

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMts

22 octobre 2019

Faisant suite à l'examen du 10/09/2019, la CNEDiMts a adopté un projet d'avis le 24/09/2019.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 22/10/2019. La CNEDiMts a adopté l'avis le 22/10/2019.

CONCLUSIONS

INTERSTIM II, neuromodulateur des racines sacrées

Demandeur : MEDTRONIC SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC INC (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)

Indications retenues :	<p>Celles définies à la LPPR :</p> <p>Indications urinaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (« troubles dits rétentionnistes »), rebelles aux traitements conservateurs. - Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits « irritatifs »), rebelles aux traitements conservateurs. <p>Indications fécales</p> <p>Incontinence fécale, rebelle aux traitements conservateurs, avec un sphincter anal fonctionnel défini comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sphincter anal intact (sans lésion ou après réparation sphinctérienne); OU - Sphincter altéré, si la taille de la lésion ne justifie pas la réparation sphinctérienne.
Service Rendu (SR) :	<p>Suffisant, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'intérêt thérapeutique d'INTERSTIM II ; - l'intérêt de santé publique au vu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrée par ces pathologies.
Comparateur(s) retenu(s) :	<p>Indications urinaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (« troubles dits rétentionnistes »), rebelles aux traitements conservateurs : les comparateurs retenus sont les

	<p>autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs (sondage vésical, poches de recueils), après échec des traitements de 1^{ère} intention.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits « irritatifs »), rebelles aux traitements conservateurs : les comparateurs retenus sont : <ul style="list-style-type: none"> o BOTOX, poudre pour solution injectable (toxine botulique de type A), dans l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire caractérisée par une pollakiurie invalidante par impériosité avec incontinence, compte tenu de leur même place dans la stratégie thérapeutique (2^{ème} ligne) et de l'existence des données comparatives disponibles ; o les autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs (sondage vésical, poches de recueils, changes), après échec des traitements de 1^{ère} intention, dans les autres situations cliniques. <p>Indications fécales : les comparateurs retenus sont les traitements palliatifs utilisés dans la stratégie thérapeutique actuelle, après échec des traitements conservateurs de 1^{ère} intention.</p>
Amélioration du SR :	<p>Indications urinaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (« troubles dits rétentionnistes »), rebelles aux traitements conservateurs : ASR de niveau IV. - Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits « irritatifs »), rebelles aux traitements conservateurs : <ul style="list-style-type: none"> o ASR V par rapport à BOTOX (toxine botulique de type A), dans l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire caractérisée par une pollakiurie invalidante par impériosité avec incontinence ; o ASR IV par rapport aux autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs, après échec des traitements de 1^{ère} intention, dans les autres situations cliniques. <p>Indications fécales : ASR de niveau IV.</p>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p>Indications urinaires</p> <p>Par rapport aux avis antérieurs de la Commission, 5 nouvelles publications et une analyse intermédiaire de l'étude post-inscription demandée par la Commission:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une revue systématique non spécifique évaluant l'efficacité et la sécurité des traitements non antimuscariniques dans l'hyperactivité vésicale. - Une étude comparative, randomisée et multicentrique ayant pour objectif de comparer, chez la femme, INTERSTIM aux injections de toxine botulique de type A dans le contrôle des épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie. Les résultats ont été publiés à 6 et 24 mois chez 386 et 260 patientes. - Une étude prospective, multicentrique réalisée en deux phases, la première comparative et randomisée, la deuxième non comparative. Durant la première phase, l'étude a comparé INTERSTIM à un traitement médicamenteux standard chez 147 patients ayant une hyperactivité vésicale après échec à au moins un traitement médicamenteux
---------------------	---

anticholinergique ou antimuscarinique, suivis pendant 6 mois. Durant la deuxième phase, l'étude a inclus 272 patients utilisateurs d'INTERSTIM suivis pendant 5 ans.

- Une analyse intermédiaire de l'étude post-inscription observationnelle multicentrique SOUNDS (protocole et rapport fournis) réalisée chez 321 patients éligibles à une prise en charge par INTERSTIM en France entre 2014 et 2017 suivis pendant 1 an.

