE, médecin MPR, CHU de Nantes (44)
- Docteur Jean Gabriel PREVINAIRE, médecin MPR, Centre Calvé, Berck-sur-Mer (60)
- Docteur Joana ROME-SAULNIER, médecin MPR, CHU de Nantes (44)
- Professeur Thomas SIMILOWSKI, pneumologue, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris (75)
- Docteur Ha TRANG, Pédiatre physiologiste, Hôpital Robert Debré, Paris (75)

Conformément au décret n° 2004-1139 du 26 octobre 2004 (art. R. 161-84 à R.161-86 du Code de la Sécurité sociale), tous les membres du groupe ont rempli une déclaration publique d'intérêts, dont l'objet est de renseigner la HAS sur les éventuels conflits d'intérêts que certains des membres du groupe pourraient présenter avec un fabricant. Ces déclarations d'intérêts ont été rendues publiques au début de chaque réunion de groupe et lors de la présentation en CEPP de la position du groupe de travail.

Selon les critères du « guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits de la HAS », un expert a déclaré avoir un conflit d'intérêt considéré majeur selon les critères du « guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits de la HAS ». L'intérêt scientifique et technique de son expertise dans le domaine a été considéré comme prépondérant par rapport au risque susceptible d'être engendré par l'intérêt identifié. Aucun autre expert n'a déclaré avoir de conflit d'intérêts.

L'avis du groupe de travail a été validé par chacun de ses membres.

TABLE DES MATIERES

SYNTHESE	7
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	15
CONTEXTE	16
I. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES	16
I.1. Muscle	16
I.2. Innervation	16
II. PATHOLOGIES CONCERNEES	17
II.1. Étiologies	17
II.2. Signes cliniques	17
II.3. Traitement	18
II.4. Données épidémiologiques	19
III. DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE	20
III.1. Principe général de fonctionnement	20
III.2. Dispositifs recensés	20
III.3. Actes médicaux associés	23
III.4. Conditions actuelles de la prise en charge en France	23
IV. CHAMP DE L'EVALUATION	23
IV.1. Dispositifs implantables de stimulation phrénique commercialisés en France	23
IV.2. Actes d'implantation associés	23
EVALUATION	24
I. DONNEES DE LA LITTERATURE	24
I.1. Recherche documentaire et sélection de la littérature	24
I.2. Évaluation du bénéfice clinique de la stimulation phrénique intrathoracique	29
I.3. Évaluation du bénéfice clinique de la stimulation phrénique intradiaphragmatique	43
I.4. Conditions d'implantation	46
I.5. Environnement technique nécessaire à long terme	52
II. ANALYSE DES DONNEES ECONOMIQUES	53
II.1. Contexte	53
II.2. Analyse du calcul économique inclus dans l'argumentaire de l'industriel	53
II.3. Analyse de la littérature économique	54

II.4. Conclusion et conditions méthodologiques d'une évaluation économique des stimulateurs phréniques	55
III. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	59
III.1. Effet thérapeutique.....	59
III.2. Limites par rapport à la respiration physiologique.....	60
III.3. Complications	60
III.4. Indications.....	61
III.5. Critères de sélection des patients	62
III.6. Contre-indications	63
III.7. Place dans la stratégie thérapeutique	63
III.8. Données économiques.....	64
III.9. Intérêt de santé publique.....	64
III.10. Données manquantes	64
III.11. Conditions d'exécution et de prescription	65
IV. ESTIMATION DE LA POPULATION CIBLE	70
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE LA HAS.....	71
ANNEXES.....	75
I. METHODE GENERALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX PAR LA HAS	75
I.1. Analyse des données identifiées dans la littérature	75
I.2. Position de professionnels réunis dans un groupe de travail	75
I.3. Spécificités adoptées pour l'évaluation de la stimulation phrénique implantée par rapport à la méthode de travail générale	76
II. CLASSIFICATION DES DEFICIENCES MOTRICES ET SENSITIVES.....	77
II.1. Classification de Frankel (ancienne classification remplacée par la classification ASIA)	77
II.2. Classification ASIA (american spinal injury association)/ISCS (international spinal cord society).....	77

SYNTHESE

INTRODUCTION

Ce rapport présente les résultats de l'évaluation de la stimulation phrénique implantée. Cette évaluation répond à la demande d'un industriel de prise en charge par l'assurance-maladie pour un dispositif de stimulation phrénique intradiaphragmatique. L'acte d'implantation correspondant n'étant pas pris en charge actuellement, la HAS s'est autosaisie pour l'évaluation de cet acte. À cette occasion, elle a jugé opportun de prendre en compte dans cette évaluation l'ensemble des dispositifs médicaux de stimulation phrénique actuellement recensés et les actes qui leur sont associés.

L'objectif de ce travail a été d'évaluer le bénéfice clinique des différentes technologies disponibles et d'en définir :

- les indications ;
- les conditions de prise en charge : modalités d'implantation et de suivi ;
- les données cliniques complémentaires nécessaires, le cas échéant.

CONTEXTE

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. Il peut s'agir : 1) d'interruptions de la transmission de la commande ; 2) d'anomalies de la genèse de cette commande (hypoventilation alvéolaire centrale, congénitale ou acquise) ; 3) du cas particulier de la sclérose latérale amyotrophique, application plus récente de la stimulation phrénique correspondant à une atteinte des motoneurones centraux et périphériques.

CHAMP DE L'ÉVALUATION

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).

N'a pas été prise en compte dans cette évaluation, la stimulation électrique du diaphragme identifiée dans la littérature pour prévenir l'affaiblissement musculaire des patients en réanimation.

ÉVALUATION

La méthode utilisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour évaluer le service attendu des actes et des dispositifs associés est fondée sur :

1. l'analyse critique des données de la littérature scientifique et médicoéconomique ;
2. l'analyse des dossiers déposés par les industriels ;
3. la position des professionnels réunis dans un groupe de travail.

Une recherche documentaire jusqu'à novembre 2008 a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (*Medline*, *Pascal*, *The Cochrane Library*, *National guideline clearinghouse* et *HTA Database*) et consultation des sites Internet des organismes publiant des recommandations.

Recherche documentaire

La recherche documentaire 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, 20 références pour la stimulation phrénique intrathoracique et une référence pour la stimulation phrénique intradiaphragmatique ont été retenues.

Analyse critique des données

Efficacité – Sécurité

▪ Stimulation phrénique intrathoracique :

Les 20 références retenues se rapportent à :

- 9 études observationnelles prospectives ou rétrospectives ;
- 3 études comparatives non randomisées comparant les résultats d'une cohorte de patients traités par stimulation phrénique à une cohorte de patients non éligibles à la stimulation phrénique ;
- 5 cas cliniques rapportant des complications ou l'évaluation d'une potentielle interaction de la stimulation phrénique avec d'autres dispositifs médicaux ;
- 1 étude visant à définir les critères prédictifs d'éligibilité à la stimulation phrénique ;
- 2 études rapportant la faisabilité d'une chirurgie combinée pour permettre l'implantation chez des patients initialement non éligibles à la stimulation phrénique : i) transplantation nerveuse pour remplacer un nerf phrénique non fonctionnel associée à l'implantation d'un stimulateur phrénique ; ii) stimulation intercostale associée à la stimulation phrénique chez des patients dépendant d'une ventilation mécanique permanente ayant un fonctionnement unilatéral du nerf phrénique.

Ces données, essentiellement observationnelles, rapportent l'expérience de l'utilisation de la stimulation phrénique (générations incrémentales de stimulateurs) sur des populations hétérogènes en termes d'âge (3 mois à 81 ans) et de recul d'utilisation (2 mois à 21 ans). Les indications 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 diurne de la ventilation mécanique (44 %). Certains patients utilisent la stimulation en permanence (38 %).

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. Une 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 autres études (rétrospective) 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 morbidité 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, les ruptures ou déplacements d'électrode. Compte tenu du principe de fonctionnement du stimulateur phrénique 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 cliniques. Ces cas ne concernent qu'un modèle de stimulateur cardiaque, ce qui limite toute extrapolation.

▪ *Stimulation phrénique intradiaphragmatique*

La stimulation phrénique intradiaphragmatique concerne un seul type de stimulateur : le stimulateur NEURX RA/4 (SYNAPSE BIOMEDICAL). Une publication récente (Onders *et al.* 2008) rapporte les résultats des 88 premières implantations réalisées aux États-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).

Chez les patients atteints de lésion médullaire haute traumatique, les résultats des 50 premiers patients implantés entre 2000 et 2007 démontrent l'efficacité clinique du stimulateur intradiaphragmatique et la faisabilité du sevrage de la ventilation mécanique externe pour les patients implantés : le succès (volume courant supérieur à celui sous ventilation mécanique externe) est total pour 48 patients (96 %) qui utilisent la stimulation au moins 4 heures consécutives par jour (24 l'utilisant en permanence). À la date de point (recul clinique entre 6 mois et 8 ans), tous les patients vivants et initialement répondeurs utilisent la stimulation phrénique (44/45 survivants). 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 morbidité n'est cependant décrit.

En termes de sécurité, aucune complication majeure n'est rapportée. 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.

Cette publication rapporte également la faisabilité de ce mode de stimulation chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique. Les résultats préliminaires correspondant à 1 des 3 études décrites (étude de faisabilité sur 16 patients) décrivent un ralentissement de la diminution de la capacité vitale forcée qui permettrait de retarder le recours à la ventilation mécanique externe chez ces patients. Une étude pivot est en cours pour cette indication (étude observationnelle). L'implantation a été réussie pour les 20 premiers patients. Les résultats cliniques ne sont pas disponibles.

Modalités d'utilisation et de suivi

Pour la stimulation intrathoracique, différentes voies d'abord sont décrites dans les études. Après l'abandon de la voie cervicale, différentes techniques d'implantation thoracique ont été successivement développées pour diminuer la lourdeur de l'intervention : i) abord thoracique antérieur ; ii) abord thoracique transaxillaire ; iii) thoracoscopie. Aucun échec d'implantation n'est rapporté, quelle que soit la voie d'implantation. Des explantations suivies d'une réimplantation sont décrites dans la littérature, qu'il s'agisse du récepteur et/ou d'électrodes. L'interrogation systématique des bases de données n'a pas permis d'identifier de données rapportant des complications spécifiques aux patients tétraplégiques en fonction de la voie d'abord.

Les électrodes du stimulateur phrénique intradiaphragmatique sont implantées par cœlioscopie. Une implantation par voie endoscopique transgastrique a fait l'objet d'études précliniques.

Quel que soit le mode de stimulation, l'implantation est bilatérale, le plus souvent dans le même temps opératoire ; plus rarement 2 interventions ont été pratiquées à des temps différents.

Les modalités d'utilisation et de suivi sont peu décrites dans la littérature. L'analyse de la littérature ne permet pas de guider la décision pour définir le contenu du bilan préimplantation, l'environnement médicochirurgical nécessaire, les modalités d'instauration de la stimulation phrénique, l'environnement technique au long cours.

Analyse des données économiques

La mise en œuvre d'une évaluation médicoéconomique repose sur la comparaison des ressources mobilisées avec les résultats en termes de santé, voire de bien-être.

L'analyse des données économiques a pris en compte une évaluation des ressources épargnées par NEURX RA/4. Cette évaluation, proposée par l'industriel concerné, 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 posttraumatiques, de diminution des comorbidités ou complications associées et d'impact sur les modalités de prise en charge à domicile pour les soins quotidiens.

La revue systématique de la littérature confirme le manque de données sur le sujet, imputable au caractère orphelin de ce contexte thérapeutique. Six études publiées, comparant le coût des différentes stratégies, ont été recensées par la revue systématique mise en œuvre. Leurs auteurs n'indiquant pas la méthode de recueil des données de coût utilisée, aucune ne peut être retenue. D'autres facteurs limitent leur interprétation : méthodes d'évaluation non validées, effectifs restreints, ancienneté de certaines études, transposabilité dans le contexte français.

Au total, l'évaluation de la stratégie « stimulation phrénique » par rapport à la stratégie « ventilation mécanique » est freinée par l'absence de données d'efficacité comparatives. Ceci s'explique par la taille de la population cible et par l'inadaptation des questionnaires d'évaluation de la qualité de vie existants aux patients concernés.

Position du groupe de travail

Évaluation de l'effet thérapeutique/complications

Critères d'évaluation

Les bénéfices cliniques attendus sont les mêmes pour la stimulation phrénique intrathoracique et pour la stimulation phrénique intradiaphragmatique.

Dans les lésions médullaires hautes traumatiques, la stimulation phrénique vise à permettre le sevrage, au moins diurne, de la ventilation mécanique. En termes de bénéfices dits secondaires, les attentes des cliniciens vis-à-vis de cette technique sont les suivantes :

- un allègement des soins, une mobilité plus grande au sein et hors du domicile devant faciliter le retour au domicile et la possibilité de réinsertion scolaire ou professionnelle ;
- une amélioration du confort et de la qualité de vie : amélioration de l'environnement sensoriel (moindre nuisance sonore, restauration de l'olfaction), une amélioration de l'image de soi, l'ensemble entraînant une amélioration de la qualité de vie ;
- une diminution de la morbidité : réduction des épisodes infectieux, des complications de décubitus en général (dont maladie thromboembolique veineuse), et des complications liées à la canule de trachéotomie ;
- une diminution de la mortalité, conséquence de la diminution de la morbidité en particulier de la morbidité infectieuse.

Chez les patients atteints d'une pathologie neurologique congénitale ou acquise entraînant une hypoventilation centrale, soit pendant le sommeil, soit de façon permanente, l'objectif de la technique est la restauration d'une autonomie respiratoire, permettant une vie normale (scolarité ou insertion professionnelle).

Le critère de succès a été défini par une utilisation de la stimulation phrénique d'au moins 8 heures par jour.

L'échec est défini par la nécessité d'une reventilation mécanique sur des critères d'intolérance, qu'ils soient constatés médicalement ou fassent l'objet d'une plainte du patient.

Avis du groupe de travail sur les données disponibles

Le groupe de travail confirme les conclusions issues de la revue systématique de la littérature. Les données disponibles démontrent l'efficacité de la stimulation phrénique. La ventilation obtenue est superposable à celle obtenue avec la ventilation mécanique externe. Dans la mesure où la stimulation augmente les besoins métaboliques par rapport à la ventilation externe, l'identité gazométrique obtenue avec les 2 technologies témoigne, à ventilation égale, d'une amélioration du rapport ventilation-perfusion. Les limites par rapport à la respiration physiologique ont été décrites.

Concernant les bénéfices secondaires attendus avec cette technique, la démonstration des répercussions sur la qualité de vie et l'impact de ce traitement en termes de morbidité restent néanmoins limitées. Le groupe propose de mettre en place une étude, de type registre compte tenu du contexte orphelin, visant à évaluer le retentissement de chacun des modes de stimulation phrénique sur la qualité de vie et la morbidité.

Pour la sclérose latérale amyotrophique, l'objectif thérapeutique est de retarder le recours à une ventilation mécanique externe. Les données préliminaires indiquent que la stimulation phrénique intradiaphragmatique pourrait ralentir la diminution de la capacité vitale au cours de la sclérose latérale amyotrophique. Un essai multicentrique international auquel participe l'équipe de la Pitié-Salpêtrière est en cours, impliquant 120 patients. Le groupe de travail considère que ses résultats seront déterminants pour déterminer l'intérêt de la stimulation phrénique implantée dans cette indication et envisager cette application en pratique clinique courante.

Indications proposées par le groupe de travail

Le groupe de travail propose les mêmes indications pour la stimulation phrénique intrathoracique et intradiaphragmatique : 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.

Dans ces indications, les critères d'éligibilité ont été définis comme suit :

- 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).

En l'absence d'éléments décisionnels retrouvés dans la littérature, le groupe de travail a par ailleurs défini :

- la composition de l'équipe prenant la décision de l'implantation ;
- le contenu du bilan préimplantation ;
- le plateau medicotechnique nécessaire à l'implantation ;
- les modalités de mise en œuvre de la stimulation ;
- l'environnement technique nécessaire au long cours.

POPULATION CIBLE

Le groupe de travail estime la population la population cible de la stimulation phrénique inférieure à 50 nouveaux patients par an, compte tenu des données épidémiologiques suivantes :

- Lésions médullaires hautes :

L'incidence des lésions médullaires traumatiques est de l'ordre de 1 200 nouveaux cas par an. Environ 50 % deviennent tétraplégiques, 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'est disponible. Les experts estiment que cette population représente moins de 10 patients par an.

CONCLUSION

Au vu de ces éléments et des conclusions du groupe de travail, la HAS recommande la prise en charge de la stimulation phrénique implantée 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.

Dans ces indications, la population cible a été estimée à moins de 50 patients par an.

Pour les deux types de stimulation (stimulation intrathoracique et stimulation intradiaphragmatique), le Service Attendu a été considéré comme suffisant pour une prise en charge par l'assurance maladie et une Amélioration du Service Attendu importante (niveau II) a été reconnue à la stimulation phrénique par rapport à la ventilation mécanique externe. Chaque dispositif ayant fait l'objet d'une demande d'admission au remboursement (ATROSTIM, NEURX RA/4) et les actes qui leur sont associés ont fait l'objectif d'un avis spécifique. Ces avis sont disponibles sur www.has-sante.fr.

D'un point de vue économique, le recueil des données exhaustives sur la consommation des ressources pour les patients implantés, parallèlement à celles nécessaires pour confirmer le retentissement de chacun des modes de stimulation phrénique sur la qualité de vie et la morbi-mortalité est proposé.

Selon les propositions du groupe de travail, la HAS propose un encadrement de l'utilisation de ces technologies.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANAES :	Agence nationale d'évaluation en santé
CCAM :	Classification commune des actes médicaux
CVF :	Capacité vitale forcée
CEAP :	Commission d'évaluation des actes professionnels
CEDIT :	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
CEPP :	Commission d'évaluation des produits et prestations
CSP :	Code de la santé publique
DHOS :	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DSS :	Direction de la Sécurité sociale
EMG :	Electromyographie
FDA :	<i>Food and Drug Administration</i>
GHM :	Groupe homogène de malades
HAS :	Haute autorité de santé
HTA :	<i>Health technology assessment</i>
LPPR :	Liste des produits et prestations remboursables
MPR :	Médecine physique et de réadaptation
NR :	Non renseigné
SLA :	Sclérose latérale amyotrophique
UNCAM :	Union nationale des caisses d'assurance maladie

INTRODUCTION

Parmi les missions qui lui sont confiées, la Haute Autorité de Santé (HAS) procède à l'évaluation du service attendu des produits de santé (article L. 165-1 du Code de la Sécurité sociale) et des actes professionnels (article R 162-1-7 du Code de la Sécurité sociale). Elle émet un avis sur les conditions de prise en charge des produits et des actes. Par ses avis, elle permet d'une part à l'assurance-maladie de prendre des décisions quant à l'inscription et à la prise en charge des actes professionnels, d'autre part, au ministre de décider du remboursement ou non des dispositifs médicaux.

L'évaluation du service attendu d'un produit de santé et d'un acte, prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place du produit ou de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du SA du produit et de l'acte sont respectivement définis dans les articles R. 165-2 et R. 162-52-1 du Code de la Sécurité sociale.

La Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) est chargée, notamment, d'évaluer le service attendu des dispositifs médicaux pour lesquels une demande d'inscription sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) est réalisée. Elle émet un avis consultatif au ministre chargé de la Sécurité sociale, à qui revient la décision de remboursement.

La HAS, via la Commission d'évaluation des actes professionnels (CEAP), évalue le service attendu des actes professionnels. L'avis de la HAS est ensuite transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

Cette évaluation concerne les dispositifs implantables de stimulation phrénique, que cette stimulation porte sur la portion thoracique du nerf phrénique (ces dispositifs seront appelés stimulateurs phréniques intrathoraciques), ou au niveau des points moteurs du nerf phrénique situés sur le diaphragme (ces dispositifs seront appelés stimulateurs phréniques intradiaphragmatiques). Cette évaluation répond à une demande de prise en charge par l'assurance maladie pour un dispositif de stimulation phrénique intradiaphragmatique. L'acte d'implantation correspondant n'étant pas pris en charge actuellement, la HAS s'est autosaisie pour l'évaluation de cet acte.

Cette évaluation fait suite à une évaluation technologique favorable réalisée par l'Agence nationale d'évaluation en santé (ANAES) en 2002 (non publiée), mais n'ayant pas conduit à la prise en charge par l'assurance-maladie. Cette évaluation technologique a été utilisée pour la rédaction du présent rapport.

CONTEXTE

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.

I. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

La ventilation est le résultat de la contraction cyclique permanente du diaphragme et d'autres muscles respiratoires (scalènes, muscles intercostaux et muscles abdominaux). Elle est automatique et autorégulée à des fins homéostatiques. La ventilation est également soumise à des influences nerveuses centrales non homéostatiques, qui permettent en particulier l'utilisation des muscles respiratoires à des fins non respiratoires (manœuvres expulsives, parole, chant...) et l'exécution de manœuvres ventilatoires volontaires (comme l'apnée volontaire) (1).

Toute l'innervation motrice du diaphragme est assurée par les 2 nerfs phréniques. Les nerfs phréniques sont issus des branches ventrales des nerfs spinaux C3-C5.

I.1. Muscle

Lorsque le diaphragme se contracte, ses coupoles s'abaissent et prennent appui sur les viscères. Ce déplacement augmente le volume de la cavité thoracique, diminue la pression intrathoracique et provoque l'entrée d'air dans les poumons.

Le diaphragme est le muscle respiratoire principal. Comme tout autre muscle squelettique, il est composé de trois types de fibres (2).

- fibres de type I : fibres lentes, résistantes à la fatigue, de métabolisme aérobie, elles représentent 55 % des fibres du diaphragme ;
- type IIA : fibres rapides de métabolisme oxydatif moyennement résistantes à la fatigue ;
- type IIB : fibres rapides, peu résistantes à la fatigue, respiration anaérobie (voie de la glycolyse).

En situation physiologique, cette diversité du type de fibres permet au diaphragme de s'adapter à la demande. Lors d'une stimulation prolongée hors situation physiologique comme cela se produit en cas d'électrostimulation phrénique, les fibres lentes résistantes à la fatigue deviennent majoritaires et le nombre de fibres rapides diminue (2,3,4).