Indications fécales

Par rapport aux avis antérieurs de la Commission, 2 nouvelles publications et les résultats définitifs de l'étude post-inscription demandé par la Commission sont fournis pour le renouvellement :

- Une revue systématique non spécifique d'INTERSTIM évaluant l'intérêt de la neuromodulation sacrée (NMS) dans le traitement de l'incontinence fécale et de la constipation.
- Une étude clinique dont l'objectif était d'évaluer en cross over la NMS avec le dispositif INTERSTIM chez 31 patients pendant 3 mois, prise en compte dans la revue systématique.
- Un rapport issu de l'étude post-inscription French Fecal Registry réalisée chez 234 patients éligibles à une prise en charge par INTERSTIM en France entre 2014 et 2016, suivis 4 à 8 mois après l'implantation pour le critère principal.

Éléments conditionnant le SR :

- **Spécifications techniques :** Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- **Modalités de prescription et d'utilisation :** Pour les indications urinaires, celles définies à la LPPR, à savoir :

Indications urinaires

La prise en charge est subordonnée :

- à la réalisation d'un test de neurostimulation sacrée d'une durée minimale de sept jours préalable à l'implantation, réalisé par un médecin rééducateur ou un urologue. Ce test doit montrer un bénéfice supérieur à 50 % sur au moins un des critères d'évaluation du test de stimulation pré-implantation (catalogue mictionnel, échelle visuelle analogique) ;
- à l'implantation par un urologue travaillant dans un centre possédant l'infrastructure opératoire adaptée (radiologie) ayant reçu une formation au matériel, à la technique d'implantation et aux paramétrages.

Pour les indications fécales, la durée maximale du test a été actualisée conformément à la notice des électrodes :

Indications fécales

Le test de neuromodulation et l'implantation d'INTERSTIM II qui pourrait suivre doivent faire l'objet d'une décision pluridisciplinaire, avec enregistrement du patient dans le registre électronique des thérapies INTERSTIM II pour l'incontinence fécale.

Les spécialités représentées lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) sont la chirurgie digestive à orientation colorectale, la gastro-entérologie avec compétence en colo-proctologie, l'exploration fonctionnelle digestive et pelvienne, la radiologie spécialisée (défécographie dynamique, IRM pelvienne dynamique). Un avis psychiatrique doit pouvoir être sollicité.

Lors de la décision, l'étude des antécédents médicaux et le bilan clinique avec calendrier des selles de trois mois et mesure de scores d'incontinence fécale (*Wexner + Faecal Incontinence Quality of Life FIQL score*), sont complétés par un bilan fonctionnel basé au moins sur une manométrie anorectale et un bilan urodynamique en cas de troubles de la continence urinaire associée. L'échographie endo-anale et l'imagerie dynamique de la statique anorectale et pelvienne doivent pouvoir être réalisées au besoin.

Trois des quatre spécialités doivent être représentées au cours de la RCP pour valider la proposition initiale de la NMS au patient et son indication. Un coordonnateur par centre implanteur est le garant de cette démarche et de la validation de la RCP par sa signature.

La réalisation de l'implantation de l'électrode est assurée par un chirurgien colorectal spécialisé dans la prise en charge des troubles fonctionnels anorectaux avec une formation spécifique à la neuromodulation des racines sacrées.

Le test de neurostimulation a une durée d'au moins vingt et un jours et au plus de vingt-huit jours (compte tenu du risque infectieux). Pendant ce test, le patient remplit soigneusement un calendrier des selles. Des modifications des paramètres de stimulation sont réalisées par le personnel soignant dédié, en contact (le plus souvent téléphonique) avec le patient pendant cette période. A l'issue de cette période, la stimulation est arrêtée et les résultats cliniques sont analysés.

Le test est considéré positif en cas de disparition d'au moins 50 % des épisodes d'incontinence, mesurées sur un calendrier des selles sur une période d'au moins vingt et un jours, ainsi qu'un allongement significatif du délai de retenue.

La thérapie exige un suivi systématique, assuré par un personnel soignant dédié, sous contrôle d'un médecin impliqué.

Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Indications urinaires

En vue du renouvellement de l'inscription, la Commission attend la transmission des résultats définitifs de l'étude post-inscription demandée en 2010 et 2013.

Indications fécales

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

Population cible :

La population cible est estimée à 3500 patients par an (3000 pour les indications urinaires et moins de 500 pour les indications d'incontinence fécale).

La population rejointe est estimée entre 1370 et 1460 patients par an d'après les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) recensés ces dernières années.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur :

- Éléments à usage individuel systématique :

Composant	Fonction	Référence INTERSTIM II
Neurostimulateur	Stimulateur des racines sacrées autonome programmable	3058
Electrodes quadripolaires	Stimulation test et définitive	3889
Kit d'introduction	Permet la mise en place percutanée de l'électrode	3550-18
Programmateurs patient (télécommande)	Ajustement des valeurs de stimulation par le patient, dans les limites programmées par le médecin	3037 TH90G02*
Neurostimulateur externe VERIFY	Neurostimulateur temporaire utilisé durant la période de test	3531-01
Programmeur test (télécommande)	Programmeur test (télécommande patient utilisée pendant le test)	3537 HH901A*

* Les références TH90G02 et HH901A seront amenées à remplacer les références 3037 et 3537 (changement des télécommandes).

- Éléments à usage individuel optionnels :

Composant	Fonction	Référence INTERSTIM II
Antenne (facultative)	Permet d'utiliser le programmeur patient sans l'appliquer au regard du neuromodulateur	37092

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications définies à la LPPR, à savoir :

Indications urinaires

- Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (« troubles dits rétentionnistes »), rebelles aux traitements conservateurs.

- Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits « irritatifs »), rebelles aux traitements conservateurs.

Indications fécales

Incontinence fécale, rebelle aux traitements conservateurs, avec un sphincter anal fonctionnel défini comme suit :

- Sphincter anal intact (sans lésion ou après réparation sphinctérienne) ; OU
- Sphincter altéré, si la taille de la lésion ne justifie pas la réparation sphinctérienne.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Indications urinaires

Autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs (sondage vésical dans les états rétentionnistes, poches de recueils, changes, dans l'impériosité et la pollakiurie sans incontinence), après échec des traitements de 1^{ère} intention.

Indications fécales

Traitements palliatifs utilisés dans la stratégie thérapeutique actuelle, après échec des traitements conservateurs de 1^{ère} intention.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Deux générations successives du neuromodulateur INTERSTIM ont été évaluées par la Commission. Désormais, seule la version INTERSTIM II est commercialisée, INTERSTIM I étant en cours de radiation de la LPPR¹.

Le neuromodulateur INTERSTIM I a été admis au remboursement dans les troubles mictionnels depuis l'arrêté du 23 octobre 2002². Deux avis du 22 mai 2002³ (inscription) et du 21 décembre 2005⁴ (renouvellement) de la Commission sont disponibles.

Le neuromodulateur INTERSTIM II est admis au remboursement dans les troubles mictionnels depuis l'arrêté du 27 février 2009⁵, suite à l'avis de la Commission du 10 juin 2008⁶.

Leurs indications ont été étendues au traitement de l'incontinence fécale, rebelle aux traitements conservateurs suite à l'avis favorable de la CNEDIMTS du 8 décembre 2009⁷.

La dernière évaluation d'INTERSTIM (I et II) par la Commission date du 03 décembre 2013⁸ (indications urinaires et fécales).

¹ Haute autorité de santé. Avis de la CNEDIMTS du 09 avril 2019 concernant INTERSTIM I. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5946_INTERSTIM%20I_09_avril_2019_\(5946\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5946_INTERSTIM%20I_09_avril_2019_(5946)_avis.pdf) [consulté le 10/09/2019].

² Arrêté du 23 octobre 2002 relatif à l'inscription du neuromodulateur Interstim de la société Medtronic au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000410667&fastPos=5&fastReqId=1506517045&categorieLien=id&oldAction=rechTexte> [consulté le 10/09/2019].

³ Haute autorité de santé. Avis de la CNEDIMTS du 22 mai 2002 concernant INTERSTIM I. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pp020029.pdf> [consulté le 10/09/2019].

⁴ Haute autorité de santé. Avis de la CNEDIMTS du 21 décembre 2005 concernant INTERSTIM I. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pp020402.pdf> [consulté le 10/09/2019].

⁵ Arrêté du 27 février 2009 relatif à l'inscription du neuromodulateur INTERSTIM II de la société Medtronic France SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020343435&fastPos=3&fastReqId=189613150&categorieLien=id&oldAction=rechTexte> [consulté le 10/09/2019].

⁶ Haute autorité de santé. Avis de la CNEDIMTS du 10 juin 2008 concernant INTERSTIM II. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/cepp-1762interstim.pdf> [consulté le 10/09/2019].

⁷ Haute autorité de santé. Avis de la CNEDIMTS du 8 décembre 2009 concernant INTERSTIM. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/cnedimts-2132-interstim.pdf> [consulté le 10/09/2019].