I.2. Innervation

Le diaphragme reçoit des influx centraux par les faisceaux spinothalamiques (commande volontaire) et réticulospinaux (automatisme). Les motoneurones périphériques sont issus des niveaux C3, C4 et C5, formant le nerf phrénique. Chaque nerf phrénique se distribue à la moitié correspondante du muscle. Chez 70 % à 76 % de la population (2,4), le nerf phrénique reçoit la contribution de la cinquième racine C5, non pas au niveau du cou mais plus bas au niveau de la cage thoracique, plusieurs centimètres sous la clavicule. Cette situation anatomique a des répercussions sur le positionnement optimal des électrodes pour la stimulation phrénique.

Les muscles respiratoires accessoires (muscles intercostaux, scalènes, sterno-cléido-mastoïdiens, abdominaux) reçoivent une innervation en partie différente et sont capables de

prendre le relais du muscle diaphragme pour quelques heures en cas de défection du diaphragme.

II. PATHOLOGIES CONCERNEES

La stimulation phrénique concerne les patients dépendants d'une ventilation mécanique externe (généralement en pression positive intermittente *via* une trachéotomie) en raison d'une atteinte de la commande ventilatoire (paralysie respiratoire centrale), alors même que l'effecteur principal de l'inspiration, le diaphragme, est intact. Il peut s'agir : 1) d'interruptions de la transmission de la commande ; 2) d'anomalies de la genèse de cette commande (hypoventilation alvéolaire centrale, congénitale ou acquise) (5) ; 3) du cas particulier de la sclérose latérale amyotrophique, application plus récente de la stimulation phrénique correspondant à une atteinte des motoneurones centraux et périphériques.

II.1. Étiologies

II.1.1. Interruptions de la transmission de la commande ventilatoire

Les patients concernés par la stimulation phrénique sont ceux ayant subi un traumatisme médullaire haut, quelle qu'en soit la cause (accident, chirurgie...), tétraplégiques et dépendants d'une ventilation artificielle sous trachéotomie.

II.1.2. Anomalies de la genèse de la commande ventilatoire

Les patients concernés sont 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 ;
- de pathologies acquises (maladies dégénératives idiopathiques, séquelles d'accidents vasculaires ou d'encéphalites, lésions tumorales...).

II.1.3. Cas particulier de la sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurodégénérative, qui atteint les motoneurones centraux et périphériques du système nerveux par un mécanisme encore mal élucidé (6).

II.2. Signes cliniques

Les pathologies concernées rendent les patients totalement ou partiellement dépendants d'une ventilation mécanique externe.

II.2.1. Lésions médullaires hautes traumatiques

Les conséquences du traumatisme médullaire dépendent de l'étage lésionnel. Les lésions médullaires hautes entraînent une tétraplégie associée à une paralysie ventilatoire due à l'interruption de la communication entre les centres respiratoires et les motoneurones phréniques. Lorsque la lésion est au-dessus de C3, la paralysie ventilatoire est complète.

II.2.2. Syndrome d'hypoventilation d'origine centrale

Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire d'origine centrale est caractérisé par une hypoxémie-hypercapnie importante en rapport avec un déficit de la chémosensibilité centrale. L'hypoventilation alvéolaire est plus marquée pendant le sommeil qu'à l'éveil, et plus marquée en sommeil lent qu'en sommeil paradoxal. L'origine centrale de l'hypoventilation alvéolaire est attestée par la réponse anormalement basse au stimulus hypercapnique qui traduit le dysfonctionnement des chémorécepteurs centraux. Ceci est un trait caractéristique du syndrome. Cependant, un dysfonctionnement des chémorécepteurs périphériques peut être associé chez certains patients.

Plus particulièrement, le syndrome d'hypoventilation alvéolaire congénitale (ou syndrome d'Ondine) se révèle le plus souvent dès la naissance par des accès de malaises sévères, de cyanose, et de bradycardies. L'hypoventilation alvéolaire est particulièrement sévère, nécessitant une prise en charge ventilatoire immédiate. La dépendance à une ventilation mécanique est constante pendant le sommeil pour tous les patients, et également à l'éveil chez environ 10 % d'entre eux ayant une hypoventilation alvéolaire diurne sévère. D'autres anomalies du système nerveux autonome sont le plus souvent associées, maladie d'Hirschsprung, dysautonomie cardiaque, oculaire, etc.(7,8).

II.2.3. Sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurodégénérative grave avec une évolution progressive létale. Progressivement, le patient perd l'usage des membres supérieurs, des membres inférieurs, de la parole, de la déglutition puis à un dernier stade, de la respiration. Débutant en moyenne à l'âge de 55 ans (20-80 ans) avec une prépondérance masculine (sex-ratio de 2/1), elle constitue une cause importante de handicap sévère acquis non traumatique. L'incapacité et le handicap entraînent une dépendance rapide et majeure (6).

II.3. Traitement

Ces affections rendent le patient dépendant d'une ventilation mécanique externe, généralement en pression positive intermittente *via* une trachéotomie.

II.3.1. Lésions médullaires hautes traumatiques

La stimulation phrénique vise à permettre le sevrage, au moins diurne, de la ventilation mécanique. En termes de bénéfices dits secondaires, les attentes des cliniciens vis-à-vis de cette technique sont les suivantes :

- un allègement des soins, une mobilité plus grande au sein et hors du domicile devant faciliter le retour au domicile et la possibilité de réinsertion scolaire ou professionnelle ;
- une amélioration du confort et de la qualité de vie : amélioration de l'environnement sensoriel (moindre nuisance sonore, restauration de l'olfaction), une amélioration de l'image de soi, l'ensemble entraînant une amélioration de la qualité de vie ;
- une diminution de la morbidité : réduction des épisodes infectieux, des complications de décubitus en général (dont maladie thromboembolique veineuse), et des complications liées à la canule de trachéotomie ;
- une diminution de la mortalité, conséquence de la diminution de la morbidité en particulier de la morbidité infectieuse.

II.3.2. Syndrome d'hypoventilation d'origine centrale

Chez les patients atteints d'une pathologie neurologique congénitale ou acquise entraînant une hypoventilation centrale, soit pendant le sommeil, soit de façon permanente, l'objectif de la technique est la restauration d'une autonomie respiratoire, permettant une vie normale (scolarité ou insertion professionnelle).

II.3.3. Sclérose latérale amyotrophique

Dans le cas de la sclérose latérale amyotrophique, la stimulation phrénique implantée vise à retarder la nécessité de recourir à une ventilation mécanique externe.

II.4. Données épidémiologiques

II.4.1. 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 50 000 (9). Parmi les blessés médullaires, 50 % deviennent tétraplégiques (10), 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 haute (11).

Tableau 1. Niveau lésionnel des blessés médullaires tétraplégiques – Enquête Tetrafigap réalisée sur 1669 patients ayant subi un accident à l'âge de 16 ans au moins

C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	D1
1,3 %	2 %	4 %	18 %	29 %	27 %	17 %	1.6 %	0.4 %

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 faible (12). Elle est néanmoins supérieure à 20 ans lorsque l'accident a lieu avant l'âge de 60 ans.

Tableau 2. Espérance de vie des blessés médullaires ayant une lésion haute (C1-C4) – Données du National Spine Cord Injury Statistical Center (Université de Birmingham - Alabama, 2008)

Âge au moment de survenue de la lésion	Espérance de vie calculée sur les personnes ayant survécu aux premières 24 heures	Calculée sur les personnes ayant survécu à la première année
20 ans	35,7 ans	37,4 ans
40 ans	19,9 ans	21,2 ans
60 ans	7,7 ans	8,6 ans

II.4.2. 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 habitants (13).

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

II.4.3. Sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique affecte aujourd'hui entre 4 500 et 6 000 patients en France, avec une incidence annuelle probable de 4 à 6 pour 100 000 habitants (6).

III. DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE

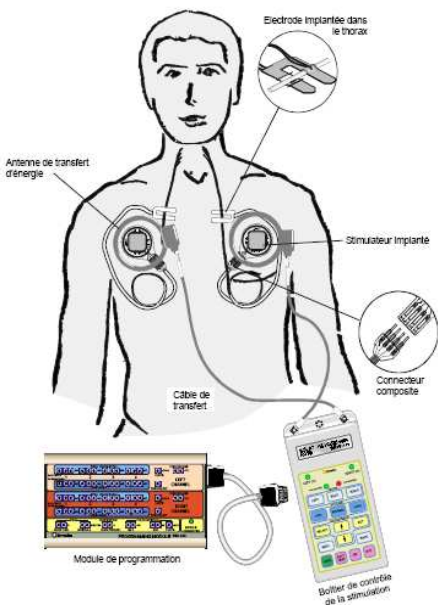
III.1. Principe général de fonctionnement

La stimulation phrénique vise à rétablir la contraction du diaphragme pour assurer la ventilation. Les différents dispositifs médicaux de stimulation phrénique se distinguent par les caractéristiques des électrodes utilisées, la forme et les séquences des signaux de stimulation. Le choix de l'intensité de stimulation permet de déterminer le volume respiratoire courant.

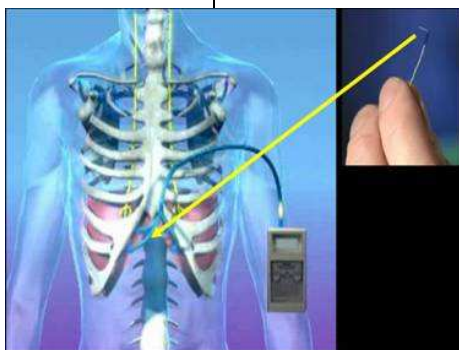
Les particularités de chacun des stimulateurs commercialisés en France sont les suivantes :

- pour le stimulateur intrathoracique ATROSTIM : 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 ;
- pour le stimulateur intradiaphragmatique NEURX RA/4 : 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 tunnalisée jusqu'au site de sortie percutané.

III.2. Dispositifs recensés

Nom commercial	Mode d'action*	Description	Contexte technico-réglementaire	Mode d'implantation
Stimulateurs intrathoraciques				
ATROSTIM* JUKKA (ATROTECH)	Stimulation intrathoracique du nerf phrénique	<u>Composants implantés :</u> - 2 récepteurs sous-cutanés (un de chaque côté) - 2 électrodes quadripolaires (une pour chaque nerf phrénique) – stimulation quadripolaire alternée <u>Composants externes :</u> - boîtier de contrôle de la stimulation (3 préréglages 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 interstimulus : 10-99 ms Durée inspiration : 0,5-4 secondes Fréquence d'inspiration : 8-35/minutes - antennes de transfert d'énergie (liaison magnétique, fréquence porteuse : 27 MHz, portée de la liaison : 40 mm, tolérance au déplacement latéral : 25 mm) : 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). <u>Alimentation</u> : 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.	▪ Marquage CE : III, notification par TÜV Product Service GmbH (0123), Allemagne ▪ Agrément FDA : non ▪ Commercialisation : depuis 1990 dans le monde ; depuis 1992 en France	Implantation au niveau thoracique* : Les récepteurs peuvent être implantés au niveau de la partie externe de la cage thoracique inférieure, sous les clavicules, ou au niveau des muscles abdominaux, ou à d'autres localisations appropriées. Le choix de la localisation dépend de la taille du patient, de son état nutritionnel et de la nécessité ou non d'une kinésithérapie active.
 Source : MedWin Medical Group				
AVERY MARK IV (DOBELLE)		Description non retrouvée La littérature décrit plusieurs modèles permettant une stimulation uni- ou bilatérale, mono- ou bipolaire.(14)	▪ Marquage CE : depuis 1995 (classe et organisme notifié non renseignés)** ▪ Agrément FDA : depuis 1998 (Pre-Market Approval) ▪ Commercialisation : aux États-	Implantation au niveau thoracique

Nom commercial	Mode d'action*	Description	Contexte technico-réglementaire	Mode d'implantation
MEDIMPLANT		Description non retrouvée Principe général : Stimulation bilatérale (1 stimulateur) par électrodes quadripolaires (système de carrousel autour du nerf phrénique)**	Unis notamment ; non commercialisé en France Commercialisation non retrouvée. Identifié comme étant au stade de l'expérimentation animale par le CEDIT en 1999.	
Stimulateur intradiaphragmatique				
NEURX RA/4 DPS RA/4*	Stimulation diaphragmatique : au niveau des points moteurs du nerf phrénique (emplacement du diaphragme situé à proximité du point d'entrée des axones du nerf phrénique)	<u>Composants implantés :</u> - 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 316LVM, 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 316L couverte d'un manchon en silicone renforcé Longueur de la sonde : 50-60 cm (extrémité de stimulation : 9 mm) Diamètre : 0,75 mm ; - 1 électrode indifférente sous-cutanée : en acier inoxydable 316LVM, elle se termine par une fiche en acier inoxydable 316L d'un côté et par une extrémité non isolée de 7 cm de l'autre. Longueur totale : 14 cm Diamètre : 0,75 mm <u>Composants externes :</u> - 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 µs Période d'impulsion : 20-250 ms Intervalle d'inspiration : 0,8-1,5 s Fréquence d'inspiration : 8-18/minutes - câble <u>Alimentation</u> : 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).	- Marquage CE : Classe IIb, notification par BSI Product Services (0086), Royaume-Uni - Agrément FDA le 17 juin 2008, selon la procédure Humanitarian Device Exemption, pour les lésions spinales hautes (stables et répondeurs à la stimulation). Cette procédure implique l'établissement d'un rapport annuel adressé par la firme à la FDA. - Commercialisé en Europe depuis novembre 2007.*	Implantation diaphragmatique par coelioscopie* 2 électrodes implantées sur chaque hémidiaphragme



Source : Synapse Biomedical

Sources : industriel (*) ou CEDIT 1999 (non publié)(**)

III.3. Actes médicaux associés

Les dispositifs de stimulation phrénique nécessitent une implantation, après évaluation de l'éligibilité du patient à cette technique.

Celle-ci repose sur l'examen clinique et la spirométrie qui sont des éléments de base essentiels pour le diagnostic d'un dysfonctionnement diaphragmatique global et de sa sévérité. Le retentissement global des troubles respiratoires doit être évalué (15,16).

III.4. Conditions actuelles de la prise en charge en France

Aucun dispositif implantable de stimulation phrénique ou diaphragmatique n'est pris en charge actuellement en France. Les actes d'implantation correspondant ou s'en rapprochant ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie.

IV. CHAMP DE L'EVALUATION

IV.1. Dispositifs implantables de stimulation phrénique commercialisés en France

- ATROSTIM (ATROTECH) ;
- NEURX RA/4 (SYNAPSE BIOMEDICAL).

N'a pas été prise en compte dans cette évaluation, la stimulation électrique du diaphragme identifiée dans la littérature pour prévenir l'affaiblissement musculaire des patients en réanimation. Ces applications ne sont pas revendiquées par les firmes qui commercialisent les dispositifs faisant l'objet de cette évaluation. Aucune donnée concernant ces applications avec ces stimulateurs phréniques implantés n'a par ailleurs été identifiée.

IV.2. Actes d'implantation associés

- Actes décrits à la CCAM, *non pris en charge* : à réévaluer
- 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.

Ces actes ont été évalués par l'ANAES en 2003 : avis favorable avec recommandations particulières, à réévaluer à l'issue d'une période de 5 ans.

- Actes nouveaux, *non décrits à la CCAM*, à évaluer :
L'implantation d'électrodes de stimulation dans le diaphragme par coelioscopie telle que décrite dans le dossier de demande d'admission au remboursement pour le stimulateur NEURX RA/4, ainsi que les libellés de changement ou d'ablation qui en découlent, ne figurent pas à la CCAM.

EVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu des actes et des dispositifs associés est fondée sur :

1. l'analyse critique des données de la littérature scientifique et médicoéconomique ;
2. l'analyse des dossiers déposés par les industriels ;
3. la position des professionnels réunis dans un groupe de travail.

La méthodologie générale est décrite en annexe (annexe page 75).

I. DONNEES DE LA LITTERATURE

I.1. Recherche documentaire et sélection de la littérature

I.1.1. Bases de données

Bases de données bibliographiques consultées :

- *Medline* (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- PASCAL (France).

Autres sources :

- *The Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
- *HTA Database* (International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA) ;
- Bibliothèque Médicale A.F.Lemanissier (France) ;
- CISMef Bonnes Pratiques (France) ;
- CMA Infobase – Clinical Practice Guidelines (Canada) ;
- *National Library for Health – Guidelines Finder* (UK) ;
- Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Bibliographie des articles et documents sélectionnés.

Sources de données économiques :

- *Centre for Reviews and Dissemination* (Royaume-Uni) ;
- Base connaissances et décision en économie de la santé (France) ;
- *Centre for Health Economics* (Royaume-Uni) ;
- *Centre for Health Economics Research and Evaluation* (Australie) ;
- *Institute of Health Economics* (Canada).

I.1.2. Stratégie de recherche

I.1.2.1. Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie documentaire a consisté en une recherche sur la base de données *Medline*. La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Le Tableau 3 présente la stratégie et les résultats de la recherche en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

Cette recherche s'est poursuivie par :

- une veille systématique, jusqu'à la fin du dossier, des revues suivantes : British Medical Journal (BMJ), Journal of the American Medical Association (JAMA), The Lancet, The New England Journal of Medicine, la presse quotidienne médicale et paramédicale et l'Agence Presse Médicale (APM) ;
- des mises à jour de la recherche sur la base de données Medline en utilisant la même stratégie.

Tableau 3. Stratégie et résultats de la recherche documentaire

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Stimulation phrénique ou diaphragmatique			
Recommandations		sans – novembre 2008	M : 2
Étape 1	("Electric stimulation"[mesh] OR "electric stimulation therapy"[mesh] OR "electrodes, implanted"[mesh] OR "Electric stimulation"[mesh] OR "electrical stimulation"[tiab] OR "electromagnetic stimulation"[tiab] OR ((diaphragm[tiab] OR diaphragmatic[tiab] OR phrenic[tiab] OR electrophrenic[tiab]) AND (pacing[tiab] OR pacemaker[tiab] OR stimulation[tiab] OR stimulator*[tiab])))		
ET			
Étape 2	("respiratory muscles"[mesh] OR "diaphragm"[mesh] OR "phrenic nerve"[mesh] OR "intercostal muscles"[mesh] OR "expiratory muscle*" [tiab] OR "respiratory muscle*" [tiab] OR "diaphragm muscle*" [tiab] OR "diaphragmatic muscle*" [tiab] OR "phrenic nerve" [tiab])		
ET			
Étape 3	("spinal cord injuries"[mesh] OR "nervous system diseases"[mesh] OR "neuromuscular diseases"[mesh] OR "polyneuropathies"[mesh] OR "quadriplegia"[mesh] OR "spinal cord injury"[tiab] OR "spinal cord injuries"[tiab] OR "tetraplegia"[tiab] OR "tetraplegic"[tiab] OR "paraplegia"[tiab] OR "paraplegic"[tiab] OR "spinal cord injured patient*" [tiab]) OR ("respiration, artificial"[mesh] OR "respiratory insufficiency"[mesh] OR "respiratory paralysis"[mesh] OR "ventilator weaning"[mesh] OR "respiratory insufficiencies"[tiab] OR "respiratory paralysis"[tiab] OR "ventilation insufficiency"[tiab] OR "ventilator*" [tiab] OR "respiratory insufficiency"[tiab] OR "ventilation insufficiencies"[tiab]) OR ("recovery of function"[mesh] OR "restore respiratory function"[tiab] OR "restore inspiratory muscle function"[tiab] OR "restore expiratory muscle function"[tiab])		
ET			
Étape 4	(Guidelines as topic OU Guideline OU Practice guideline OU Health planning guideline OU Recommendation [titre] OU Consensus development conferences as topic OU Consensus development conference, NIH as topic OU Consensus conference [titre] OU Consensus statement [titre])		
Méta-analyses			
		sans – novembre 2008	M : 0
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 3			
ET			
Étape 5	(Meta-Analysis as topic OR Meta-Analysis OR meta analysis [titre])		
Revue de littérature			
		sans – novembre 2008	M : 63
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 3			
ET			

Étape 6	(Review Literature as topic OR Review OR systematic review [titre])		
Études contrôlées		sans – novembre 2008	M : 51
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 3			
ET			
Étape 7	(Controlled Clinical Trial OR Controlled Clinical Trials as topic OR Randomized Controlled Trial OR Randomized Controlled Trials as topic OR Single-Blind Method OR Double-Blind Method OR Random Allocation OR Comparative Study)		
Études de cohortes		sans – novembre 2008	M : 39
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 3			
ET			
Étape 8	(Comparative Study OR Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR retrospective Studies)		
Études économiques		sans – novembre 2008	M : 5
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 3			
ET			
Étape 9	(Cost Allocation OR Cost-Benefit Analysis OR Costs and Cost Analysis OR Cost Control OR Cost Savings OR Cost of Illness OR Health Care Cost OR Economics OR Health care costs)		
Autres publications		sans – novembre 2008	M : 126
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 3			
SANS			
Étapes précédentes			
Littérature francophone		sans – novembre 2008	P : 2
Étape 1	Stimulation OR stimulator OR pacing Or pacemaker		
ET			
Étape 2	Diaphragm OR diaphragmatic OR phrenic OR expiratory muscle? OR inspiratory muscle? OR respiratory muscle?		
Complications liées à la chirurgie par cœlioscopie/thoracotomie chez les tétraplégiques			
Recommandations		Janvier 1998 – novembre 2008	M : 0
Étape 10	("Laparoscopy/complications" [Mesh] OR ("Thoracotomy"[Mesh] OR "Laparoscopy" [Mesh] OR thoracotomy[tiab] OR laparoscopy [tiab]) AND (complication* [tiab] OR ("Intraoperative Complications" [Mesh] OR "Postoperative Complications" [Mesh])))		
ET			
Étape 11	(Spinal cord injuries [mesh] OR "Quadriplegia" [Mesh] OR Paraplegia [mesh] OR "spinal cord injury" [tiab] OR "spinal cord injuries" [tiab] OR "tetraplegia" [tiab] OR "tetraplegic" [tiab] OR "paraplegia" [tiab] OR "paraplegic" [tiab] OR "spinal cord injured patient*" [tiab])		
ET			
Étape 12	(Phrenic nerve [mesh] OR "diaphragm" [mesh] OR "Electric stimulation" [mesh] OR "electric stimulation therapy" [mesh] OR "electrical stimulation" [tiab] OR "electromagnetic stimulation" [tiab] OR ((diaphragm [tiab] OR diaphragmatic [tiab] OR phrenic [tiab] OR electrophrenic [tiab]) AND (pacing [tiab] OR pacemaker [tiab] OR stimulation [tiab] OR stimulator* [tiab])))		
ET			

Étape 4

Méta-analyses	Janvier 1998 – M : 1 novembre 2008
----------------------	---------------------------------------

Étape 10

ET

Étape 11

ET

Étape 12

ET

Étape 5

Revue de littérature	Janvier 1998 – M : 13 novembre 2008
-----------------------------	--

Étape 10

ET

Étape 11

ET

Étape 12

ET

Étape 6

Études contrôlées	Janvier 1998 – M : 30 novembre 2008
--------------------------	--

Étape 10

ET

Étape 11

ET

Étape 12

ET

Étape 7

Études de cohortes	Janvier 1998 – M : 55 novembre 2008
---------------------------	--

Étape 10

ET

Étape 11

ET

Étape 12

ET

Étape 8

Autres publications	Janvier 1998 – M : 88 novembre 2008
----------------------------	--

Étape 10

ET

Étape 11

ET

Étape 12

SANS

Étapes précédentes

Nombre total de références obtenues

475

Nombre de références retenues

20

M : Medline ; P : Pascal. Le signe ! signifie que le descripteur a été interrogé avec son arborescence, c'est-à-dire que tous ses termes spécifiques sont compris dans l'interrogation. Le signe ? notifie une troncature.

1.1.2.2. Stratégie de sélection

Compte tenu du contexte orphelin dans lequel s'inscrit cette technologie, 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. Ainsi, tout article rapportant l'évaluation prospective ou rétrospective d'une série de patients a été retenu. La sélection a tenu compte des redondances éventuelles liées à l'incrémentation des séries de patients.

La sélection a pris en compte les différents aspects de l'évaluation :

- évaluation du bénéfice clinique (efficacité, complications) ;
- indications ;
- modalités d'implantation (voie d'abord, environnement technique, compétences) ;
- modalités de suivi.

Pour l'évaluation du bénéfice clinique, les cas cliniques n'ont pas été retenus dans l'analyse. Les données de matériovigilance issues de cas cliniques sont néanmoins rapportées dans les complications recensées.

I.2. Évaluation du bénéfice clinique de la stimulation phrénique intrathoracique

I.2.1. Résultats de la sélection

Au total, pour l'évaluation de l'efficacité de la technique :

- 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 ont été prises en compte ;
- 3 études comparatives non randomisées, le groupe contrôle traité par ventilation mécanique correspondant aux patients non éligibles à la stimulation phrénique.

Tableau 4. Liste des études cliniques évaluant l'efficacité de la stimulation intrathoracique

	Type d'étude	Centres implanteurs	Dispositifs utilisés
Études observationnelles			
Ali 2007(17)	cohorte (prospective ou rétrospective)	Canada (Montréal – hôpital pédiatrique)	AVERY ATROSTIM
Elefteriades 2002 (18)	cohorte rétrospective	États-Unis (équipe New Haven, Boston, Huston)	AVERY
Shaul 2002 (19)	cohorte rétrospective	États-Unis (Los Angeles)	AVERY électrode I-110A (monopolaires) implantation bilatérale
Garrido-Garcia 1998 (20)	cohorte (prospective ou rétrospective)	Espagne (Tolède/Madrid)	stimulation monopolaire AVERY stimulation multipolaire séquentielle ATROSTIM (3 avec transmetteur Pekka, 11 avec transmetteur Jukka)
Weese-Mayer 1996 (21)	cohorte rétrospective internationale collecte de données par questionnaire	14 centres dans différents pays : États-Unis (Chicago, New Haven, Hines), Finlande (Tampere), Espagne (Madrid), UK (Southport, East Sussex), Allemagne (Hambourg, Munich), Suède (Danderyd), Belgique (Bruxelles, Leuven), Canada (Quebec) Norvège (Trondheim)	ATROSTIM (stimulateur quadripolaire)
Fodstad 1989 (14)	cohorte (prospective ou rétrospective)	Suède (Umeå, Stockholm, Uppsala)(22,23) Émirats Arabes Unis (Abu Dhabi)	AVERY (électrodes bipolaires et monopolaires)
Hunt 1988 (24)	cohorte (prospective ou rétrospective) des enfants implantés entre 1976 et 1988	États-Unis (Chicago – Children's Memorial Hospital)	AVERY : électrodes bipolaires avant 1981 ; électrodes monopolaires à partir de 1981 (évitent d'encercler le nerf phrénique)
Vanderlinden 1988 (25)	cohorte (prospective ou rétrospective)	États-Unis (Toronto Western Hospital)	AVERY
Rapport CEDIT 1999 non publié (publication spécifique sur l'évaluation de la qualité de vie de cette série (26))	Étude multicentrique prospective non comparative	France (Paris)	- ATROSTIM JUKKA - DOBELLE MARK
Études comparatives non randomisées			
Hirschfeld 2008 (27)	Cohorte exhaustive prospective	Finlande (Tampere)	ATROSTIM
Esclarin 1994 (28)	Étude rétrospective	Espagne (Tolède)	ATROSTIM
Carter 1987 (29)	Étude rétrospective	États-Unis (Houston)	non renseigné

Les autres études prises en compte répondent à d'autres points de l'évaluation, décrits en suivant :

Tableau 5. Liste des publications autres que celles rapportant l'évaluation de l'efficacité

	Type d'étude	Centres implantateurs	Dispositifs utilisés
- Définition des critères d'éligibilité			
Similowski 1996 (30)	Cohorte prospective sur l'ensemble des patients hospitalisés en vue d'une implantation d'un stimulateur phrénique	France (Paris)	
- Complications/interactions			
Le Pimpec-Barthes 2006 (31)	Réimplantation du récepteur (cas clinique) suite à une ulcération cutanée près du récepteur droit	France (AP-HP)	AVERY
Movahed 2005 (32)	Cas clinique rapportant la non-interaction entre stim phrénique et stimulateur cardiaque (MEDTRONIC KAPPA)	États-Unis (Irvine-Californie)	stimulateur phrénique : modèle non renseigné + Stimulateur cardiaque double chambre
Kolb 2006 (33)	Cas clinique rapportant l'interaction entre stim phrénique et stimulateur cardiaque (MEDTRONIC KAPPA)	Allemagne (Munich)	AVERY (bilatéral, électrode monopolaire) + Stimulateur cardiaque KAPPA 901 DR (Medtronic)
Boissel 2001 (34)	Cas clinique rapportant l'interaction entre couverture de survie métallique et stimulation phrénique		ATROSTIM
Colachis 2003 (35)	Cas clinique rapportant une cause d'inefficacité de la stimulation phrénique (aérophagie)		non renseigné
- Faisabilité de l'extension des indications par chirurgie associée			
Krieger 2000 (36)	<u>Objectif</u> : Transplantation nerveuse pour remplacer un nerf phrénique non fonctionnel + implantation d'un stimulateur phrénique <u>Méthodologie</u> : cohorte (prospective ou rétrospective) patients non éligibles à la stimulation phrénique seule en raison d'une lésion C3-C5 n=6 Recul clinique : [6mois-3ans]	États-Unis (Los Angeles, Livingston)	stimulation monopolaire
Di Marco 2005 (37)	<u>Objectif</u> : Stimulation intercostale + stimulation phrénique chez des patients dépendant d'une ventilation mécanique permanente ayant un fonctionnement unitéral du nerf phrénique <u>Méthodologie</u> : cohorte (prospective ou rétrospective) n=4	États-Unis (Cleveland)	- ATROSTIM - MEDTRONIC - AVERY électrodes quadripolaires

I.2.2. Dispositifs concernés

La littérature internationale rapporte l'expérience des différentes équipes fonction des dispositifs disponibles au cours du temps. Avant 1990, les implantations du stimulateur AVERY étaient réalisées. Deux types d'électrodes ont été implantés pour ce stimulateur :

- avant 1981, électrodes bipolaires avec un point d'ancrage de chaque côté du nerf phrénique ;
- électrodes monopolaires évitant d'encercler le nerf phrénique à partir de 1981(24).

À partir de 1990, un autre stimulateur a été développé et implanté à partir de mars 1995 (21) : stimulateur à électrodes quadripolaires commercialisé par ATROTECH. Ce mode de stimulation vise à éviter la fatigue du diaphragme suite à une utilisation prolongée et à s'adapter aux besoins des enfants.

Les cohortes de patients bénéficiant d'un recul clinique à long terme sont hétérogènes. Elles regroupent des populations ayant bénéficié de générations de stimulateurs différentes, du fait de l'incrémentation technologique.

I.2.3. Populations étudiées

Les publications rapportent les données de suivi à long terme (jusqu'à 21 ans) concernant 273 patients. Les lésions spinales hautes (au-dessus de C5, et le plus souvent au-dessus de C3) représentent l'indication la plus fréquente : 163 patients implantés, soit 60 % des implantations réalisées. La deuxième application de la stimulation phrénique selon ces études est l'hypoventilation alvéolaire centrale, d'origine congénitale (57 implantations, 21 %) ou acquise (19 implantations, 7 %).

Ces patients étaient au moins partiellement dépendants d'une ventilation mécanique *via* une trachéotomie.

Dans le cas d'une lésion médullaire haute, l'objectif thérapeutique est le sevrage au moins diurne de la ventilation mécanique. Les délais rapportés entre la survenue de l'hypoventilation ou du diagnostic et l'implantation varient entre 2 mois et 8 ans. L'implantation doit en effet être réalisée à distance du traumatisme, pour que l'état ventilatoire du patient soit stabilisé. L'implantation ne doit néanmoins pas être retardée pour limiter l'atrophie diaphragmatique.

Chez les patients atteints d'hypoventilation centrale, permanente ou limitée au sommeil, l'objectif thérapeutique est la restauration d'une autonomie respiratoire et d'une vie normale en l'absence de déficit moteur associé. Dans l'hypoventilation centrale congénitale, l'objectif est d'acquérir une autonomie diurne ; la ventilation mécanique est fréquemment maintenue la nuit (5,17).

Tableau 6. Caractéristiques des patients implantés – Stimulation intrathoracique

Étude	Âge	Étiologie hypoventilation	Caractéristiques patients	Délai d'implantation
Études spécifiques des patients atteints de lésion spinale				
Hirschfeld 2008 (27) N=32	29 ans [9-71]	Lésion spinale (cause NR) : - C0 : n=6 - C2 : n=22 - C3 : n=4	Enfants et adultes Patients initialement ventilés <i>via</i> trachéostome <u>Classification ASIA</u> : - A : n=29 - B : n=1 - C : n=2	NR
Esclarin 1994 (28) N=9	10,6±2,5 ans	Lésion spinale (8 dues à autre traumatisme, 1 postchirurgie)	Enfants <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.	NR
Carter 1987 (29) N=18	20 ans [14-29]	Lésion spinale (cause NR)	Adultes/adolescents <u>Critères d'inclusion</u> : Patients suivis entre 1968 et 1985 atteints d'une lésion spinale et dépendant d'une ventilation	NR
Études spécifiques hypoventilation centrale congénitale				
Ali 2007 (17) N=6	4 ans [1,5 – 8]	Syndrome d'Ondine	Enfants	4 ans [1,5 – 8]
Études non spécifiques de l'étiologie de l'hypoventilation				
Elefteriades 2002 (18) N=12	21 ans [7-59]	- Tétraplégie traumatique C1-C2 (n=9) - Hypoventilation alvéolaire centrale acquise (n=3)	Enfants et adultes 8H/4F	12,7 mois [3-32]
CEDIT 1999 (non publié)	28 ans [14-68]	- Tétraplégie posttraum au-dessus de C3 : 5 - hypoventilation alvéolaire congénitale : 2 - hypoventilation centrale acquise : 1		NR
Fodstad 1989 (14) N=35	25 ans [2-69]	- Lésion spinale haute C1-C5 (15 traumatiques ; 3 postchirurgie) - Hypoventilation alvéolaire centrale (n=17) : acquises (n=10), NR (n=7)	Enfants et adultes Paralysie diaphragmatique partielle (n=14) ou totale (n=21) Implantation bilatérale (n= 28)/unilatérale (n=7)	37 mois [2-24]
Garrido-Garcia 1998 (20) N=22	12±11,5 ans [1-48]	- Tétraplégie traumatique : n=13 - hypov.alv. centrale (N=9) : acquises (n=5), NR (n=4)	Enfants et adultes <u>Critères d'éligibilité</u> : - patients dépendant totalement ou partiellement d'une ventilation mécanique <i>via</i> une trachéotomie - hypoventilation d'origine centrale ou traumatique (au-dessus de C3) - portion intrathoracique du nerf phrénique fonctionnelle - fonction pulmonaire acceptable - patient conscient	NR
Hunt 1988 (24) N=34	2,8 ans [0,2-14,5]	- Hypoventilation alvéolaire centrale (n=29), dont 26 d'étiologie congénitale - Tétraplégie (n=5)	nourrissons ou enfants 13 de ces enfants ont été stimulés avant l'âge d'un an (entre 2 et 9 mois)	NR
Shaul 2002 (19) N=9	[5-15 ans]	- Syndrome d'Ondine (n=8) - Lésion spinale haute (cause NR) (n=1)	Enfants/adolescents	NR
Vanderlinden 1988 (25) N=24	NR [12mois-81 ans]	<u>Implantation bilatérale</u> : - tétraplégie traumatique (n=8) - apnée neurogène (n=5) - apnée néonatale (n=1) <u>Implantation unilatérale</u> : - hypoventilation alvéolaire. centrale (n=5) - autres (n=5)	Enfants et adultes	NR
Weese-Mayer 1996 (21) N=64	20,2±14,9 médiane= 1,4 [1,0-62,1]	Syndrome d'Ondine (n=14) Tétraplégie (n=45) Autre (n=5)	Enfants et adultes	NR

Deux autres études rapportent la faisabilité d'une chirurgie combinée pour permettre l'implantation chez des patients initialement non éligibles à la stimulation phrénique : i) transplantation nerveuse pour remplacer un nerf phrénique non fonctionnel associée à l'implantation d'un stimulateur phrénique (36) ; ii) stimulation intercostale associée à la stimulation phrénique chez des patients dépendant d'une ventilation mécanique permanente ayant un fonctionnement unilatéral du nerf phrénique.(37). Les auteurs insistent sur la nécessité de confirmer ces applications marginales par des études cliniques.

I.2.4. Données non comparatives (Tableau 8)

Bénéfice clinique

Neuf études observationnelles (prospectives ou rétrospectives) rapportent l'expérience de l'utilisation de la stimulation phrénique sur 214 patients. Ces séries regroupent des populations hétérogènes en termes d'âge, d'étiologie de l'hypoventilation et de recul clinique :

- concernant les indications : une étude est spécifique d'enfants atteints d'hypoventilation alvéolaire congénitale(n=6) (17), 1 est spécifique de patients ayant une lésion spinale haute (n=32) (27). Les 7 autres études ne sont pas spécifiques d'une étiologie ;
- concernant l'âge : l'âge d'implantation varie entre 3 mois et 81 ans. Trois études sont spécifiques de l'implantation sur une population jeune (incluant néanmoins une grande variabilité des âges à l'implantation : 0,2 à 15 ans) ;
- concernant le recul d'utilisation : le recul d'utilisation de la stimulation phrénique varie de 2 mois à 21 ans selon les patients.

Le critère de succès rapporté est l'utilisation de la stimulation phrénique permanente ou sur une durée limitée à 12 heures par jour en fonction de l'objectif thérapeutique. Au total, ces cohortes rapportent un taux de succès global de 85 %. Ce succès est le plus souvent total, c'est-à-dire conforme à l'objectif thérapeutique (autonomie permanente vis-à-vis de la ventilation mécanique, ou seulement diurne ou nocturne). Les 5 succès partiels rapportés sur les 185 patients pour lesquels les données à long terme sont disponibles correspondent aux patients n'utilisant la stimulation phrénique que quelques heures par jour.

Le succès de la technique n'apparaît pas lié à l'âge dans ces séries de patients. Les particularités d'application de la technique à l'enfant sont l'importance de la trachéotomie et la nécessité d'une stimulation bilatérale (24).

Ces données ne rapportent pas l'intérêt de la stimulation phrénique en termes de morbidité.

Qualité de vie

Par ailleurs, aucune évaluation standardisée de la qualité de vie n'est rapportée dans ces séries. Le mode de vie est renseigné pour 5 des 8 études (83 patients) : cinquante-neuf d'entre eux vivent à domicile (71 %), 2 en institution (le lieu de vie n'est pas rapporté pour les 22 autres patients). L'équipe française utilisant cette technique (les résultats des implantations effectuées en France sont retranscrits dans le rapport du CEDIT non publié) a publié une évaluation rétrospective de la qualité de vie de 10 patients implantés en France (26). Neuf des 10 patients inclus dans l'étude (5 patients implantés et toujours vivants au moment de l'étude non inclus) ressentent une amélioration de la qualité de vie apportée par la stimulation phrénique. Aucun patient ne souhaite renoncer à ce traitement. Les critères sur lesquels les patients estiment que la stimulation phrénique améliore le plus la qualité de vie sont par ordre décroissant : 1) la

mobilité et le sentiment de liberté ; 2) l'image de soi et les relations avec les autres ; 3) l'olfaction ; 4) la sensation de sécurité.

Tableau 7. Adler 2008 – Évaluation de la qualité de vie chez 10 patients implantés en France (26)

Objectif	Évaluer l'effet de la stimulation phrénique sur l'amélioration des capacités olfactives et de la qualité de vie.
Type d'étude	Étude monocentrique rétrospective comparative ouverte (pour le test olfactif uniquement, chaque sujet étant son propre témoin) sur une série de patients utilisant la stimulation phrénique. L'étude concerne 10 des 24 patients implantés depuis 1996 (9 étant décédés). Cinq patients n'ont pas été inclus dans l'étude : - un patient non répondeur à la stimulation phrénique - un patient ayant une dépression sévère - trois patients exclus en raison de troubles cognitifs.
Caractéristiques des patients	10 patients tétraplégiques dépendants d'une ventilation mécanique et porteurs d'une stimulation phrénique (9 stimulateurs intrathoraciques, 1 stimulateur intradiaphragmatique) 8 hommes ; 2 femmes âge [21-53 ans] ; Étiologie de l'hypoventilation : - 8 lésions médullaires posttraumatiques - 2 lésions médullaires postchirurgicales Temps écoulé depuis l'accident 7.05± 6 ans
Critères d'évaluation	- Test olfactif standardisé : version française du test UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) réalisé en ventilation par pression positive sur trachéotomie d'une part, et en stimulation phrénique d'autre part. - Questionnaire « Satisfaction with Life Scale » comprenant 5 items : 1) Ma condition de vie est excellente 2) Je suis satisfait de ma vie 3) Jusqu'à présent, j'ai obtenu ce que je souhaitais dans ma vie 4) Je ne changerais rien à ma vie. Réponses sur une échelle de Lickert de 7 points : 7- « Je suis tout à fait d'accord avec la proposition » 1 – « Je suis en complet désaccord ». - Questionnaire de qualité de vie en 17 points, orienté sur la stimulation phrénique et développé spécifiquement pour les besoins de l'étude. Réponses sur une échelle de Lickert en 5 points.
Résultats	- Test olfactif standardisé (UPSIT) : Score en ventilation par pression positive continue : 17.1±6.4 (anosmie) Score sous stimulation phrénique : 35.2±1.9 (normosmie) - Questionnaire « Satisfaction with Life Scale » : score = 18.3±5 (correspond à un état de mécontentement discret avec la vie) - Questionnaire de qualité de vie spécifique : 9 patients sur 10 estiment que la stimulation phrénique a globalement amélioré leur qualité de vie Aucun des 10 patients n'accepterait d'arrêter la stimulation phrénique pour revenir à une ventilation en pression positive sur trachéostomie uniquement. Les 10 patients recommanderaient la stimulation phrénique à d'autres patients. Les 10 patients considèrent que la stimulation phrénique a amélioré ou très amélioré leur odorat. Les 10 patients considèrent que la stimulation phrénique a amélioré ou très amélioré leur qualité de vie. 9 patients sur 10 considèrent qu'une amélioration de l'olfaction participe à une amélioration de leur qualité de vie (8/9 stimulateurs intrathoraciques, 1/1 stimulateur intradiaphragmatique). Les critères sur lesquels les patients estiment que la stimulation phrénique améliore le plus la qualité de vie sont par ordre décroissant : 1) la mobilité et le sentiment de liberté ; 2) l'image de soi et les relations avec les autres ; 3) l'olfaction ; 4) la sensation de sécurité.

Modalités d'utilisation

La durée quotidienne d'utilisation varie en fonction de l'étiologie de l'hypoventilation : les patients tétraplégiques l'utilisent souvent 24 heures/24. Les patients ayant une hypoventilation d'origine centrale congénitale utilisent le stimulateur 12 à 15 h/jour.

La stimulation est le plus souvent bilatérale (100/108 pour lesquels ce paramètre est renseigné), chez l'adulte comme chez l'enfant. Les patients utilisant *in fine* la stimulation unilatérale malgré l'implantation bilatérale sont ceux pour lesquels le nerf phrénique a été lésé soit du fait du traumatisme initial, soit pendant l'intervention.

Le lieu de vie n'est pas systématiquement renseigné (62/112), 58 vivant à domicile et 4 en institution. La scolarisation ou une activité professionnelle, à l'extérieur du domicile dans certains cas (syndrome d'Ondine), est rapportée pour 18 des 58 patients identifiés comme vivant à domicile.