⁸ Haute autorité de santé. Avis de la CNEDIMTS du 3 décembre 2013 concernant INTERSTIM. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-12/interstim_i_et_ii.pdf [consulté le 10/09/2019].

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par TÜV SÜD (0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif INTERSTIM II est un système de neuromodulation par stimulateur implantable autonome.

Le neuromodulateur INTERSTIM II est alimenté par une pile hybride lithium / agent oxyde de vanadium. La durée de vie du neuromodulateur INTERSTIM II est estimée entre 3 et 7 ans, avec des longévités constatées moindres dans certains cas.

La capacité d'autonomie de la batterie varie significativement d'un patient à l'autre puisqu'elle dépend des facteurs suivants :

- Le positionnement de l'électrode de stimulation ;
- Des différences d'impédance des tissus entre patients et au cours du temps pour faire varier la quantité d'énergie nécessaire ;
- La programmation initiale et la reprogrammation des paramètres de stimulation ;
- L'utilisation du neuromodulateur par le patient : en mode cyclique ou continu.

Le système INTERSTIM II est compatible, sous conditions, avec la réalisation d'IRM de la tête avec des appareils à 1,5 Tesla.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Mode d'action :

Stimulation électrique continue des racines sacrées S3.

La neuromodulation des racines sacrées (NMS) consiste à activer ou inhiber des réflexes neuronaux en stimulant électriquement les racines des nerfs sacrés qui innervent la vessie, le sphincter et le périnée. Les impulsions électriques sont produites de façon continue par le neuromodulateur implantable, et relayées par l'électrode placée à proximité du troisième nerf sacré (S3) majoritairement impliqué dans l'innervation du détrusor.

Utilisation du produit :

Un test de neuromodulation sacrée doit être effectué avant toute implantation.

Le système permanent implantable INTERSTIM II comprend un neurostimulateur ainsi que les accessoires nécessaires à l'implantation. L'électrode de stimulation est directement reliée au générateur (neurostimulateur).

L'implantation se fait en sus-fessier, le neurostimulateur est mis en route et les paramètres de modulation sont ajustés par le médecin par télé-métrie, grâce à une console de programmation.

Une fois le dispositif implanté, le système INTERSTIM II fonctionne automatiquement.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – [version 57 applicable au 11.05.2019](#)), les actes associés sont référencés sous le chapitre « 01.05.06.05 - Autres actes thérapeutiques sur le plexus lombosacral et les nerfs du membre inférieur ».

AHLA003	Implantation d'une électrode définitive sur une racine nerveuse sacrale par abord direct, avec implantation sous-cutanée d'un générateur de neuromodulation.
AHLB018	Implantation d'une électrode test sur une racine nerveuse sacrale par abord direct, avec implantation sous-cutanée d'un générateur de neuromodulation.

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. INDICATION URINAIRES

4.1.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La Commission a rendu un avis favorable à l'inscription et au renouvellement d'inscription sur la LPPR en 2002, 2005, 2008, 2010 et 2013.

Les principales données cliniques concernant INTERSTIM dans les troubles mictionnels sont issues de l'étude prospective, multicentrique, randomisée MDT103, analysée dans les avis du 22 mai 2002, 21 décembre 2005, 10 juin 2008 et 23 novembre 2010.

Dans les avis de 2002, 2005 et 2008, le renouvellement d'inscription avait été conditionné par la Commission à la réalisation d'une étude portant sur l'ensemble des patients implantés (analyse du bénéfice clinique, des complications et de la durée de vie du dispositif).

Lors du renouvellement d'inscription en 2010, les résultats de l'étude post-inscription fournis n'étaient pas exploitables en raison de biais méthodologiques. La Commission a conditionné le renouvellement d'inscription d'INTERSTIM à transmission de résultats sur le suivi des patients implantés afin de documenter le maintien de l'efficacité à moyen ou long terme, la morbidité et le pourcentage de révision chirurgicale.

Dans son avis du 03 décembre 2013⁸, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec :

- une ASR IV par rapport aux autres traitements de deuxième intention.
- Ce nouvel avis a été émis sur la base des nouveaux éléments suivants :
 - Une revue systématique non spécifique comparant les différentes méthodes d'électrostimulation dans le traitement des dysfonctions du tractus urinaire inférieur.
 - Une revue systématique traitant de l'efficacité et des effets indésirables de la neuromodulation sacrée avec INTERSTIM dans le traitement de l'hyperactivité vésicale réfractaire chez la femme dont les résultats portaient sur 234 patientes suivies pendant au moins 6 mois.
 - Une étude multicentrique ouverte randomisée et en cross over évaluant l'efficacité de la neuromodulation sacrée dans l'incontinence fécale ou urinaire d'étiologie neurogénique dans une population pédiatrique de 33 patients suivis pendant 1 an.