Tableau 8. Modalités d'utilisation

	Autonomie ventilatoire <i>ST= succès total SP = succès partiel</i>				Modalités d'utilisation† <i>J= jour N= nuit</i>			Stimulation uni/bilatérale		Lieu de vie**
	ST*	SP	échec	NR	J+N	J	N	Unilat	Bilat	
Ali 2007 (17) N=6 Suivi 10 ans [2,5 – 21] Survie : 6/6	6	-	-	-	0	6	0	NR	NR	Domicile (n=6/6) <i>Activité : Tous les patients sont scolarisés ou ont une activité professionnelle à la date de point</i>
Elefteriades 2002 (18) N=12 Suivi 8,8 ans Survie : 10/12	6**	1**	3	-		NR		NR	NR	Domicile (n=8) Institution (n=2) <i>Activité : - 3 enfants scolarisés - 1 travaille</i>
Shaul 2002 (19) N=9 Suivi : 30 mois [15-49] Survie : 9/9	8	-	1	-				NR	NR	Domicile (n=8/8)
CEDIT 1999 (non publié) N=8 Suivi NR Survie : 5	7***	-	-	-	3	4	-	2	6	Domicile (n=1) Institution (n=2) NR (n=2)
Garrido-Garcia 1998 (20) N=22 Suivi : [1-17 ans] Survie : 17/22	22***	-	-	-	18	NR	4	2	20	Domicile : 17/17
Weese-Mayer 1996 (21) N=64 Suivi : 2,1±1,1 ans Survie : 61/64	55	2	1	6	22	24	9	4	60	NR
Fodstad 1989 (14) N= 35 Suivi : 46 mois [2 mois-10 ans] Survie : 28/35	15***	8*	12***			NR		NR	NR	Domicile : 18 NR (n=10) <i>Activité : 8/18 à domicile scolarisés à l'extérieur du domicile dont : - 3 syndromes d'Ondine à temps plein ; - 3 tétraplégiques 4 heures/j en utilisant un ordinateur répondant aux mouvements de la bouche</i>
Hunt 1988 (24) N=34 Suivi : 3,63 ans [0,2- 10,7] Survie : 27/34	22	-	5	-		16	6	2	20	NR
Vanderlinden 1988 (25) N=24 Suivi : NR Survie : 14/24	16	2	6	-		NR		NR	NR	NR
	157	5	16	6	43	50	21	8	100	Domicile : 58 (33 %) Institution : 4 (2 %) NR : 112 (65 %)
	85 %	3 %	9 %	3 %	38 %	44 %	18 %	9 %	91 %	

* Le succès total est fonction de l'objectif thérapeutique : autonomie permanente ou partielle (chez l'enfant notamment) vis-à-vis de la ventilation mécanique.

** À la date de point (succès total à l'issue du conditionnement pour l'ensemble des patients).

*** Les taux de succès rapporté ici sont ceux mesurés à l'issue du conditionnement :

Fodstad 1989 : 5 abandons 3 mois à 3 ans après instauration du traitement sont rapportés ensuite

Garrido-Garcia 1998 : 2 abandons sont rapportés ensuite

CEDT 1999 : 1 décès postopératoire (le patient a débranché sa ventilation mécanique alors que le stimulateur n'étant pas activé)

† Les modalités d'utilisation ne sont rapportées que pour les patients dont l'objectif thérapeutique est atteint (succès total)

I.2.5. Données comparatives : stimulation phrénique intrathoracique *versus* ventilation mécanique

Trois études non randomisées (Tableau 9) permettent de comparer les résultats d'une cohorte de patients traités par stimulation phrénique à une cohorte de patients non éligibles à la stimulation phrénique. Ces études concernent des patients ayant une hypoventilation due à une lésion médullaire haute. Les limites méthodologiques de ces études ne permettent aucune conclusion statistique. Ces études permettent néanmoins de rapprocher les résultats obtenus avec la stimulation phrénique par rapport à ceux obtenus avec la ventilation mécanique.

- Carter 1987(29)

L'étude rétrospective publiée par Carter en 1987 rapporte le suivi de 18 patients implantés par un stimulateur phrénique (modèle non renseigné) et de 19 patients traités par ventilation mécanique externe. Le taux de survie est respectivement de 11/18 et de 13/19. Cette étude confirme les taux de succès rapportés par les études non comparatives. Sur les 11 survivants du groupe stimulateur, 10 utilisent la stimulation phrénique dont 7 en permanence. Dans les 2 groupes, la plupart des patients vivent au domicile à la sortie de l'hôpital.

- Esclarin 1994 (28)

L'étude rétrospective publiée par Esclarin en 1994 rapporte le suivi de 22 patients (suivi moyen de 1003 jours [185j-3438j]) : 9 patients implantés par stimulateur phrénique intrathoracique (ATROSTIM), 13 traités par ventilation mécanique externe. Les complications (atélectasies, pneumonies) pendant l'hospitalisation sont fréquentes dans les 2 groupes, mais prédominent dans le groupe des patients ventilés (6 atélectasies et 11 pneumonies *versus* 3 atélectasies et 3 pneumonies dans le groupe stimulation phrénique). Le taux de survie des 2 groupes est de 8/9 avec la stimulation phrénique (1 décès attribué à un défaut de soins à domicile) et de 9/13 avec la ventilation externe (2 décès dus à une pneumonie, 1 dû à un choc cardiogénique, 1 décès de cause indéterminée).

Sept des 9 patients du groupe stimulateur ont pu quitter l'hôpital contre 4 patients sur les 13 traités par ventilation mécanique externe. Les auteurs attribuent en partie ces résultats au fait que les patients du groupe stimulateur sont plus jeunes que ceux traités par ventilation externe ($10,6 \pm 2$ *versus* $35 \pm 5,5$). Les patients du groupe stimulateur ont eu moins d'aspirations trachéales ($4 \pm 0,8/j$ *versus* $11 \pm 2/j$). La durée d'hospitalisation est plus courte pour les patients du groupe stimulateur (370 ± 81 j *versus* 569 ± 96 j). L'évaluation fonctionnelle est proche pour les 2 groupes de patients. L'évaluation subjective de la satisfaction reposait sur les réponses par oui ou par non à 2 questions : satisfaction par rapport au traitement et préférence entre ventilation mécanique externe et stimulation phrénique. Les patients du groupe stimulateur sont tous satisfaits de leur traitement alors que 3/13 sont satisfaits dans le groupe des patients ventilés.

- Hirschfeld 2008 (27)

Plus récemment, l'étude publiée par Hirschfeld en 2008 rapporte le suivi prospectif de 64 patients : 32 patients traités par stimulateur ATROTECH (suivis entre 0,6 et 15,9 ans) ; 32 traités par ventilation mécanique externe en raison de la non-fonctionnalité de leurs nerfs phréniques (suivis entre 0,16 et 10,7 ans). Le taux de survie est comparable pour les 2 groupes (20/32 et 18/32 respectivement). La fréquence des infections respiratoires est inférieure dans le groupe traité par stimulateur, alors qu'elle était comparable avant implantation. Sur les 10 patients qui utilisent la stimulation phrénique à la date de point, aucun n'utilise la stimulation en permanence.

L'évaluation de la qualité de vie a été limitée au recueil de l'opinion générale du prescripteur et du patient, en l'absence d'échelle validée au début de l'étude. Les patients et les médecins rapportent une qualité de vie meilleure pour les patients du groupe bénéficiant de la stimulation phrénique. Aucun patient ne souhaite retourner à un traitement par ventilation mécanique seule.

Tableau 9. Synthèse des études comparatives

<i>Étude</i>	<i>Méthodologie</i>	<i>Caractéristiques des patients</i>	<i>Résultats</i>		
Carter R.E. – 1987(29)	Étude rétrospective <u>Critères d'inclusion</u> : Patients suivis 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)	Age de survenue tétraplégie	Gp stimulateur	Gp ventilateur
			Survie	19 [4-54] 11/18	20 [14-29] 13/19
			Durée quotidienne d'utilisation du dispositif :	24h : 7/11 18h : 1/11* 17h : 1/11* 13h : 1/11* 0h : 1/11*	24h : 10/13 1h : 1/13** 8h : 1/13**
			<u>Lieu de vie à la sortie de l'hôpital</u> :	*ventilation assistée en dehors de ces heures	Aucune ventilation : 1/13** **aucune assistance en dehors de ces heures
			- domicile	15	12
			- institution	0	0
			- hôpital	2	4
			- NR	-	1
			<u>Lieu de vie à 6 mois</u> :	1 décès avant la sortie	2 décès avant la sortie
			- domicile	13	10
			- institution	2	1
			- hôpital	-	1
			- NR	-	2
				3 décès	3 décès
Esclarin A. – 1994(28)	Étude 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)	Age	Gp stimulateur	Gp respirateur
			Durée d'hospitalisation	10,6±2,5	35±5,5
			Survie	370±81 j 8/9	569±96 j 9/13
			<u>Sortie de l'hôpital</u> :	7/9	4/13
			<u>Evaluation fonctionnelle</u> :		
			- position assise possible	9/9	13/13
			- phonation intelligible	8/9	10/13
			- déplacement en fauteuil électrique	9/9	10/13
			<u>Satisfaction vis-à-vis du traitement</u> :		
			Patient	8/9	3/13
			Famille	9/9	5/13

Étude	Méthodologie	Caractéristiques des patients	Résultats																													
		Durée de suivi (à partir de la survenue de la lésion pour les patients sous ventilation mécanique et à partir de l'implantation pour les patients concernés) : moyenne = 1003 jours [185j-3438j]	<u>Complications</u> : - atélectasie - pneumonie <u>Aspirations trachéales</u>	3/9 3/9 4±0,8 /j	6/13 11/13 11±2 /j																											
Hirschfeld 2008 (27)	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 (nerfs phréniques non fonctionnels) <table><thead><tr><th></th><th>Gp stimulateur</th><th>Gp respirateur</th></tr></thead><tbody><tr><td>Niveau lésion</td><td></td><td></td></tr><tr><td>- C0</td><td>6</td><td>2</td></tr><tr><td>- C2</td><td>22</td><td>25</td></tr><tr><td>- C3</td><td>4</td><td>5</td></tr><tr><td>Classification ASIA (annexe pages 77)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>- A</td><td>29</td><td>28</td></tr><tr><td>- B</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>- C</td><td>2</td><td>3</td></tr></tbody></table> Patients initialement ventilés via trachéostome Comparaison des groupes: différence sur l'âge (les patients restant en ventilation mécanique sont significativement plus âgés que ceux implantés)		Gp stimulateur	Gp respirateur	Niveau lésion			- C0	6	2	- C2	22	25	- C3	4	5	Classification ASIA (annexe pages 77)			- A	29	28	- B	1	1	- C	2	3		Gp stimulateur	Gp respirateur
				Gp stimulateur	Gp respirateur																											
			Niveau lésion																													
			- C0	6	2																											
			- C2	22	25																											
			- C3	4	5																											
			Classification ASIA (annexe pages 77)																													
			- A	29	28																											
			- B	1	1																											
			- C	2	3																											
			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 (2gp stimulateur +4 gp ventilation mécanique) 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	1,43 [0,05-3,92]	1,33 [0,89-2,21]																														
- Période 2: pendant l'hospitalisation, après instauration du traitement	0 [0-0,92]	2,07 [1,49-4,19]																														
- Période 3: après hospitalisation	0 [0-0,02]	0,14 [0-0,31]																														
Durée de réhabilitation																																
249 j [7-1303]																																
290 j [4-582]																																
Utilisation :																																
- permanente	0	0																														
- jour	10	4																														
Lieu de vie :																																
- domicile	29 (20 à la dernière date de point)	25 (18 à la dernière date de point)																														
- institution	1	3																														
Scolarisation (/ avant lésion):																																
7/14																																
Activité professionnelle:																																
2/11																																
2/4																																
0/12																																

Les auteurs rapportent les différences observées sur la re-sociabilisation à la différence d'âges entre les 2 groupes (23 patients étaient inactifs avant l'accident - retraités ou sans profession).

En l'absence de description de la méthode d'évaluation de la qualité de la parole et de l'échelle de mesure utilisée, les résultats sur ce critère ne peuvent être rapportés.
L'évaluation de la qualité vie a été limitée à l'opinion générale du prescripteur et du patient, en l'absence d'échelle validée au début de l'étude :
Les auteurs rapportent une qualité de vie meilleure pour les patients du groupe bénéficiant de la stimulation phrénique. Aucun ne souhaite retourner à un traitement par ventilation mécanique exclusif.

I.2.6. Complications

Les complications recensées (tableau 10 page 41) doivent être réparties en 3 groupes :

- les complications inhérentes à la stimulation :
 - o spasmes musculaires (au niveau brachial) : ces spasmes étaient observés lorsque l'implantation était faite au niveau cervical. Ils ne surviennent plus avec les modes d'implantation plus récemment utilisés (intrathoracique, intradiaphragmatique) ;
 - o pannes du récepteur ;
 - o ruptures ou déplacements d'électrodes.
- les complications inhérentes à l'acte chirurgical :
 - o infections du site opératoire ;
 - o écrasement du nerf phrénique (complication ayant disparu avec l'évolution des électrodes ; cet écrasement survenait avec les électrodes bipolaires).
- les complications non spécifiques :
 - o atélectasie ;
 - o pneumothorax ;
 - o bradycardie postopératoire, due à l'anesthésie générale chez des patients atteints d'hypoventilation alvéolaire congénitale.

Au total, les complications imputables à la stimulation phrénique sont des défaillances du dispositif, c'est-à-dire les pannes de récepteur, ruptures ou déplacements d'électrode. Ces complications sont fréquemment rapportées dans les publications. Une fréquence accrue des réimplantations (électrodes ou récepteurs) chez l'enfant actif (syndrome d'Ondine) est rapportée dans une enquête multicentrique internationale (21). Ali *et al.* en 2007 (17) rapportent néanmoins une augmentation de la fiabilité liée à l'incrémentement technologique.

Trois décès sont rapportés, probablement dus à une stimulation inadaptée (stimulateur AVERY) (25).

Deux études recensent 5 décès dus à un défaut de surveillance à domicile :

- la négligence parentale est mise en cause dans un cas (20) (stimulateur non renseigné) ;
- 2 décès sont attribués à un déficit ventilatoire pendant la période d'éveil, 2 à un défaut de surveillance cardiorespiratoire pendant le sommeil (24) (stimulateur AVERY).

Par ailleurs, 2 publications rapportent des interactions avec le fonctionnement des stimulateurs phréniques :

- Boissel *et al.* (34) rapportent l'interaction entre couverture de survie métallique et stimulation phrénique ;
- Colachis *et al.* (35) signalent l'aérophagie comme étant une cause d'inefficacité possible de la stimulation phrénique.

Deux cas cliniques (32,33) rapportent la faisabilité de l'utilisation de la stimulation phrénique implantée chez des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque. Ces cas ne concernent qu'un modèle de stimulateur cardiaque, ce qui limite toute extrapolation.

La possibilité d'une fatigabilité diaphragmatique que pourrait engendrer la stimulation phrénique à long terme est évoquée par certains auteurs. Une telle fatigue n'apparaît pas dans les cohortes décrites :

- Garrido-Garcia *et al.* (1998) (20) rapportent l'absence de fatigue diaphragmatique à 6 mois par la mesure des volumes pulmonaires et l'analyse des gaz du sang. Les auteurs attribuent ce bon résultat à la fréquence de stimulation qui était basse ;
- d'après les paramètres ventilatoires et l'amplitude diaphragmatique, Elefteriades *et al.* (2002) (18) (n=12) rapportent qu'aucun signe de fatigue diaphragmatique n'a été mis en évidence sur une cohorte de 12 patients utilisant la stimulation phrénique depuis 1 à 18 ans (8,8 ans en moyenne).

Concernant la stimulation phrénique intrathoracique, les données disponibles sont des données essentiellement observationnelles. Elles rapportent l'expérience de l'utilisation de la stimulation phrénique, avec des générations incrémentales de stimulateurs, sur des populations hétérogènes en termes d'âge (3 mois à 81 ans) et de recul d'utilisation (2 mois à 21 ans). Les indications 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. La stimulation est le plus souvent bilatérale (100/108 pour lesquels ce paramètre est renseigné), chez l'adulte comme chez l'enfant. 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 diurne de la ventilation mécanique (44 %). Certains patients utilisent la stimulation en permanence (38 %).

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 : 1) une étude prospective rapporte moins d'infections respiratoires pour les patients traités par stimulation phrénique par rapport aux patients non éligibles à cette technologie ; 2) une étude rétrospective rapporte une durée d'hospitalisation inférieure dans le groupe stimulation phrénique, ainsi qu'une diminution des aspirations trachéales et complications respiratoires (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 morbidité et ses répercussions sur la qualité de vie restent limitées, 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 du stimulateur phrénique 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 cliniques. Ces cas ne concernent qu'un modèle de stimulateur cardiaque, ce qui limite toute extrapolation.

Tableau 10. Complications rapportées dans les études

	Type stimulateur	Décès	Complications	Réimplantations
Ali 2007 (17)	- AVERY - ATROSTIM	0	<u>Complications liées à l'acte chirurgical</u> : - Lésion axonale (n=1) - pleurésie purulente associée à une panne (n=1) ayant nécessité une réimplantation au niveau cervical	- Récepteurs : N=8 concernant 4 patients Délai moyen du premier remplacement : 7,2 ans [3-12] Cause du remplacement : panne - Électrodes : N=7 concernant 4 patients Délai moyen du premier remplacement : 5,3 ans [3-10] Cause du remplacement : rupture de la gaine de silicone <i>Remarque</i> : Le changement du récepteur ne nécessite pas de thoracotomie, compte tenu de sa localisation sous-cutanée. Les auteurs rapportent moins de pannes avec les récepteurs les plus récemment implantés (augmentation de la fiabilité)
Elefteriades 2002 (18)	AVERY	2 - 1 septicémie chez un patient utilisant depuis 10 ans la stimulation en permanence - 1 syndrome de détresse respiratoire postchirurgie trachéale après 1 an d'utilisation permanente du stimulateur	NR	-
Le Pimpec-Barthes 2006 (31)	AVERY	-	-	Réimplantation du récepteur 17 ans après primo-implantation stimulateur AVERY) + antibioprophylaxie durant l'intervention et postchirurgie <i>Remarque</i> : Les auteurs insistent sur le caractère non anodin de cette réimplantation qui semble pouvoir être évitée par l'implantation dans une poche sous-cutanée suffisamment profonde près d'un muscle plan
Shaul 2002 (19)	AVERY	0	<u>Complications postopératoires non spécifiques</u> : - atelectasie (n=2), dont une compliquée d'une pneumonie traitée par antibiothérapie ; - pneumothorax (n=1) – résolution spontanée - bradycardie postopératoire (n=1)	1 stimulateur défectueux à l'implantation (électrode endommagée) ayant nécessité une réimplantation
CEDIT 1999 (non publié)	- ATROSTIM JUKKA - DOBELLE MARK	3 décès : - 1 décès postopératoire dû au débranchement de la ventilation mécanique par le patient alors que le stimulateur n'était pas activé - 2 non liés à la stimulation phrénique (1 hémorragie digestive à 6 mois, 1 pneumopathie grippale/méningite à 1 an)	<u>Complication postopératoire non spécifique</u> : 1 pneumothorax récidivant	1 panne du récepteur ou de l'électrode gauche (stimulation prédominante du côté droit – patiente non revue)
Garrido-Garcia 1998 (20)	AVERY	5 : - 3 non liées à la stimulation diaphragmatique	<u>Complications liées à l'acte</u>	- 4 réimplantations postinfection autour du câble ou des électrodes (2 infections

	Type stimulateur	Décès	Complications	Réimplantations
	ATROSTIM	(2 lors de l'hospitalisation, 1 à long terme) - 1 dû à un défaut de surveillance à domicile -1 patiente réimplantée ayant eu un accident de ventilation avec séquelles neurologiques avant le conditionnement	<u>chirurgical</u> : - Infections : 4 (3 AVERY, 1 ATROSTIM) ayant nécessité une réimplantation - 1 écrasement du nerf phrénique	postopératoires, 2 infections à long terme) - 6 réinterventions dues à une panne : fractures d'antenne : 4 (AVERY) rupture d'électrode : 1 (AVERY) panne de récepteur : 1 (ATROSTIM)
Weese-Mayer 1996 (21)	ATROSTIM	3 (non liés à la stimulation phrénique)	<u>Complications liées à l'acte chirurgical</u> : - 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	- 8 récepteurs remplacés sur 6 patients d'une série de 64 patients implantés dans 14 centres. Après explantation, 1 était réellement défectueux ; - 4 électrodes remplacées chez 4 patients (aucune altération identifiable sur l'électrode explantée) <i>Remarque : Les remplacements (récepteur et électrodes) sont plus fréquents chez les enfants actifs ayant un syndrome d'Ondine (par rapport à la population adulte et par rapport aux enfants tétraplégiques)</i>
Fodstad 1989 (14)	AVERY	7 (non liés à la stimulation phrénique) La stimulation n'a pas pu être commencée pour 3 d'entre eux.	<u>Complication inhérente à la stimulation</u> (bénigne) : contractions du bras homolatéral (n=7)	30 réinterventions concernant 14 patients - 22 changements de récepteurs/63 implantés (délai moyen : 3 ans) - 1 rupture d'électrode - 2 fibroses périmébrales dues à l'électrode bipolaire - 5 érosions cutanées infectées dues à l'implant
Hunt 1988 (24)	AVERY	7 non liés à la stimulation : - 1 cas de méningite - les autres décès étant dus à l'évolution de l'hypoventilation alvéolaire 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).	<u>Complications liées à l'acte chirurgical</u> : - Infections : n=4 - Écrasement du nerf phrénique (n=2) liés à l'encerclement par une électrode bipolaire.	26 pannes au cours des 96 patients-années d'utilisation : - 15 pannes du récepteur interne : en moyenne après 62,6 mois - 6 ruptures d'électrode ayant nécessité une thoracotomie entre 1 et 34 mois après la primo-implantation. ¾ infections ont nécessité une réimplantation 1 mois à 4 ans après primo-implantation La réimplantation a permis de rétablir une stimulation normale pour les 2 cas d'écrasement du nerf phrénique.
Vanderlinden 1988 (25)	AVERY	10 : - non liés à la stimulation phrénique (7) - mort subite probablement due à une stimulation inadaptée (3)	<u>Complications liées à l'acte chirurgical</u> : 3 infections	- les 3 infections ont nécessité l'explantation - 10 pannes du récepteur (concernant 5 patients) : durée de vie = 4 ans [2-9] Une panne a entraîné un cœur pulmonaire (retour à la normale après changement du récepteur).

I.3. Évaluation du bénéfice clinique de la stimulation phrénique intradiaphragmatique

La stimulation phrénique intradiaphragmatique concerne un seul type de stimulateur : le stimulateur NEURX RA/4 (SYNAPSE BIOMEDICAL). Une publication rapporte les résultats des 88 premières implantations réalisées aux États-Unis, au Canada et en Islande dans le cadre de la procédure FDA Investigational Device Exemption (IDE). Cette publication concentre en fait 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).

I.3.1. Évaluation du bénéfice clinique de la stimulation phrénique intradiaphragmatique chez les patients atteints de lésion médullaire haute traumatique

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. 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 pour tous les patients avant l'implantation. À 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 préimplantation) et un patient utilisait la stimulation phrénique moins de 4 heures/jour.

À 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 étaient décédés.

Hormis les complications bénignes, 21 capnothorax sont rapportés (complication postopératoire 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).

Tableau 11. Lésions médullaires hautes – Données relatives au stimulateur phrénique intradiaphragmatique NEURX RA/4(38)

Type d'étude	Étude 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	États-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 7 ml/kg pour un homme et 6 ml/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) : - C1 1 - C2 21 - C1/C2 10 - C3 1 - C2/C3 1 - C3/C4 2

	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.																			
Durée de suivi	Durée de suivi : 2,0±1,5 ans [0,5 – 8,0]																			
Résultats	▪ À 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 24 heures/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). ▪ À 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. Compléments d'information apportés par l'analyse des 37 premiers patients de cette série : Les résultats sur les 37 premiers patients de cette étude permettent de préciser les modalités d'utilisation du système : 19/37 (51 %) l'utilisent 24 heures/24, 6/37 (16 %) l'utilisent entre 12 et 24 heures/j. 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.																			
Événements indésirables	- capnothorax (lié au passage dans la cavité thoracique du CO₂ utilisé pour la coelioscopie) : n= 21 Compléments apportés par le rapport d'étude fourni par l'industriel - pannes/rupture du stimulateur :<table><tr><td>ruptures de câble externe</td><td>10 ruptures (7 patients)</td><td rowspan="2">résolues sans réintervention mise sous respirateur des 3 patients concernés jusqu'à reconnexion dans le boîtier</td></tr><tr><td>ruptures d'anode</td><td>3 patients</td></tr></table> - pannes du boîtier 2 patients 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 :<table><tr><td>inhalations répétées sous stimulation</td><td>3 patients</td><td rowspan="2">résolutives sous rééducation orthophonique transitoire, résolution spontanée</td></tr><tr><td>augmentation du volume des sécrétions respiratoires</td><td>3 patients</td></tr><tr><td>diminution volume courant/désaturation</td><td>2 patients</td><td>transitoire pendant la phase de conditionnement</td></tr></table> Autres complications non spécifiques des patients sous stimulation diaphragmatique : <table><tr><td>Infection de l'appareil urinaire</td><td>10 concernant 6 patients</td></tr><tr><td>Pneumonie</td><td>6 concernant 3 patients</td></tr><tr><td>Infection respiratoire haute</td><td>8 concernant 3 patients</td></tr></table>	ruptures de câble externe	10 ruptures (7 patients)	résolues sans réintervention mise sous respirateur des 3 patients concernés jusqu'à reconnexion dans le boîtier	ruptures d'anode	3 patients	inhalations répétées sous stimulation	3 patients	résolutives sous rééducation orthophonique transitoire, résolution spontanée	augmentation du volume des sécrétions respiratoires	3 patients	diminution volume courant/désaturation	2 patients	transitoire pendant la phase de conditionnement	Infection de l'appareil urinaire	10 concernant 6 patients	Pneumonie	6 concernant 3 patients	Infection respiratoire haute	8 concernant 3 patients
ruptures de câble externe	10 ruptures (7 patients)	résolues sans réintervention mise sous respirateur des 3 patients concernés jusqu'à reconnexion dans le boîtier																		
ruptures d'anode	3 patients																			
inhalations répétées sous stimulation	3 patients	résolutives sous rééducation orthophonique transitoire, résolution spontanée																		
augmentation du volume des sécrétions respiratoires	3 patients																			
diminution volume courant/désaturation	2 patients	transitoire pendant la phase de conditionnement																		
Infection de l'appareil urinaire	10 concernant 6 patients																			
Pneumonie	6 concernant 3 patients																			
Infection respiratoire haute	8 concernant 3 patients																			

I.3.2. Évaluation du bénéfice clinique de la stimulation phrénique intradiaphragmatique chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique

Onders *et al.* (2008) rapportent les résultats préliminaires de 3 études portant sur les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) :

- étude 1 : une étude de faisabilité sur 16 patients implantés entre mars 2005 et mars 2007 ;
- étude 2 : une étude compassionnelle sur 2 patients ne répondant pas aux critères d'inclusion (capacité vitale forcée CVF <50 % CVF théorique) ;

- étude 3 : une étude pour laquelle les résultats des 20 premiers patients sur les 100 envisagés sont rapportés.

Tableau 12. Sclérose latérale amyotrophique – Données relatives au stimulateur phrénique intradiaphragmatique NEURX RA/4 (38)

Type d'étude	3 études chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA)		
Cadre et lieu de l'étude	États-Unis (Cleveland, Atlanta, Houston), Canada (Vancouver), Islande (Reykjavik)		
Critère de jugement	Succès si capacité vitale forcée (CVF) > 50 % CVF théorique à l'inclusion et > 45 % à l'implantation		
Caractéristiques des patients :	Étude 1 (faisabilité) N=16 mars 2005 – mars 2007 - date d'implantation : - Age : - CVF préimplant : - Antériorité diagnostic SLA : Moyenne =23 mois	Étude 2 (compassionnelle) N=2 NR NR 20 % et 30 %	Étude 3 (en cours) N=20 (N prévu=100) mars – septembre 2007 55±9 ans 60±12 % 22±20 mois
Durée de suivi	Hormis l'étude compassionnelle, les patients étaient suivis toutes les 4 à 12 semaines pendant la première année qui suivait la stimulation : le bilan comprenait - évaluation de la qualité de vie (questionnaire SF-36) - évaluation fonctionnelle utilisant le score ALSFR-R (<i>revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale</i>) - évaluation de la conduction phrénique - mesure de l'épaisseur diaphragmatique (ultrasons) - évaluation de la fonction pulmonaire (gaz du sang, spirométrie, électromyographie)		
Résultats	Étude 1 Succès d'implantation pour tous les patients À l'issue du conditionnement, la diminution moyenne de la CVF (2,4 %/mois) serait ralentie de 0,9 %, ce qui conduirait à retarder la mise sous ventilation mécanique de 24 mois.	Étude 2 Résultats non rapportés	Étude 3 (en cours) Succès d'implantation pour tous les patients Résultats cliniques non rapportés
Événements indésirables	- capnothorax (lié au passage dans la cavité thoracique du CO ₂ utilisé pour la coelioscopie) : n= 5 - 1 infection cutanée au point de sortie d'électrode (enrayée par traitement antibiotique) Aucune infection du site opératoire, malgré gastrotomie simultanée pour 10/38 patients.		

Au total, chez les patients atteints de lésion médullaire haute traumatique, Onders *et al.* dans une publication de 2008 rapportent la faisabilité du sevrage de la ventilation mécanique externe pour les patients traités par stimulation phrénique intradiaphragmatique. Les résultats des 50 premiers patients implantés entre 2000 et 2007 démontrent l'efficacité clinique du stimulateur intradiaphragmatique : le succès (volume courant supérieur à celui sous ventilation mécanique externe) est total pour 48 patients (96 %) qui utilisent la stimulation au moins 4 heures consécutives par jour (24 l'utilisant en permanence). À la date de point (recul clinique entre 6 mois et 8 ans), tous les patients vivants et initialement répondeurs utilisent la stimulation phrénique (44/45 survivants). 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 morbidité n'est cependant décrit.

En termes de sécurité, aucune complication majeure n'est rapportée. 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.

Cette publication rapporte également les premiers résultats de ce mode de stimulation chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique. Les résultats préliminaires correspondant à 1 des 3 études décrites (étude de faisabilité sur 16 patients) décrivent un ralentissement de la diminution de la capacité vitale forcée qui permettrait de retarder la nécessité de recourir à la ventilation mécanique externe chez ces patients. Une étude pivot est en cours pour cette indication (étude observationnelle). L'implantation a été réussie pour les 20 premiers patients. Les résultats cliniques ne sont pas disponibles.

I.4. Conditions d'implantation

I.4.1. Sélection des patients

Quel que soit le mode de stimulation, une évaluation spécifique préimplantation doit être réalisée pour confirmer la fonctionnalité des nerfs phréniques et la contractilité diaphragmatique. Le principe est de stimuler le phrénique qui est le seul nerf permettant la contraction du diaphragme et de recueillir la réponse diaphragmatique par électromyographie (EMG) de surface et enregistrement des signaux de pression œsophagiens. Pour l'étude des propriétés mécaniques du diaphragme une stimulation bilatérale est nécessaire.

Les études retenues décrivent succinctement le bilan effectué pour confirmer l'éligibilité du patient à la stimulation phrénique :

Tableau 13. Bilan préimplantation

Publication	Bilan préimplantation décrit
Ali 2007 (17)	Vérification de l'intégrité du nerf phrénique par stimulation transcutanée au niveau cervical et enregistrement de la réponse diaphragmatique par radiographie dynamique
Fodstad 1989 (14)	Stimulation transcutanée des nerfs phréniques sous fluoroscopie +/- mesure de la vitesse de conduction
Garrido-Garcia 1998 (20)	- Vérification de l'intégrité du nerf phrénique par mesure de la vitesse de conduction selon la méthode de Newson-Davies et Shaw (stimulation transcutanée du nerf phrénique au niveau cervical) Vitesse de conduction attendue : 4-12m/s Vitesse moyenne : droit= 6,46ms[4-11]/gauche=6,56 ms [4-10] - Évaluation de réponse diaphragmatique par radiographie dynamique ou échographie et mesure des potentiels d'action (valeur attendue : 80-1500mV) Potentiel d'action : droit = 524mV[58-1000]/gauche= 552 mV [200-770] - Bilan pulmonaire clinique, radiologique et fonctionnel (PaO₂ et PaCO₂ devant être normales sous ventilation mécanique)
Hirschfeld 2008 (27)	Évaluation de la fonctionnalité du nerf phrénique et du diaphragme par neurophysiologie, radiographie dynamique/échographie
Hunt 1988 (24)	Stimulation phrénique percutanée bilatérale pour vérifier l'intégrité des nerfs phrénique et du diaphragme Mesure de la vitesse de conduction phrénique et des potentiels d'action diaphragmatiques

Les différentes méthodes d'exploration de la fonction diaphragmatique et phrénique ont été décrites par Vérin (39) :

- électromyographie : à l'aide de sonde (enregistrement de l'activité de l'ensemble des muscles de la cage thoracique) ou d'électrodes (enregistrement de l'activité spécifique du diaphragme) ;
- stimulation phrénique électrique au niveau du cou : la stimulation électrique provoque une contraction isolée du diaphragme. Cette méthode permet un diagnostic d'anomalie de la transmission neuromusculaire au niveau du diaphragme. Cette technique a des limites liées à l'anatomie du nerf (la localisation au cou est difficile, le nerf est souvent incomplètement formé, des variantes anatomiques existent) et au fait qu'elle n'atteint pas le nerf phrénique accessoire (qui rejoint le tronc du nerf phrénique au niveau du thorax) ;
- stimulation magnétique cervicale focale du nerf phrénique : plus facile techniquement, elle produit une contraction diaphragmatique plus physiologique que la stimulation électrique

bilatérale. Elle est cependant moins spécifique que la stimulation électrique au cou car elle entraîne la contraction de nombreux autres muscles de la cage thoracique ;

- stimulation magnétique transcrânienne : elle permet d'activer de façon simple et indolore la voie corticospinale vers le diaphragme pour définir, au vu de la réponse diaphragmatique, la nature centrale ou périphérique de l'anomalie diaphragmatique.

Ces examens sont de disponibilité limitée. Leur interprétation reste imparfaite. Dans une étude sur une petite cohorte de 7 patients visant à définir les critères d'éligibilité des patients à la stimulation phrénique, Similowski *et al.* (1996) (30) rapportent l'impact des tests pratiqués sur la décision thérapeutique.

Tableau 14. Similowski 1996 (30)

Type d'étude	N	Étiologie de l'hypoventilation	Tests pratiqués	Résultats
Cohorte prospective sur l'ensemble des patients hospitalisés en vue d'une implantation d'un stimulateur phrénique Objectif : définition des critères d'éligibilité	7	- lésion spinale haute (n=5)	- Électromyographie bilatérale du diaphragme (électrodes de surface) : n=7	- pour 3 patients, l'implantation a été différée compte tenu de l'absence d'interruption de la conduction cortico-diaphragmatique (ces patients ont récupéré ultérieurement une ventilation spontanée)
		- hypoventilation centrale postchirurgicale (n=1)	- Mesure de la pression transdiaphragmatique : n=4	
		- hypoventilation centrale congénitale (n=1)	- Mesure du déplacement de la cage thoracique et de l'abdomen : n=1	- pour 2 patients, l'implantation a été refusée au vu d'une dysfonction périphérique irréversible du nerf phrénique
			- Stimulation électrique des nerfs phréniques : n=7	
			- Stimulation magnétique cervicale et corticale permettant de déterminer l'origine de la dysfonction diaphragmatique (centrale ou périphérique) : n=7	- 2 patients ont été implantés compte tenu de la totale interruption de la conduction cortico-diaphragmatique et de l'intégrité de la conduction périphérique

La décision chirurgicale nécessite une évaluation préalable de la fonction du nerf phrénique, de l'état du diaphragme et de l'état des voies de conduction centrale. Le succès de la stimulation phrénique impose une conduction normale du nerf phrénique (respect des corps cellulaires des motoneurons phréniques). Par ailleurs, la possibilité future de reprise d'une autonomie respiratoire contre-indique l'implantation d'un stimulateur.

Les études disponibles ne permettent pas de définir les tests préimplantation nécessaires.

Les tests préimplantation sont décrits par Similowski et Derenne (5) dans une revue non systématique :

- chez les patients qui gardent une ventilation spontanée, des explorations fonctionnelles incluant une évaluation de la réponse à l'exercice et à l'hypercapnie sont indispensables ;
- tous les patients doivent subir une stimulation phrénique avec un enregistrement de la réponse diaphragmatique électromyographique ou mécanique ;
- l'étude de la réponse du diaphragme à la stimulation magnétique transcrânienne, atraumatique, apporte des informations irremplaçables sur l'état de la voie de conduction centrale. Une abolition des réponses diaphragmatiques suite à une stimulation transcrânienne témoigne d'une interruption totale des voies de transmission, tandis que la persistance d'une réponse ménage la possibilité d'une reprise d'une autonomie respiratoire et contre-indique le geste.

S'il persiste un doute sur la fonctionnalité du nerf, les pressions transdiaphragmatiques (enregistrement différentiel des pressions entre œsophage et estomac) sont évaluées. Il n'y a pas de norme de pression transdiaphragmatique : les résultats sont à interpréter en fonction de la clinique (15).

L'intégrité du diaphragme peut également être testée par radiologie dynamique (évaluation de la course verticale du diaphragme en réponse à une stimulation phrénique : une course de 5 cm ou plus garantit en général que la stimulation électrophrénique sera efficace (40)). Les parois diaphragmatiques doivent être normales dans leur morphologie et leur fonction (2).

I.4.2. Voie d'abord

- Pour le stimulateur intrathoracique, différentes voies d'abord sont décrites dans les études.

La voie cervicale évitant la thoracotomie a été initialement utilisée dans les séries les plus anciennes (14,25). Elle a été abandonnée au profit de la voie thoracique en raison de plusieurs arguments anatomiques et électrophysiologiques : i) le nerf phrénique n'est pas systématiquement complètement constitué au niveau du cou ; ii) l'implantation cervicale comporterait un risque non négligeable de dommages aux électrodes ou aux nerfs lors de mouvements de rotation de la tête (5).

Différentes techniques d'implantation thoracique ont été successivement développées pour diminuer la lourdeur de l'intervention :

- abord thoracique antérieur : incision dans le 2nd ou 3^e espace intercostal ;
- abord thoracique transaxillaire (3^e espace intercostal) ;
- thoracoscopie.

Une étude regroupe des implantations réalisées par thoracotomie mini-invasive (n=4) et par thoracoscopie (n=2) (17) : les auteurs rapportent une durée d'intervention plus longue pour les 2 implantations réalisées par thoracoscopie en raison de la courbe d'apprentissage ; aucune différence notable en termes d'analgésie postopératoire entre ces 2 voies d'abord n'est mise en évidence.

La courbe d'apprentissage pour l'implantation par thoracoscopie est soulignée dans une autre étude (19).

Aucun échec d'implantation n'est rapporté, quelle que soit la voie d'implantation. Des explantations suivies d'une réimplantation sont décrites dans la littérature, qu'il s'agisse du récepteur et/ou d'électrodes (Tableau 10 page 41).

L'interrogation systématique des bases de données n'a pas permis d'identifier de données rapportant des complications spécifiques aux patients tétraplégiques en fonction de la voie d'abord.

Tableau 15. Voie d'abord chirurgical – stimulation intrathoracique

Étude	Dispositifs utilisés	Voie d'abord	N	Âge
Implantation cervicale				
Vanderlinden (25)	1988 AVERY bipolaires/monopolaires	électrodes Implantation cervicale Implantation bilatérale simultanée, sauf pour 2 patients	24	NR [12 mois-81 ans]
<u>Implantation bilatérale :</u>				

Étude	Dispositifs utilisés	Voie d'abord	N	Âge
		- tétraplégie traumatique (n=8) - apnée neurogène (n=5) - apnée néonatale (n=1)		
		<u>Implantation unilatérale :</u> - hypoventilation. alvéolaire centrale (n=5) - autres (n=5)		
Fodstad 1989 (14)	AVERY (électrodes bipolaires et monopolaires)	Implantation cervicale Implantation bilatérale (n= 28)/unilatérale (n=7)	35	25 ans [2-69]
Implantation thoracique				
Elefteriades (18)	2002 AVERY	Thoracotomie antérieure (technique décrite par Glenn) : incision dans le 2 nd ou 3 ^e espace intercostal Implantation en 2 temps opératoires (1 récepteur par côté) à 2 semaines d'intervalle	12	21 ans [7-59]
Hunt 1988 (24)	AVERY : - électrodes bipolaires avant 1981 - électrodes monopolaires à partir de 1981 (évitent d'encercler le nerf phrénique)	Thoracotomie antérolatérale	34	2,8 ans [0,2-14,5]
Garrido-Garcia 1998 (20)	- AVERY (électrodes monopolaires) : implantation bilatérale, sauf 1 patient - ATROSTIM (3 avec transmetteur Pekka, 11 avec transmetteur Jukka) – électrodes multipolaires séquentielles	Implantation thoracique (technique décrite par Glenn thoracotomie antérieure) Réimplantations au niveau cervical	22	12±11,5 ans [1-48]
Ali 2007 (17)	AVERY ATROSTIM	- Thoracotomie transaxillaire (3^e espace intercostal) - Électrodes insérées par 2 incisions de 1,5 cm dans la plèvre médiastinale (n=4) - Thoracotomie antérieure (n=1) - Thoracoscopie (n=2) Rq : 1 patient a une thoracoscopie du côté gauche et une thoracotomie du côté droit.	6	4 ans [1,5 – 8 ans]
Shaul 2002 (19)	AVERY (électrode monopolaire I-110A) Implantation bilatérale	Thoracoscopie (bilatérale)	9	- [5-15 ans]
Weese-Mayer (21)	1996 ATROTECH	Données des 14 centres ayant répondu au questionnaire : <u>Position des électrodes :</u> - thorax : n=60 (32 enfants/27 adultes) - cou : n=4 (2 enfants/2 adultes) Implantation bilatérale (n=63/64) dans le même temps opératoire (n=47) (sauf dans 2 centres – 16 patients) – nb interventions NR pour 1 patient <u>Composants implantés :</u> 135 récepteurs implantés (75E/60 A) 516 électrodes implantées (280E/236A), soit 129 quadripolaires (70E/59A) <u>Mode de stimulation utilisé :</u> - bilatéral : n=60 (32 enfants/27 adultes) - unilatéral : n=4 (2 enfants/2 adultes) Les patients utilisant <i>in fine</i> la stimulation unilatérale malgré l'implantation bilatérale sont des patients pour lesquels le nerf phrénique a été lésé soit du fait du traumatisme initial, soit pendant l'intervention.	64	20,2±14,9 médiane= 1,4 [1,0-62,1]

- Le stimulateur phrénique intradiaphragmatique (NEURX RA/4, Synapse Biomedical) est implanté par coelioscopie. Deux électrodes sont placées sur chaque hémidiaphragme, leur position optimale étant déterminée en peropératoire par une cartographie chirurgicale. Une implantation par voie endoscopique transgastrique a fait l'objet d'études précliniques (41).

I.4.3. Nombre d'interventions

L'implantation est bilatérale, le plus souvent dans le même temps opératoire, plus rarement 2 interventions ont été pratiquées à des temps différents.

I.4.4. Environnement médicochirurgical

L'étude multicentrique rétrospective de Weese-Mayer 1996 (21) recense les différentes spécialités médicales impliquées dans la prise en charge des patients dans les différents centres planteurs :

Dans cette étude portant sur 14 centres, 17 spécialistes étaient impliqués dans la sélection des patients :

- pneumologue (n=5) ;
- médecin de médecine physique et réadaptation (n=5) ;
- anesthésiste (n=4) ;
- chirurgien (n=3).

Dans 6 centres représentant 53 % des implantations (la plupart en intrathoracique, quelques-unes au niveau cervical), l'implantation a été réalisée par un chirurgien cardiothoracique ; dont 2 assistés par un neurochirurgien. Dans 4 centres représentant 17 % des implantations, l'implantation a été réalisée par un neurochirurgien.

En dehors de ce bilan, la composition de l'équipe prenant en charge les patients et les rôles respectifs de chaque intervenant ne sont pas décrits dans la littérature.

I.4.5. Reconditionnement du diaphragme

Plusieurs mois peuvent s'écouler entre le début de l'insuffisance respiratoire et la mise en place des électrodes de stimulation. Le diaphragme non stimulé est susceptible de s'atrophier et il est recommandé de l'entraîner progressivement à la stimulation. Cette période d'instauration progressive du traitement constitue le conditionnement.

Le stimulus est réglé au minimum nécessaire pour obtenir un volume courant permettant une ventilation efficace. Cette période est une période d'observation et d'adaptation progressive. En effet la conversion des fibres de type 2 en type 1 est lente et demande une période d'adaptation variable (42).

Les modalités de mise en œuvre du conditionnement ne sont pas systématiquement décrites dans les études. Les informations disponibles sont décrites dans le tableau suivant. La durée de conditionnement apparaît extrêmement variable (2 semaines à 18 mois). La plupart des équipes débutent la stimulation par une courte séquence de quelques minutes instaurée toutes les heures, avec des périodes de sevrage de la ventilation mécanique de plus en plus longues.

Tableau 16. Période de conditionnement (instauration progressive du traitement)

Étude	Étiologie hypoventilation	Délai implantation	Délai activation après implantation	Ajustement de réglages	Durée du conditionnement
Ali 2007 (17)	Syndrome d'Ondine	4 ans [1,5 – 8 ans]	activation 1 semaine après implantation	NR	NR
Elefteriades 2002 (18)	- Tétraplégie traumatique C1-C2 (n=9) - Autres : méningite, atteinte du tronc cérébral	12,7 mois [3-32]	2 semaines après l'implantation bilatérale (implantation de chaque côté en 2 temps opératoires)	<u>Programmation initiale</u> : Fréquence 11Hz (intervalle 90ms) pendant 15 min/h Augmentation de la durée toutes les 2 semaines associées à une diminution de la fréquence (7,7 Hz – intervalle 130ms) Réglage utilisant la radiographie dynamique pour déterminer l'amplitude diaphragmatique maximale (réglage sous-maximal)	5,9 mois [3-16]
Fodstad 1989 (14)	- Lésion spinale haute C1-C5 (n=20) - Tumeur intracrânienne/lésion du tronc cérébral (n=8) - Hypoventilation alvéolaire centrale (n=7)	37 mois [2-24]	10 jours après implantation	Séquences initiales de 3 minutes/heure	de 2 semaines à 2 mois
Garrido-Garcia 1998 (20)	- Tétraplégie : n=13 - Lésions intracrâniennes postchirurgicales (n=5) - Hypov. alv. centrale (N=4)	NR	2 semaines après implantation	<u>Programmation initiale</u> : 10 minutes toutes les heures. Fréquence respiratoire : 15/minute Intervalle entre les ondes : 90ms (Avery) ou 160ms (ATROSTIM) Temps inspiratoire : 0,5-1,5s. Augmentation hebdomadaire de la durée de stimulation d'abord le jour, puis la nuit lorsque le patient supporte une stimulation de 12h.	3-4 mois
Hunt 1988 (24)	- hypoventilation alvéolaire centrale (n=26) - Myéloméningocèle (n=3) - Tétraplégie (n=5)	NR	10 jours après implantation	NR	NR
Shaul 2002 (19)	- Syndrome d'Ondine (n=1) - Lésion spinale haute (n=1)	NR	3 semaines après implantation	Réhospitalisation pendant 3 jours Stimulation 1 à 2 heures/jour à la sortie de l'hôpital puis augmentation progressive d'1 heure par semaine pour atteindre l'objectif thérapeutique (12 à 14 h/j)	NR
Vanderlinde n 1988 (25)	<u>Implantation bilatérale</u> : - tétraplégie traumatique (n=8) - apnée neurogène (n=5) - apnée néonatale (n=1) <u>Implantation unilatérale</u> : - hypoventilation alvéolaire centrale (n=5) - autres (n=5)	NR	10 jours après implantation	Stimulation 5 min/h Augmentation de 5 min tous les 5 -7 jours :	6-8 semaines

I.5. Environnement technique nécessaire à long terme

I.5.1. Trachéotomie

Chez les individus ayant une stimulation périphérique de la respiration, tels que les personnes utilisant un stimulateur phrénique, les muscles abducteurs laryngés et les dilatateurs du pharynx ne sont pas toniques. Chez les patients les plus jeunes, les cordes vocales sont en début d'inspiration en position médiane. À cause de la dépression entraînée par la stimulation phrénique surtout si elle est bilatérale, et des dimensions modestes du pharynx, les cordes vocales ont tendance à collapser et l'obstruction résultante peut être fatale (43). De plus, ces patients ont habituellement un manque de coordination entre le diaphragme, les muscles respiratoires supérieurs et les muscles respiratoires accessoires, ce qui renforce les risques d'obstruction haute (44).

L'enquête rétrospective réalisée par Weese-Mayer (21) sur 22 centres planteurs ne permet pas de savoir si la trachéotomie est systématiquement maintenue au long cours pour les patients totalement indépendants d'une ventilation mécanique externe.

Une étude (n=22) (20) rapporte le maintien permanent systématique de la trachéotomie. Dans 3 études (14,19,24), les auteurs rapportent la suppression de la trachéotomie pour quelques patients, respectivement 4/15, 1/7, 3/9.

Tableau 17. Suivi du maintien de la trachéotomie

Fodstad 1989 (14)	Trachéotomie supprimée pour 4 patients (sur les 15 totalement indépendants de la ventilation mécanique) 10 patients utilisent une valve trachéale pour parler Diminution des aspirations trachéales (fréquences non renseignées)
Garrido-Garcia 1998 (20)	Trachéotomie permanente
Hunt 1988 (24)	Trachéotomie systématique compte tenu du risque d'obstruction laryngée due à l'augmentation des résistances inspiratoires 15 patients/23 survivants nécessitent une PPC la nuit (utilisation de la trachéotomie) Pour les 7 qui ont une ventilation normale en période d'éveil, la trachéotomie n'a été enlevée après l'âge de 5 ans pour 1 patient
Shaul 2002 (19)	Trachéotomie supprimée pour 3/9 patients
Weese-Mayer 1996 (21)	Trachéotomie systématique (au moins à un moment donné) Maintien non renseigné

La trachéotomie semble le plus souvent maintenue à long terme, sa suppression n'étant que ponctuellement rapportée dans les études.

I.5.2. Environnement technique au domicile du patient et suivi

Aucune étude ne décrit l'environnement technique mis en place au domicile du patient (monitorage respiratoire, maintien à domicile d'une assistance ventilatoire mécanique pour les patients totalement indépendants...).

II. ANALYSE DES DONNEES ECONOMIQUES

II.1. Contexte

La mise en œuvre d'une évaluation médicoéconomique repose sur la comparaison des ressources mobilisées avec les résultats en termes de santé, voire de bien-être. L'évaluation de la stratégie « stimulation phrénique » par rapport à la stratégie « ventilation mécanique » est freinée par l'absence de données d'efficacité comparatives qui s'explique essentiellement par la taille de la population cible et par l'inadaptation des questionnaires d'évaluation de la qualité de vie à ces patients¹. La qualité de la vie, en particulier, est un critère de résultat d'efficacité légitime dans une évaluation économique. Elle permet d'inclure des critères subjectifs sur le plan physique, social, affectif, etc.

Dans ce contexte orphelin, les méthodes d'évaluation économique apparaissent par conséquent difficilement applicables².

II.2. Analyse du calcul économique inclus dans l'argumentaire de l'industriel

Dans la demande de prise en charge du dispositif de stimulation phrénique intradiaphragmatique « NEURX RA/4 » par l'assurance maladie, l'industriel revendique une amélioration du service attendu, par rapport à la stratégie « ventilation mécanique », fondée sur des critères de diminution du handicap et de la dépendance, de diminution de la morbidité et de diminution des coûts. Concernant la diminution des ressources mobilisées, l'industriel suggère que NEURX RA/4 est à l'origine de trois sources d'économies en termes de matériel et de maintenance, de soins à domicile et de séjours hospitaliers.

L'évaluation des ressources épargnées, que propose l'industriel, contient d'importantes limites méthodologiques qui freinent la portée de ses conclusions, à savoir :

- le caractère approximatif de certaines données de coût, et l'absence de référence systématique aux sources utilisées³ ;

¹ Comme cela a été indiqué précédemment il n'est pas pertinent de soumettre à des patients tétraplégiques un questionnaire tel que le SF-36, puisqu'ils ne sont pas en mesure de réaliser la plupart des activités sur lesquelles portent les questions.

² La difficulté d'évaluer les interventions visant des populations très réduites est également soulevée par le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, organisme britannique d'évaluation des politiques de santé pour le NHS), dans le guide méthodologique sur « Social value judgement : principle for the development of NICE guidance ».

Le NICE considère en effet que les traitements visant des maladies rares, connus sous le nom de « médicament orphelin », doivent être évalués de la même façon que les autres, à condition qu'il ne s'agisse pas de « médicaments ultra-orphelins ». Ce terme est utilisé par le NICE pour désigner les interventions visant les pathologies rares dont l'incidence est inférieure à 1 sur 50 000 personnes. Les méthodes d'évaluation du NICE ne s'appliquent pas alors à cette catégorie de traitement.

Les dispositifs de stimulation phrénique pourraient rentrer dans cette catégorie, comme l'indiquent les données épidémiologiques sur l'incidence des lésions médullaires hautes et le nombre de patients susceptibles de bénéficier de ce dispositif.

³ Par exemple au sujet de la diminution du coût des soins (forfaits de prise en charge à domicile) et de la diminution du coût des séjours hospitaliers (nombre d'épisodes de pneumopathies évitables).

- la confusion concernant les soins inclus dans les forfaits hebdomadaires inscrits à la Liste des produits et prestations remboursables, comprenant la location du matériel et sa maintenance, et non les soins paramédicaux à domicile⁴ ;
- la non-prise en compte des coûts induits par l'équipement d'un appareil de ventilation mécanique d'appoint, pour les patients bénéficiant d'un stimulateur phrénique⁵ ;
- la non-prise en compte d'autres éléments de coûts, qu'ils soient en faveur (impact sur les soins quotidiens à domicile) ou en défaveur (bilan préimplantation) de l'hypothèse d'une diminution des ressources consommées grâce à la stratégie « stimulateur phrénique ».

D'après l'industriel, l'écart de coût initial entre les deux stratégies (coût des dispositifs et de leur implantation) pourrait se réduire progressivement sur 10 ans grâce à une diminution des coûts d'hospitalisation et d'une diminution des coûts de prise en charge à domicile. Toutefois l'efficacité du dispositif sur la durée des séjours hospitaliers posttraumatiques, les comorbidités ou complications associées et l'impact sur les modalités de prise en charge à domicile pour les soins quotidiens restent à démontrer. Dans l'attente d'une validation de ces hypothèses, la valorisation de leurs impacts sur les ressources consommées ne peut donc pas être prise en considération.

Dans l'attente d'une validation ultérieure de ces données, qui conditionne la mise en œuvre d'une véritable évaluation économique permettant de mesurer le rapport coût/efficacité de ce dispositif, une revue de la littérature a été effectuée.

II.3. Analyse de la littérature économique

Aucune étude disponible ne compare les ressources mobilisées au regard des résultats en termes de santé et/ou de bien-être, pour la stratégie « stimulateur phrénique » par rapport à la stratégie « ventilation mécanique ».

Au total, six études comparent les coûts des différentes stratégies : i) deux essais comparatifs non randomisés réalisés par Hirschfeld (27) et Esclarin (28) ; ii) une revue de la littérature proposée par Kinnear (45) ; iii) trois études observationnelles, voire cas cliniques, présentées par Okuma (46), Harlid (47) et Bötzel (48).

Toutefois si ces études fournissent des informations sur les ressources consommées par ces deux stratégies, leurs auteurs n'indiquent pas quelle méthode de recueil des données de coût ils ont utilisée, ce qui ne rend pas possible leur inclusion dans une revue de la littérature.

Étant donné l'absence de recours à des méthodes d'évaluation validées, les tailles réduites des échantillons de patients et l'ancienneté de certaines d'entre elles, leurs conclusions ne peuvent pas être utilisées aux fins d'une évaluation. Par ailleurs, ces études ayant été menées dans d'autres pays, les données de coûts ne sont donc pas directement transposables dans le

⁴ En France le financement d'un appareil de ventilation mécanique repose sur des forfaits hebdomadaires, inscrits sur la Liste des produits et prestations. Ceux-ci comprennent la location de l'appareil de ventilation mécanique et la maintenance, ainsi que tout l'équipement technique qui l'accompagne nécessairement. Il n'est donc pas pertinent d'estimer les coûts induits par la stratégie « ventilation mécanique », sur la base de l'achat de l'appareil, et son renouvellement, par patient. De plus il convient de souligner que ces forfaits ne comprennent pas l'ensemble des soins médicaux et paramédicaux nécessaires à la prise en charge à domicile de ces patients, à l'inverse de ce qui semble suggéré dans l'argumentaire de l'industriel.

⁵ Au lieu de 2 appareils de ventilation mécanique pour les patients ne bénéficiant pas de stimulateur phrénique.

contexte français. Les coûts de prise en charge de ces patients varient selon l'organisation et le financement du système de santé, en particulier concernant les soins à domicile.

Cette revue de la littérature ne permet aucune conclusion. Elle nous renseigne uniquement sur les bénéfices de la stimulation phrénique qu'il conviendrait d'évaluer, dès lors que des données comparatives, par rapport à la ventilation mécanique, seront disponibles :

- effet de la stimulation phrénique sur les coûts de matériel, les coûts de prise en charge paramédicale à domicile et les coûts d'hospitalisation ;
- service rendu à la collectivité de la stimulation phrénique, par le biais d'une amélioration de la qualité de vie (réhabilitation sensorielle, amélioration de la mobilité du patient, relation entre le sentiment d'indépendance du patient et son estime de soi, ouverture à davantage de perspectives d'avenir et en facilitant son retour « dans le monde réel »).

II.4. Conclusion et conditions méthodologiques d'une évaluation économique des stimulateurs phréniques

En conclusion, la revue de la littérature, qui a été réalisée dans l'objectif de renseigner de façon plus complète les coûts et les bénéfices du dispositif de stimulation phrénique, a confirmé le manque de données sur le sujet. Celui-ci est imputable, d'une part, à un manque de données cliniques validées sur l'efficacité du dispositif en termes de morbidité et en termes d'impact sur la qualité de vie, et d'autre part, aux limites méthodologiques des évaluations de coûts.

De ce fait, nous ne sommes pas en mesure, à l'heure actuelle, d'estimer l'écart de coûts induits entre la stratégie « ventilation mécanique » et la stratégie « stimulation phrénique ». L'hypothèse d'économies potentiellement réalisables grâce à la stimulation phrénique ne peut donc pas être vérifiée.

Si l'efficacité du dispositif est démontrée en termes de ventilation du patient, son impact sur l'amélioration de la qualité de vie, sur les comorbidités associées, sur la durée d'hospitalisation et sur les modalités de prise en charge à domicile pour les soins quotidiens n'est pas vérifiée.

Or l'évaluation économique repose sur la comparaison des ressources consommées et des résultats en termes de santé et de bien-être, pour chacune des deux stratégies. Dans l'attente de l'obtention de données d'efficacité comparatives supplémentaires, l'évaluation économique de l'amélioration du service rendu du dispositif, par rapport aux appareils de ventilation mécanique, n'est donc pas envisageable.

L'évaluation économique de la stimulation phrénique, comme l'ensemble des dispositifs de compensation du handicap, soulève des interrogations méthodologiques et éthiques. Si la décision de prise en charge de ce dispositif ne peut pas reposer sur la démonstration de gain d'économies éventuelles, d'autres motifs peuvent prévaloir dans un tel contexte orphelin.

Pour évaluer ultérieurement le rapport coût/efficacité de ce dispositif, il serait pertinent de recueillir des données exhaustives sur la consommation des ressources pour les patients implantés, parallèlement à celles qui seront recueillies afin de mesurer plus précisément le retentissement de chacun des modes de stimulation phrénique sur la qualité de vie et la morbidité.

Dans cet objectif, il a semblé utile de définir les conditions de cette évaluation, à partir des discussions menées avec le groupe de travail et sur le fondement de références méthodologiques sur les mesures de la qualité de vie des blessés médullaires.

- Évaluation des coûts induits par la stratégie « stimulateur phrénique » *versus* « ventilation mécanique »

	Coûts induits par la stratégie « ventilation mécanique »	Coûts induits par la stratégie « stimulateurs phrénique »
Coût de matériel et de maintenance	Coût de l'équipement de ventilation mécanique, sur la base de forfait, inscrit à la LPPR, comprenant : - un appareil de ventilation muni d'alarmes et de batteries de secours ; - d'un dispositif de contrôle de l'observance du traitement (compteur horaire ou dispositif de suivi cumulé avec possibilité de télésurveillance) ; - un humidificateur avec réchauffeur (ou nez artificiel) ; - un aspirateur trachéal électrique avec batteries, de la sonde d'aspiration et de la canule ; - d'un matériel de secours : 2^e ventilateur pour les patients dont la prescription est supérieure à 16h/jour ; - un système d'aspiration de secours ; - le surcoût de consommation d'électricité à raison de 3,04 € ; - de visites régulières à domicile pour le suivi et la coordination du traitement tous les un à trois mois ; - la surveillance du matériel tous les 2 à 4 mois ; - la coordination des actions sociales y compris avec la DDASS pour l'inscription, si nécessaire sur la liste des malades à faibles autonomies sur le secteur sensible de l'EDF ; - la réparation ou le remplacement du matériel dans le délai de 12 heures en cas de panne et en l'absence de matériel de secours ; - la fourniture des consommables : – bouteilles d'oxygène médical gazeux ; – tuyau d'administration ; – masque nasobuccal haute concentration – un second tuyau et un second masque nécessaire pour l'utilisation de la bouteille portable ; - livraison des consommables et leur mise à disposition au domicile, information technique correspondante, reprise des consommables à domicile.	Coût initial du dispositif de stimulation phrénique ; Coût de la maintenance ou des réparations éventuelles du dispositif de stimulation phrénique ; Coût du renouvellement du dispositif de stimulation phrénique et des consommables ; Coût de l'équipement d'un appareil de ventilation et de suivi, sur la base du forfait qui sera défini dans la LPPR
Coût d'implantation du dispositif		Coût du bilan préimplantatoire ; Coût de l'implantation du dispositif.
Coûts d'hospitalisation	Coût du séjour hospitalier posttraumatique, déterminé par : - la durée du séjour hospitalier ; - l'unité de séjour (ex. : « Réanimation » ou « Médecine et réadaptation ») Coûts des hospitalisations à la suite de complications	Coût du séjour hospitalier posttraumatique, déterminé par : - la durée du séjour hospitalier ; - l'unité de séjour (ex. « Réanimation » ou « Médecine et réadaptation ») Coûts des hospitalisations à la suite de complications
Coûts de la prise en charge à domicile pour les soins quotidiens, dès la sortie de l'hôpital	Coût de la prise en charge à domicile pour les soins à domicile, déterminé par : - le nombre de professionnels de santé nécessaires ; - le nombre d'heures/jours de présence ; - leur niveau qualification ; - les actes réalisés.	Coût de la prise en charge à domicile pour les soins à domicile, déterminé par : - le nombre de professionnels de santé nécessaires ; - le nombre d'heures/jours de présence ; - leur niveau qualification ; - les actes réalisés.

- Évaluation de l'efficacité de la stratégie « stimulateur phrénique » versus « ventilation mécanique »

Une fois établi le différentiel de coûts induits par l'implantation d'un stimulateur phrénique, par rapport au maintien du patient sous ventilation mécanique, il pourrait ensuite être mis en relation avec le différentiel d'efficacité de ces deux stratégies, en termes de morbidité (nombre d'années de vie gagnées, nombre de complications évitées) et/ou d'amélioration de la qualité de vie.

Des travaux méthodologiques portent sur l'utilisation des outils classiques de mesure de la qualité de vie pour évaluer l'impact de stratégies de compensation du handicap, en particulier pour les patients souffrants de lésions médullaires. Non spécifiques des patients tétraplégiques, les méthodes auxquelles ces auteurs font référence ne sont pas toutes validées dans ce contexte particulier. Elles constituent néanmoins des pistes de réflexion intéressantes.

Ainsi Rowell et Connelly (49) adaptent le *Short Form 36* aux conditions de vie très dégradées des patients victimes de lésions médullaires posttraumatiques, en rendant plus adéquates la terminologie sur la locomotion. Grâce à cet outil intitulé *Spinal Injuries Survey Instrument*, ces auteurs tentent d'explorer plus globalement l'impact de stratégies de santé sur les capacités du patient à évoluer plus librement dans son environnement⁶.

Kemoun (50) évalue l'impact sur la qualité de vie d'une équipe pluridisciplinaire de soutien à domicile pour les personnes handicapées à domicile. Il a recours à un questionnaire construit autour d'une classification internationale du handicap (non renseignée) regroupant près de 300 items associant des questions ouvertes, à choix multiples, des échelles visuelles analogiques ainsi que d'autres outils validés par ailleurs⁷.

Fattal (51) propose une revue de la littérature sur les différents outils de mesure de la qualité de vie et d'évaluation du handicap sur une population de patients souffrant de lésions médullaires, i.e. à la fois des instruments génériques et des instruments spécifiques. Il conclut que l'évaluation du blessé médullaire doit prendre en compte toutes les dimensions du processus de production du handicap et doit intégrer l'idée qu'il n'existe pas d'outils univoques. La SCIM (Spinal Cord Independence Measure), le QIF (Quadraplegia Index of Function) et l'échelle de capacités motrices, notamment, apparaissent particulièrement pertinents pour évaluer l'importance de l'aide technique chez les patients tétraplégiques. Le SF36 reste, selon lui, l'outil le plus adapté pour l'estimation des coûts et leur rapport avec les bénéfices, concernant l'appréciation du niveau fonctionnel global et la qualité de vie, eu égard à sa très large diffusion. Il ajoute qu'il est regrettable que la notion de temps consacré à la tâche soit une dimension sous-évaluée dans la littérature, dans la mesure où c'est l'un des indicateurs les plus pertinents pour le sujet blessé médullaire tétraplégique.

L'étude menée par Lin (52) vise quant à elle à comparer les résultats obtenus au moyen des différentes méthodes de révélation des préférences (arbitrage temporel, pari standard et échelle graduée), afin de déterminer celle qui est la plus pertinente pour évaluer l'utilité des blessés médullaires. Elle conclut ici en faveur de l'échelle graduée.

⁶ Ils tentent ainsi d'évaluer les relations entre les activités que sont en mesure de réaliser ces patients et leur bien-être, en s'appuyant sur le concept de « capacité », tel que le conçoit Amartya Sen, i.e. les différentes combinaisons de fonctionnements qu'il lui est possible de mettre en œuvre, qu'il s'agisse d'états ou d'activités les plus élémentaires (se nourrir convenablement, etc.) au plus complexes (participer à la vie de la collectivité, jouir d'une bonne estime de soi, etc.) (cf. Amartya Sen, *Development as Freedom*, Alfred Knopf Inc. 1999 ; *Disability and justice. Disability and Inclusive Development: sharing, learning and building alliances*. Washington, D. C.: The World Bank, 2004).

⁷ Il inclut l'étude des déficiences et des incapacités (Mesure d'indépendance fonctionnelle), handicaps (Reintegration to Normal Life Index), facteurs environnementaux et qualité de vie (Indice de santé perceptuelle de Nottingham, Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life) et de la personnalité (test de Roschach).

- Évaluation des bénéfices économiques liés à la reprise des activités scolaires et professionnelles

L'analyse économique, qui vient d'être présentée, a été réalisée en réponse au calcul de diminution des coûts proposé par l'industriel pour le dispositif NEURX. Pour cette raison, la discussion porte essentiellement sur les données incluses dans ce dossier de demande d'inscription sur la Liste des produits et prestations, visant des patients ayant subi un traumatisme médullaire au niveau de C2 ou au-dessus, tétraplégiques, et dépendants d'une ventilation artificielle sous trachéotomie. Dans cet argumentaire, l'industriel n'envisage pas, pour ces patients, de retour possible à une activité scolaire ou professionnelle.

Toutefois, la possibilité d'élargir l'indication de la stimulation phrénique à d'autres populations doit être prise en considération dans l'évaluation des bénéfices économiques, en particulier lorsque l'objectif du dispositif est de permettre une reprise de la scolarité et de l'activité professionnelle grâce à la restauration d'une autonomie respiratoire. C'est en effet le cas pour les patients atteints d'une pathologie neurologique entraînant une hypoventilation centrale (en raison d'affections congénitales ou de pathologies acquises).

À l'heure actuelle, comme cela a été évoqué précédemment, l'impact du dispositif sur la reprise des activités scolaires et professionnelles n'est pas prouvé au moyen d'études de bon niveau de preuve.

Dans le cas où cette hypothèse serait vérifiée, il convient de rappeler que plusieurs méthodes existent pour mesurer l'impact économique d'une reprise de l'activité professionnelle grâce à une stratégie de santé du point de vue de la société, comme l'indique le *Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé* (Collège des économistes de la santé, recommandations méthodologiques, 2003). Néanmoins, ces approches sont très difficiles à mettre en œuvre.

En définitive, ces activités scolaires et professionnelles, qu'elles soient réalisées ou seulement envisageables, participent à l'amélioration de la qualité de vie du patient et de son entourage (socialisation, meilleure estime de soi, et nouvelles perspectives d'avenir, etc.).

III. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

III.1. Effet thérapeutique

L'analyse systématique de la littérature a permis de recenser les études observationnelles et quelques études comparatives rétrospectives qui constituent l'ensemble des données disponibles sur la stimulation phrénique implantée. Le niveau de preuve disponible est lié au contexte orphelin des pathologies concernées.

Les bénéfices cliniques attendus sont les mêmes pour la stimulation phrénique intrathoracique et pour la stimulation phrénique intradiaphragmatique. Ils sont décrits page 18.

- Efficacité clinique

Sur les paramètres ventilatoires, la stimulation phrénique permet d'obtenir une ventilation superposable à celle obtenue avec la ventilation mécanique externe, ainsi que des gaz du sang identiques. Dans la mesure où la stimulation augmente les besoins métaboliques par rapport à la ventilation externe, cette identité gazométrique témoigne, à ventilation égale, d'une amélioration du rapport ventilation-perfusion.

Le risque théorique, et expérimentalement démontré, d'apnées obstructives en cas de fermeture de la trachéotomie fait partie des raisons qui incitent à la réticence vis-à-vis de cette fermeture.

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 nocturne est laissé au patient (il est rapporté qu'environ 2/3 des patients sont reventilés la nuit et que ce choix est fait habituellement dès le début de l'implantation), sauf pour les patients atteints du syndrome d'Ondine pour lesquels la reventilation mécanique nocturne est systématique actuellement (quel que soit l'âge). Pour cette raison, les patients atteints de syndrome d'Ondine actuellement traités par stimulation phrénique sont ceux ayant une hypoventilation diurne sévère.

Au final, le critère de succès a été défini par une utilisation de la stimulation phrénique d'au moins 8 heures par jour.

L'échec est défini par la nécessité d'une reventilation mécanique sur des critères d'intolérance, qu'ils soient constatés médicalement ou fassent l'objet d'une plainte du patient.

- Impact sur la qualité de vie

L'absence d'évaluation standardisée de la qualité de vie dans la littérature recensée est confirmée par le groupe de travail qui souligne néanmoins que le bénéfice subjectif est systématiquement rapporté par les patients traités par stimulation phrénique.

La non-adéquation des échelles de type SF-36 avec les activités que peuvent réaliser les patients tétraplégiques est probablement une des causes de l'absence d'évaluation standardisée de la qualité de vie (à laquelle s'ajoute l'antériorité des implantations réalisées). La mise en place d'une évaluation plus facile à mettre en œuvre de type « satisfaction with life » est proposée. Il s'agit d'un questionnaire validé portant sur 5 items que le patient cote de 1-« Je suis en complet désaccord » à 7-« Je suis tout à fait d'accord avec la proposition » :

- « Sur la plupart des points, ma vie est proche de mon idéal »
- « Mes conditions de vie sont excellentes »
- « Je suis satisfait de ma vie »

« Jusqu'à présent, j'ai obtenu ce que je souhaitais dans ma vie »

« Si je pouvais vivre une autre vie, Je ne changerais rien à ma vie. »

Par expérience chez le patient tétraplégique, les experts rapportent que le score augmente avec le recul par rapport à la survenue de la tétraplégie.

Une équipe française a évalué l'impact de la stimulation phrénique sur différents paramètres (26). La mobilité est le paramètre sur lequel l'impact est le plus important ; puis l'image de soi et les relations avec les autres ; puis l'olfaction et le sentiment de sécurité.

Au total, les données disponibles démontrent l'efficacité de la stimulation phrénique. La ventilation obtenue est superposable à celle obtenue avec la ventilation mécanique externe. Dans la mesure où la stimulation augmente les besoins métaboliques par rapport à la ventilation externe, l'identité gazométrique obtenue avec les 2 technologies témoigne, à ventilation égale, d'une amélioration du rapport ventilation-perfusion.

Concernant les bénéfices secondaires attendus avec cette technique, la démonstration des répercussions sur la qualité de vie et l'impact de ce traitement en termes de morbidité reste néanmoins limitée.

III.2. Limites par rapport à la respiration physiologique

La stimulation phrénique a pour principale limitation l'absence de coordination des contractions diaphragmatiques avec l'ouverture des voies aériennes. Il n'existe pas de technique de rééducation permettant d'y pallier. Ceci entraîne un risque important d'apnées obstructives, et constitue l'une des bases de la recommandation faite aux patients de non-fermeture des trachéotomies.

L'absence d'adaptation de la ventilation à la demande métabolique de l'organisme constitue une autre limitation, qui n'est importante que chez les patients qui souffrent d'une paralysie ventilatoire sans troubles locomoteurs (par exemple maladie d'Ondine). Par ailleurs, la stimulation phrénique intrathoracique peut parfois être responsable de contractions diaphragmatiques « brutales » perçues comme désagréables par les patients. Il semble que la stimulation phrénique intradiaphragmatique permette de mieux reproduire les contractions diaphragmatiques physiologiques et n'expose pas à ces désagréments. À ces limitations près, les techniques de stimulation reproduisent assez fidèlement la contraction diaphragmatique physiologique.

Les dispositifs actuellement disponibles ne contiennent pas d'alarme d'efficacité intégrée. Les seules alarmes sont des alarmes techniques (alarme de panne électronique, alarme de défaut d'alimentation électrique). Pour qu'une alarme d'efficacité soit disponible, les stimulateurs doivent être complétés le cas échéant de systèmes indépendants, saturomètres (mais posant le problème du caractère tardif de l'alarme), ou mieux spiromètres « cycle-à-cycle » ou capnimètres placés sur la canule de trachéotomie. Cette absence d'alarme d'efficacité est la principale raison pour laquelle certains patients, qui disposent d'une autonomie « physiologique » complète, préfèrent cependant être rebranchés sur leur respirateur externe la nuit.

III.3. Complications

III.3.1. Complications inhérentes à la stimulation

Les complications décrites dans la littérature imputables au stimulateur sont les pannes, des déplacements de matériel ou des extériorisations après traumatisme cutané. Bien que ces

complications soient rares, le groupe recommande que les patients conservent à leur domicile un ventilateur en état de fonctionnement. Il s'agit là de la seconde raison pour laquelle il est recommandé aux patients de conserver leur trachéotomie.

Les infections sont exceptionnelles.

La littérature évoque la possible survenue à long terme de fibrose périnerveuse satellite de la stimulation phrénique intrathoracique ou de fatigue diaphragmatique. Aucune étude ne rapporte ce type d'événements indésirables avec les électrodes actuellement disponibles.

III.3.2. Complications inhérentes à l'acte chirurgical

L'implantation intrathoracique et intradiaphragmatique implique une anesthésie générale avec les risques généraux correspondant. L'anesthésie est de plus courte durée et moins profonde pour la stimulation phrénique intradiaphragmatique (au point qu'aux États-Unis, des stimulateurs sont parfois implantés en chirurgie ambulatoire).

La stimulation phrénique intrathoracique comporte les risques inhérents à une thoracotomie bilatérale, mais ces complications sont très rares (aucune relevée dans la série française depuis 1997). Elle comporte également le risque, théorique, de lésion du nerf phrénique au moment de sa dissection en vue du positionnement des électrodes.

La stimulation phrénique intradiaphragmatique comporte les risques inhérents à une coelioscopie, dont les complications sont exceptionnelles. La survenue de capnothorax est possible, correspondant au passage dans la cavité pleurale de dioxyde de carbone utilisé pour gonfler l'abdomen lors de l'intervention. Cette complication est bénigne, généralement spontanément réversible en quelques heures sans geste d'évacuation.

III.4. Indications

III.4.1. Stimulation phrénique intrathoracique

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 ;
- hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises.

III.4.2. Stimulation phrénique intradiaphragmatique

Qu'elle soit intrathoracique ou intradiaphragmatique, la stimulation phrénique induit des contractions diaphragmatiques générant un volume courant physiologique. Ces contractions permettent d'obtenir des échanges gazeux normaux et une endurance diaphragmatique suffisante à une utilisation permanente :

- lésions spinales hautes traumatiques : la cohorte nord-américaine (38) portant sur une série consécutive de patients atteints de lésions spinales hautes traumatiques rapporte l'efficacité clinique et la faisabilité du sevrage vis-à-vis de la ventilation mécanique avec le stimulateur intradiaphragmatique NEURX ;

- hypoventilations alvéolaires centrales : il n'existe aucune donnée propre à la stimulation diaphragmatique 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, le groupe de travail considère que les données cliniques pour la stimulation phrénique intrathoracique sont extrapolables à la stimulation intradiaphragmatique ;
- pour la sclérose latérale amyotrophique, l'objectif thérapeutique est différent : il s'agit de retarder la nécessité de recours à une ventilation mécanique externe. Les données préliminaires indiquent que la stimulation phrénique intradiaphragmatique pourrait ralentir la diminution de la capacité vitale au cours de la sclérose latérale amyotrophique. Un essai multicentrique international auquel participe l'équipe de la Pitié-Salpêtrière (Paris) est en cours, impliquant 120 patients. Ses résultats seront déterminants pour déterminer l'intérêt de la stimulation phrénique implantée dans cette indication et envisager cette application en pratique clinique courante.

Le groupe de travail propose donc les mêmes indications pour la stimulation phrénique intrathoracique et intradiaphragmatique :

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.*

III.5. 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.

Délai : 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).

Niveau lésionnel : dans le cas des lésions spinales hautes, les publications permettent d'identifier des cas d'implantation chez des patients ayant une lésion au-dessus de C5 et le plus souvent au-dessus de C3. Le groupe de travail confirme la nécessaire fonctionnalité du motoneurone C4 pour la stimulation phrénique, ce qui limite les indications aux lésions spinales strictement au-dessus de C4 pour des raisons physiopathologiques (variabilité physiologique interindividuelle).

En termes de limite d'âge

Dans le cas des hypoventilations alvéolaires congénitales, la maturation neurologique dans les premiers mois de vie impose de ne pas proposer l'implantation d'un stimulateur phrénique avant l'âge d'1 an.

Pour les autres étiologies, l'existence de comorbidités associées doit être prise en compte pour évaluer le bénéfice clinique attendu mais aucune limite d'âge en tant que telle ne peut être établie (l'expérience française chez le sujet âgé concerne 2 patients de plus de 60 ans).

Implantation uni/bilatérale

L'implantation doit être chaque fois que possible bilatérale. La stimulation unilatérale n'étant pas un facteur prédictif d'échec, elle n'est pas considérée comme une non-indication.

Précautions d'emploi

- Le lien radio nécessaire au fonctionnement du stimulateur intrathoracique ATROSTIM engendre un risque d'interaction systématique avec les couvertures de survie métallique et les dispositifs dont le fonctionnement repose sur la production de champs électriques ou magnétiques ou utilisant des ondes radio (notamment stimulateurs cardiaques, dispositifs d'IRM, appareils de lithotripsie⁸, émetteurs radio de forte puissance). ATROSTIM est néanmoins protégé contre les interférences provenant de sources électromagnétiques de faible puissance (radio, télévision, lecteurs de compact-disc, ordinateurs personnels, dispositifs d'électrocoagulation).
- Les experts soulignent la fréquence accrue des troubles du rythme cardiaque chez les patients tétraplégiques (en particulier lors de l'anesthésie) et les syndromes d'Ondine. L'indication éventuelle d'une stimulation cardiaque doit être prise en compte lors de la discussion d'une indication de stimulation phrénique implantée.
- La dénutrition étant identifiée comme un facteur d'échec, l'état nutritionnel du patient doit être pris en compte.

III.6. Contre-indications

- Pour le stimulateur intradiaphragmatique NEURX, la présence d'un point de sortie cutanée d'une électrode peut constituer une contre-indication à son utilisation chez l'enfant mobile.
- Dans l'état actuel des connaissances, la présence d'un stimulateur cardiaque doit être considérée comme une contre-indication à la stimulation phrénique implantée, quelle que soit la technologie considérée ; concernant la stimulation phrénique intradiaphragmatique, cette restriction semble relever du principe de précaution et pourrait être levée dans le futur. Des situations de coexistence d'un stimulateur phrénique (intrathoracique ou intradiaphragmatique selon les cas) et d'un stimulateur cardiaque ont été identifiées dans la littérature, sans interaction délétère entre les deux.

III.7. 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

⁸ Le manuel utilisateur du fabricant indique que la destruction de lithiases rénales par lithotripsie chez un patient utilisant ATROSTIM a été décrite sans dysfonctionnement du stimulateur immédiat ou à moyen terme.

trachéotomie). La stimulation phrénique, qu'elle soit intrathoracique ou intradiaphragmatique, constitue une alternative à cette ventilation externe.

Le choix du stimulateur est déterminé en fonction des caractéristiques du patient et des caractéristiques propres à chaque stimulateur.

III.8. Données économiques

Le groupe de travail s'accorde sur l'impossibilité de valider l'hypothèse d'une diminution des ressources consommées grâce au dispositif de stimulation phrénique, même s'il existe dans la revue de la littérature un « faisceau de présomptions » à ce sujet.

III.9. Intérêt de santé publique

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, alourdisant 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. 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 morbidité.

III.10. Données manquantes

Pour les patients ayant une paralysie ventilatoire centrale ou une hypoventilation alvéolaire centrale, la littérature apporte la démonstration de l'intérêt de la stimulation phrénique implantée pour le sevrage vis-à-vis d'une ventilation mécanique externe grâce à cette technique. L'impact de ces technologies sur la qualité de vie des patients et sur la morbidité doit être confirmé.

Un registre exhaustif des patients implantés (nécessaire et envisageable au vu du faible nombre de patients concernés) est proposé pour compléter les données actuellement disponibles. L'objectif est d'évaluer le retentissement de chacun des modes de stimulation phrénique sur la qualité de vie et la morbidité.

Les critères de suivi proposés sont les suivants :

A) pour les patients tétraplégiques :

- la qualité de vie doit être évaluée avant l'implantation, puis faire l'objet d'une réévaluation à 6 mois et à 18 mois, et en tout état de cause après le retour au domicile ;
- les épisodes d'infections respiratoires doivent être comptabilisés, ainsi que les hospitalisations quels qu'en soient les motifs ;
- un suivi quantifié de l'utilisation des ressources techniques doit être effectué (consommables, renouvellement de matériel, etc.).

B) pour les patients atteints d'hypoventilation centrale, qu'elle soit congénitale ou acquise :

- les mêmes données doivent être enregistrées ;
- l'efficacité de la stimulation doit par ailleurs être documentée par un enregistrement de sommeil, 3 mois après la mise en place, puis à l'occasion du bilan de surveillance annuel.

III.11. Conditions d'exécution et de prescription

III.11.1. Composition de l'équipe prenant la décision de l'implantation

Le bilan préimplantation, l'implantation et le suivi postimplantation doivent faire l'objet d'une véritable coordination. La décision de l'implantation est pluridisciplinaire et prend en compte les résultats des tests électrophysiologiques, l'état clinique du patient et le contexte psychosocial.

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

- pneumologue et/ou physiologiste ;
- psychologue ;
- 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.

III.11.2. Bilan préimplantation

Le bilan préimplantation repose sur l'analyse de la réponse diaphragmatique à la stimulation des nerfs phréniques, que celle-ci soit réalisée par une technique électrique ou une technique magnétique. Cette analyse comporte :

- électromyographie diaphragmatique de surface pour vérifier l'intégrité de la conduction phrénique ;
- mesure mécanique attestant de l'origine diaphragmatique de l'EMG recueillie ; idéalement, la mesure de la pression transdiaphragmatique serait nécessaire. À défaut, le groupe recommande au minimum la mesure concomitante de :
 - la dépression intrathoracique, mesurable *via* la pression œsophagienne ou la pression trachéale,
 - la circonférence abdominale.

La présence d'une contraction diaphragmatique en réponse à la stimulation phrénique est attestée par la concomitance d'une dépression intrathoracique et d'une expansion abdominale.

- dans le cas d'une hypoventilation alvéolaire centrale, polysomnographie⁹.

⁹ Une polysomnographie est faite à visée diagnostique, mais elle est parfois très ancienne au moment où l'implantation phrénique est envisagée.

Le groupe ne recommande pas :

- la réalisation systématique de la mesure du déplacement du diaphragme par radiologie dynamique ;
- la réalisation systématique d'un scanner thoracique pour l'implantation (il sera réalisé si nécessaire dans le cadre de la prise en charge globale du patient).

Le groupe souligne l'intérêt de la stimulation magnétique transcrânienne dans l'estimation de la valeur prédictive de récupération respiratoire à la phase précoce des lésions traumatiques. Elle n'a cependant pas d'intérêt en systématique.

III.11.3. Conditions d'implantation

Plateau technique

- ATROSTIM : l'implantation s'effectue par double thoracotomie (minithoracotomie antérieure de 3 à 5 cm selon le gabarit du patient) vidéoassistée afin de fixer chacune des 4 électrodes en périphérie du nerf phrénique. Cette voie d'implantation nécessite une dissection du nerf phrénique.

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

- NEURX : implantation par coelioscopie à l'aide d'un kit d'implantation spécifique proposé par l'industriel. Ce kit permet d'effectuer une cartographie peropératoire pour repérer le meilleur site de stimulation. Pour cela, le chirurgien dispose d'une électrode de stimulation « ventouse » qu'il peut déplacer à la surface inférieure du diaphragme. Il la positionne dans la zone anatomique d'émergence du nerf, et applique des chocs électriques d'intensité constante. La pression intra-abdominale est mesurée en réponse à ces chocs électriques. Les sites idéaux d'implantation (« points moteurs du phrénique ») sont 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 hémidiaphragme) sont accrochées au diaphragme par leur structure en harpon. Aucune dissection du nerf phrénique n'est donc nécessaire.

Une autre voie d'implantation (voie endoscopique transgastrique) a fait l'objet d'une étude de faisabilité préclinique (53).

En cas de contre-indication (exceptionnelle) à une coelioscopie, la mise en place des électrodes est réalisable par laparotomie. Dans ce cas, la situation anatomique des coupes diaphragmatiques qui remontent très haut sous le rebord costal impose une large voie d'abord pour repérer les sites idéaux d'implantation.

Compétences spécifiques

- ATROSTIM : 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.

- NEURX RA/4 : l'implantation est réalisée par tout chirurgien viscéral ayant des compétences en coelioscopie et formé à l'implantation intradiaphragmatique des électrodes par compagnonnage. Le site d'implantation des électrodes est déterminé au cours d'une cartographie de l'innervation diaphragmatique, le site idéal correspondant à celui dont la stimulation provoque la plus forte pression intra-abdominale. La cartographie 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.

Encadrement des centres

Le plateau technique nécessaire à l'implantation n'est pas discriminant pour limiter le nombre de centres. Néanmoins, le contenu du bilan préimplantation est en lui seul limitatif du nombre de centres susceptibles de proposer la stimulation phrénique en France.

III.11.4. Mise en œuvre de la stimulation

Plateau technique :

- saturomètre ;
- spiromètre mesurant le volume cycle par cycle.

Modalités de mise en œuvre

L'activation de la stimulation s'effectue 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. Cette atrophie est fonction : i) de l'état musculaire et nutritionnel du patient ; ii) du délai entre paralysie et implantation ; iii) de l'amplitude de la réponse en pression à la stimulation phrénique diagnostique préalable à l'implantation. Le reconditionnement 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. Le groupe souligne que l'état nutritionnel conditionne le succès de cette phase de reconditionnement.

Délai d'activation de la stimulation

- Dans le cas de la stimulation phrénique intrathoracique, un délai d'environ 7 jours est recommandé pour la mise en route de la stimulation, après l'intervention. Une vérification préalable des seuils de stimulation est alors nécessaire ;
- dans le cas de la stimulation phrénique intradiaphragmatique, la stimulation peut être commencée dès le lendemain de l'intervention.

Déroulement du reconditionnement

Le groupe propose que la première semaine de reconditionnement soit assurée dans le centre implanteur. Le relais peut être pris ensuite par la structure de suivi habituelle du patient tétraplégique.

Actuellement, quel que soit le type de stimulateur phrénique, la stimulation est mise en route alors que le patient est encore sous ventilation externe. Ce ventilateur est ensuite déconnecté, et un spiromètre donnant accès au volume courant cycle par cycle est mis en place sur la canule de trachéotomie. Le volume courant produit par la stimulation est noté. Le patient est maintenu sous stimulation tant que le volume courant produit reste au moins égal à 60 % de la valeur initiale, à condition qu'il n'y ait ni signe clinique d'intolérance, ni chute de la saturation. La durée de la première séance est notée. Ensuite, les séances sont répétées à raison d'une fois par 24 heures, jusqu'à ce qu'une durée d'une heure soit atteinte. À partir de ce stade, deux

séances quotidiennes peuvent être réalisées. On considère que le reconditionnement est suffisant pour assurer la sécurité du patient lorsque, selon les critères ci-dessus, une durée de stimulation de 8 heures peut-être effectuée. Il est considéré comme complet lorsqu'une durée de 12 heures est atteinte, les patients pouvant rester 12 heures en stimulation pouvant en général également y demeurer 24 heures sur 24. Il importe de noter que l'apparition de contractions diaphragmatiques dites « fusionnées » (c'est-à-dire sans « à-coups ») est le signe d'une transformation des fibres rapides en fibres lentes qui se constitue avec le reconditionnement.

Suivi au long cours

Au long cours, le suivi des patients est identique à celui des patients sous ventilation mécanique externe seule (bilan hospitalier annuel).

III.11.5. Environnement technique à domicile

Le groupe 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 autogonflable.

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

Concernant l'entretien du stimulateur :

- pour NEURX RA/4 : le fabricant met actuellement cette console de réglages à la disposition du centre implanteur. Aucune maintenance préventive n'est préconisée par le fabricant. L'appareil est doté d'un système d'autocontrôle qui déclenche une alarme en cas d'anomalie de fonctionnement. L'industriel recommande dans tous les cas la mise à disposition de 2 boîtiers pour le patient, pour pallier une panne éventuelle. Le deuxième boîtier peut éventuellement être réglé différemment du premier pour s'adapter à une activité physique donnée. Aucune prestation spécifique n'est à envisager pour le stimulateur NEURX RA/4 ;

- pour ATROSTIM : une maintenance annuelle préventive 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.

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

III.11.6. Consommables

Pour le stimulateur NEURX, 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 autoadhésif (30 unités)	3 mois
Pile au lithium	1/mois

Pour ATROSTIM, les consommables sont : les batteries, antennes, câbles de transfert d'énergie, récepteurs internes, électrodes et extensions pour électrodes. Les rythmes de renouvellement de ces éléments n'ont pas été retrouvés.

Propositions du groupe de travail sur les actes à envisager

Cas des ablations/réimplantations :

Pour le stimulateur intrathoracique, les dysfonctionnements ou altérations du matériel (électrodes ou récepteur) ont amené l'équipe parisienne ayant l'expérience de cette technique à explanter puis à réimplanter. Dans le cas d'un problème septique, explantation et réimplantation étaient faites en 2 temps (explantation, traitement médical puis réimplantation). Dans le cas d'une fracture d'une électrode ou d'une anomalie sur le récepteur, une intervention en un temps peut être envisagée.

Si le reconditionnement ne permet pas d'obtenir l'indépendance respiratoire (problème d'amyotrophie), l'ablation des électrodes n'est pas systématiquement envisagée. Elles sont laissées en place simplement. Cependant, si elles entraînent un problème local (migration, menace d'organe de voisinage...), l'ablation seule doit être envisagée.

Par conséquent, les experts proposent que soient envisagés 2 actes :

- l'ablation simple sans réimplantation, en cas de complication infectieuse par exemple ;
- l'ablation-réimplantation en cas d'anomalie fonctionnelle.

Les experts considèrent que ces pratiques sont extrapolables aux stimulateurs intradiaphragmatiques. Seules les électrodes sont concernées dans ce cas, en l'absence de récepteur implanté.

Le groupe de travail propose d'adapter les libellés pour anticiper sur l'arrivée éventuelle de stimulateurs totalement implantables :

1) Pour la stimulation intrathoracique :

- Implantation d'électrode de stimulation du nerf phrénique par thoracotomie ou par thoracotomie vidéoassistée ou par thoracoscopie, avec pose d'un stimulateur ;
- Ablation d'électrode de stimulation du nerf phrénique, par thoracotomie ou par thoracotomie vidéoassistée ou par thoracoscopie ;
- Changement d'électrode de stimulation du nerf phrénique et/ou de récepteur, par thoracotomie ou par thoracotomie vidéoassistée ou par thoracoscopie.

2) Pour la stimulation intradiaphragmatique :

- Implantation d'électrode de stimulation du nerf phrénique par coelioscopie ou par laparotomie, avec pose d'un stimulateur ;
- Ablation d'électrode de stimulation du nerf phrénique, par coelioscopie ou par laparotomie ;
- Changement d'électrode de stimulation du nerf phrénique, par coelioscopie ou par laparotomie

IV. ESTIMATION DE LA POPULATION CIBLE

- Lésions médullaires hautes

L'incidence des lésions médullaires traumatiques est de l'ordre de 1200 nouveaux cas par an. Environ 50 % deviennent tétraplégiques (10), 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. 10-15 % de ces patients auraient une dépendance ventilatoire diurne et nocturne.

- Hypoventilation alvéolaire centrale acquise

Aucune donnée épidémiologique disponible. Les experts estiment que cette population représente moins de 10 patients par an.

<i>Dans tous les cas, les experts estiment la population cible de la stimulation phrénique inférieure à 50 patients par an.</i>
--

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE LA HAS

Les données disponibles sur la stimulation phrénique rapportent la possibilité du sevrage de la ventilation mécanique avec cette technologie. La majorité des patients inclus dans les études ont soit des lésions traumatiques médullaires au-dessus du niveau C4, soit des hypoventilations alvéolaires d'origine centrale. Une application plus récente de la stimulation phrénique dans la sclérose latérale amyotrophique fait actuellement l'objet d'une étude pivot dont les résultats permettront de confirmer le bénéfice clinique attendu (ralentir la dégénérescence diaphragmatique pour retarder le recours à la ventilation mécanique). Dans cette indication, la faisabilité de l'implantation est confirmée. Aucun résultat clinique n'est disponible.

Deux types de stimulation sont actuellement proposés : la stimulation intrathoracique et la stimulation intradiaphragmatique.

- La stimulation phrénique intrathoracique bénéficie d'un recul clinique de plus de 20 ans sur des effectifs limités, en raison des applications orphelines concernées. Les études disponibles rapportent l'efficacité clinique de la technique. L'objectif thérapeutique (correspondant le plus souvent à une utilisation du dispositif 12 heures consécutives par jour) est atteint dans 85% des cas. La démonstration de son impact en termes de morbi-mortalité et ses répercussions sur la qualité de vie restent 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).
- La stimulation phrénique intradiaphragmatique a été développée plus récemment et bénéficie d'un recul clinique de plus de 5 ans. Les résultats des premières implantations rapportent un succès total (correspondant à une utilisation pendant plus de 4 heures consécutives) pour 48 des 50 premiers patients implantés (24 d'entre eux utilisant la stimulation en permanence). 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.

Concernant la sécurité, les complications spécifiques rapportées relèvent de défaillances du dispositif (pannes, ruptures ou déplacements d'électrodes). Leur fréquence semble diminuer avec les dernières générations de dispositifs.

D'un point de vue économique, l'évaluation de la stratégie «stimulation phrénique» par rapport à la stratégie «ventilation mécanique» est freinée par le manque de données cliniques validées sur l'efficacité comparative du dispositif en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie. Ceci s'explique par la taille de la population cible et par l'inadaptation des questionnaires d'évaluation de la qualité de vie existants aux patients concernés.

Au vu de ces éléments et des conclusions du groupe de travail, la HAS recommande la prise en charge de la stimulation phrénique implantée 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.

Dans ces indications, la population cible a été estimée à moins de 50 patients par an.

Pour les deux types de stimulation (stimulation intrathoracique et stimulation intradiaphragmatique), le Service Attendu a été considéré comme suffisant pour une prise en charge par l'assurance maladie et une Amélioration du Service Attendu importante (niveau II) a été reconnue à la stimulation phrénique par rapport à la ventilation mécanique externe. Chaque dispositif ayant fait l'objet d'une demande d'admission au remboursement (ATROSTIM, NEURX RA/4) et les actes qui leur sont associés ont fait l'objet d'un avis spécifique. Ces avis sont disponibles sur www.has-sante.fr.

D'un point de vue économique, le recueil des données exhaustives sur la consommation des ressources pour les patients implantés, parallèlement à celles nécessaires pour confirmer le retentissement de chacun des modes de stimulation phrénique sur la qualité de vie et la morbi-mortalité est proposé.

Selon les propositions du groupe de travail, la HAS propose un encadrement de l'utilisation de ces technologies.

MODALITES 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 spécialisé, selon les caractéristiques décrites ci-dessous.

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

- 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

Bilan préimplantation

Le bilan préimplantation 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.

Conditions d'implantation

- Plateau technique

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

Pour NEUR RA/4, l'implantation est faite par coelioscopie à l'aide d'un kit d'implantation spécifique proposé par l'industriel.

- Compétences spécifiques
 - ATROSTIM : 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 électrodes. Cette prestation est actuellement assurée par un technicien de la firme qui commercialise le dispositif ; elle pourrait être effectuée par du personnel spécifiquement formé.
 - NEURX RA/4 : 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 de l'innervation diaphragmatique permettant de déterminer le site idéal d'implantation des électrodes est réalisée par le chirurgien, assisté d'un opérateur formé. Cet opérateur peut être un technicien de la firme commercialisant le dispositif, ou un personnel médical ou non médical formé.

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 implanteur 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

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

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

Environnement technique à domicile

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

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 proposée.

ANNEXES

I. METHODE GENERALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX PAR LA HAS

Selon l'article R. 162-52-1 du Code la Sécurité sociale, l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) précise le service médical de l'acte. La CEPP évalue le service attendu du dispositif médical (article L. 165-1 du Code de la Sécurité Sociale). Ce service est évalué en fonction de :

- l'intérêt diagnostique ou thérapeutique de l'acte ou du dispositif médical : basé notamment sur sa sécurité, son efficacité et sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- leur intérêt de santé publique : fonction notamment de son impact sur la morbidité liée à la pathologie traitée, sur la qualité de vie des patients, sur le système de soins, sur les politiques et les programmes de santé publique ; l'intérêt de santé publique est aussi fonction de la gravité de la pathologie traitée et de la capacité de l'acte à répondre à un besoin non couvert.

La méthode proposée par la HAS, pour rendre cet avis, est basée sur :

- l'analyse des données identifiées dans la littérature, et portant sur les critères cités ci-dessus ;
- l'analyse des dossiers déposés par les industriels ;
- l'avis émis par des professionnels réunis dans un groupe de travail.

I.1. Analyse des données identifiées dans la littérature

Une recherche documentaire est effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés, lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail peuvent transmettre des articles de leur propre fond bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'apprécier sa qualité méthodologique.

I.2. Position de professionnels réunis dans un groupe de travail

En plus de l'estimation du service attendu de l'acte et du DM, l'avis de la HAS précise également (articles R. 162-52-1 et L. 165-1 du Code de la Sécurité sociale) :

- l'indication de l'acte et du DM ;
- leur place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique ;
- l'amélioration du service attendu par rapport aux alternatives ;
- l'estimation du nombre de patients potentiellement bénéficiaires ;
- l'appréciation des modalités de mise en œuvre et des exigences de qualité et de sécurité ;
- si nécessaire, l'objectif d'études complémentaires pour mieux apprécier le service attendu de l'acte et du dispositif médical.

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur les produits concernés, et pour proposer une liste d'experts susceptibles de participer au groupe de travail. Ce dernier est composé de professionnels spécialistes et généralistes représentatifs de toutes les disciplines concernées, de différents modes d'exercice (CHU ou CHG, spécialistes libéraux), de différents « courants de pensée » et de différentes localisations géographiques. Un méthodologiste et un ingénieur biomédical font le plus souvent partie du groupe.

Lors des réunions, les membres du groupe de travail discutent, sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature, des différents critères permettant de mesurer le Service attendu de l'acte ou du DM, et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. Le compte rendu de la réunion (discussion et avis final) est rédigé par la HAS, et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Au vu de l'analyse de la littérature et du recueil de la position des professionnels du groupe de travail coordonnés par des chefs de projet assurant l'encadrement méthodologique, la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission d'évaluation des actes professionnels (CEAP), estime le Service attendu des actes concernés, et émet un avis quant à leur inscription à la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie.

La Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) de la HAS estime le Service attendu et l'Amélioration du service attendu des dispositifs médicaux, en vue de l'inscription sur la LPPR.

I.3. Spécificités adoptées pour l'évaluation de la stimulation phrénique implantée par rapport à la méthode de travail générale

Compte tenu du faible niveau de preuve recensé dans la littérature, aucun méthodologiste n'a été sollicité pour participer au groupe de travail.

Les associations de patients susceptibles d'être concernées ont été sollicitées pour participer à ce travail.

II. CLASSIFICATION DES DEFICIENCES MOTRICES ET SENSITIVES

II.1. Classification de Frankel (ancienne classification remplacée par la classification ASIA)

A	Lésion complète
B	Lésion motrice complète, sensitive incomplète
C	Lésion motrice non fonctionnelle
D	Lésion motrice fonctionnelle
E	Récupération complète

II.2. Classification ASIA (american spinal injury association)/ISCS (international spinal cord society)

A	complète : aucune motricité ou sensibilité dans le territoire S4-S5
B	incomplète : la sensibilité mais pas la motricité est préservée au-dessous du niveau lésionnel, en particulier dans le territoire S4-S5
C	incomplète : la motricité est préservée au-dessous du niveau lésionnel et plus de la moitié des muscles testés au-dessous de ce niveau a un score < 3
D	incomplète : la motricité est préservée au-dessous du niveau lésionnel et au moins la moitié des muscles testés au-dessous du niveau a un score ≥ 3
E	normale : la sensibilité et la motricité sont normales

REFERENCES

1. Moore K, Dalley A. Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques. Paris: De Boek Université; 2006.
2. Elefteriades JA, Quin JA. Diaphragm pacing. *Chest Surg Clin N Am* 1998;8(2):331-57.
3. Brouillette RT, Marzocchi M. Diaphragm pacing: clinical and experimental results. *Biol Neonate* 1994;65(3-4):265-71.
4. Potter D. Neuroprostheses for ventilatory support. *Baillieres Clin Neurol* 1995;4(1):77-94.
5. Similowski T. Stimulation phrénique implantée. *MT* 2001;7(6):457-69.
6. Haute Autorité de Santé. Sclérose latérale amyotrophique. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.
7. Chaouat A. Hypoventilation alvéolaire centrale congénitale et syndrome d'apnées centrales du sommeil. *Rev Mal Respir* 2003;20:6S45-50.
8. Trang H. Le syndrome d'Ondine 2006. <<http://www.orpha.net>> [consulté le 23-3-2009].
9. Haute Autorité de Santé. Paraplégie (lésions médullaires). Guides ALD. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.
10. 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.
11. Association des paralysés de France. 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].
12. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal cord injury. Alabama: University of Alabama; 2008.
13. Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Les cahiers d'Orphanet série maladies rares 2008;(1).
14. 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.
15. Similowski T, Derenne JP. Stimulation phrénique. *Rev Mal Respir* 1995;12:503-4.
16. Brûlé JF, Leriche B, Normand J, Khalife S, Torabi D, Vallée D. La stimulation phrénique dans les paralysies respiratoires des traumatismes médullaires. *Neurochirurgie* 1991;37:127-32.
17. Ali A, Flageole H. Diaphragmatic pacing for the treatment of congenital central alveolar hypoventilation syndrome. *J Pediatr Surg* 2008;43(5):792-6.
18. 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. *Pace* 2002;25(6):897-906.
19. 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.
20. Garrido-Garcia H, Mazaira Alvarez J, Martín Escribano P, Romero Ganuza J, La Banda F, Gambarrutta C, *et al.* Treatment of chronic ventilatory failure using a diaphragmatic pacemaker. *Spinal Cord* 1998;36(5):310-4.
21. 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.
22. Fodstad H, Andersson G, Blom S, Linderholm H. Phrenic nerve stimulation (Diaphragm pacing) in respiratory paralysis. *Appl Neurophysiol* 1985;48:351-7.
23. Fodstad H. The Swedish experience in phrenic nerve stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10(1 Pt 2):246-51.
24. Hunt CE, Brouillette RT, Weese-Mayer DE, Morrow A, Ilbawi MN. Diaphragm pacing in infants and children. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11(Pt 2):2135-41.
25. 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.

26. Adler D, Gonzalez-Bermejo J, Duguet A, Demoule A, Le Pimpec-Barthes F, Hurbault A, *et al.* Diaphragm pacing restores olfaction in tetraplegia [pré-publication]. *Eur Respir J* 2008.

27. 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.

28. Esclarín 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.

29. 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.

30. Similowski T, Straus C, Attali V, Duguet A, Jourdain B, Derenne JP. Assessment of the motor pathway to the diaphragm using cortical and cervical magnetic stimulation in the decision-making process of phrenic pacing. *Chest* 1996;110(6):1551-7.

31. Le Pimpec-Barthes F, Hubsch JP, Payalleville S, Similowski T. Successful reimplantation of a phrenic nerve stimulator after traumatic exteriorisation. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2006;29:117-8.

32. Movahed MR, Jalili M, Kiciman N. Absence of device-device interaction (DDI) in a patient with cardiac and diaphragmatic pacemakers for congenital central hypoventilation syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(11):1238-9.

33. Kolb C, Eicken A, Zrenner B, Schmitt C. Cardiac pacing in a patient with diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(7):789-91.

34. Boissel N, Väänänen L, Michoux J, Straus C, Fartoukh M, Derenne JP, *et al.* Dysfunction of phrenic pacemakers induced by metallic rescue blankets. *Pace* 2001;24(2):241-3.

35. Colachis SC, Kadyan V. Aerophagia as a cause of ineffective phrenic nerve pacing in high tetraplegia: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(5):768-9.

36. Krieger LM, Krieger AJ. The intercostal to phrenic nerve transfer: an effective means of reanimating the diaphragm in patients with high cervical spine injury. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(4):1255-61.

37. DiMarco AF, Takaoka Y, Kowalski KE. Combined intercostal and diaphragm pacing to provide artificial ventilation in patients with tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(6):1200-7.

38. 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 [publication en ligne]. *Surg Endosc* 2008.

39. Vérin E. Quelles explorations spécialisées pour les muscles respiratoires : de la stimulation magnétique à l'imagerie. *Rev Mal Respir* 2005;22:2S47-52.

40. Moxham J, Shneerson JM. Diaphragmatic pacing. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:533-6.

41. Onders R, McGee MF, Marks J, Chak A, Schilz R, Rosen MJ, *et al.* Diaphragm pacing with natural orifice transluminal endoscopic surgery: potential for difficult-to-wean intensive care unit patient. *Surg Endosc* 2007;21(3):475-9.

42. Baer GA, Kalimo H, Exner G, Talonen PP, Jaakkola S. Nerves and muscles of patients after multipolar sequential phrenic nerve stimulation. *Muscle Nerve* 1996;19:1169-70.

43. Weese-Mayer DE, Hunt CE, Brouillette RT, Silvestri JM. Diaphragm pacing in infants and children. *J Pediatr* 1992;120(1):1-8.

44. Chervin RD, Guilleminault C. Diaphragm pacing: review and reassessment. *Sleep* 1994;17(2):176-87.

45. Kinnear WJM, Shneerson JM. Assisted ventilation at home: is it worth considering? *Br J Dis Chest* 1985;79(4):313-51.

46. Okuma I, Hayashi J, Kaito T, Funahashi M, Kuno S, Kato Y, *et al.* Functional electrical stimulation (FES) for spinal cord injury. *Acta Neurochir* 2003;87(Suppl):53-5.

47. Harlid R, Andersson G. The Swedish experience in the organisation of domiciliary

ventilation for patients with a high spinal cord injury. *Paraplegia* 1993;31(3):157-9.

48. Bötzel U, Gläser E, Niedeggen A, Meindl R. The cost of ventilator-dependent spinal cord injuries-patients in the hospital and at home. *Spinal Cord* 1997;35(1):40-2.

49. Rowell D, Connelly LB. Personal assistance, income and employment: the spinal injuries survey instrument (SISI) and its application in a sample of people with quadriplegia. *Spinal Cord* 2008;46(6):417-24.

50. Kemoun G, Durlent V, Benaim C, Lefebvre-Donze AC, Magnier E. Evaluation de la qualité de vie des personnes handicapées à domicile et approche de l'action d'une équipe pluridisciplinaire de soutien. *Ann Réadapt Méd Phys* 2000;43(9):483-93.

51. Fattal C, Leblond C. Evaluation des aptitudes fonctionnelles, du handicap et de la qualité de vie chez le blessé médullaire. *Ann Readapt Med Phys* 2005;48(6):346-60.

52. Lin MR, Hwang HF, Chung KP, Huang C, Chen CY. Rating scale, standard gamble, and time trade-off for people with traumatic spinal cord injuries. *Phys Ther* 2006;86(3):337-44.

53. Onders RP, Elmo MJ, Ignagni AR. Diaphragm pacing stimulation system for tetraplegia in individuals injured during childhood or adolescence. *J Spinal Cord Med* 2007;30(Suppl 1):S25-S29.