En 2013, les résultats de l'étude post-inscription n'étaient pas disponibles et la Commission a à nouveau conditionné le renouvellement d'inscription d'INTERSTIM à leur transmission.

4.1.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Revue systématique Olivera et al.⁹

L'objectif était de déterminer l'efficacité et la sécurité des traitements non antimuscariniques dans l'hyperactivité vésicale.

Les critères de sélection des études, mots-clés, moteurs de recherche et période de sélection des études étaient précisés. La liste des études non retenues n'était pas fournie.

Les critères d'éligibilité des études étaient les suivants :

⁹ Olivera CK, Meriwether K, El-Nashar S, Grimes CL, Chen CCG, Orejuela F, et al. Nonantimuscarinic treatment for overactive bladder: A systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(1):34–57.

- Patients > 18 ans ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale, avec un diagnostic d'hyperactivité vésicale résistante ou non ou d'incontinence par impériosité résistante ;
- Etude comparative retenue jusqu'au 02/04/2014 (effectif > 100 patients si au moins l'un des deux bras était un traitement non antimuscarinique de l'hyperactivité vésicale ou sans considération d'effectifs lorsque les deux bras de traitements étaient non antimuscariniques).

Sur les 99 études retenues, 3 essais comparatifs randomisés (publiés en 1999 et 2000) concernaient la neuromodulation sacrée (NMS) ; aucun ne portait sur INTERSTIM. Deux d'entre eux ont comparé la NMS à un traitement médical conservateur (sans aucune précision sur le traitement médical) ; le 3ème a comparé la NMS à un traitement médical incluant un anticholinergique.

Pour chaque étude, seules les interventions comparées, les critères d'évaluation, la durée de suivi et les évènements indésirables étaient mentionnés.

Les conclusions de cette revue systématique étaient en faveur d'un bénéfice de la NMS par rapport aux traitements conservateurs en termes d'amélioration des symptômes (épisodes quotidiens d'incontinence, nombre de protections utilisées par jour, nombre de mictions par jour) et de qualité de vie. Les évènements indésirables mentionnés étaient : douleur au site d'implantation du neurostimulateur, irritation cutanée, modification du transit intestinal, arythmie cardiaque, infection, inconfort.

L'hétérogénéité des critères d'évaluation, l'absence de description des résultats chiffrés des études prises en compte et la période de recherche intégrant des dispositifs de génération antérieure, rendent difficiles l'interprétation des résultats.

4.1.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Etude de Amundsen et al. 2016¹⁰ et 2018¹¹

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée réalisée en ouvert et multicentrique ayant pour objectif de comparer, chez la femme, l'efficacité des injections de toxine botulique de type A et de la neuromodulation sacrée (système INTERSTIM) dans le contrôle des épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie. Cette étude est détaillée en Annexe I.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Incontinence urinaire par urgenturie réfractaire, définie comme une persistance des symptômes malgré l'instauration d'une rééducation et la mise en place d'un traitement par au moins deux anticholinergiques (ou intolérance ou contre-indication aux médicaments),
- Un minimum de 6 épisodes d'urgenturie démontré sur un calendrier mictionnel de 3 jours.

Les critères d'exclusion étaient l'expression d'une maladie neurologique concomitante, un traitement antérieur par toxine botulique ou neuromodulation, un résidu post mictionnel supérieur à 150 mL.

480 femmes suivies dans 9 centres américains pendant 6 mois ont été incluses dans l'étude. 386/480 femmes ont été randomisées : 194 dans le groupe neuromodulation (NMS), 192 dans le groupe toxine botulique (TBA). Les patientes ont été stratifiées par âge (moins de 65 ans ou 65 ans et plus) et par centre ; la randomisation a été centralisée.

Le protocole prévoyait une seule injection de toxine botulique A de 200 UI dans le groupe TBA. Les patientes randomisées dans le groupe NMS ont eu un test de neuromodulation pré-implantatoire de 7 à 14 jours. Les patientes éligibles devaient montrer un bénéfice d'au moins 50% des épisodes d'urgenturie à l'aide d'un catalogue mictionnel sur 3 jours.

Le critère de jugement principal était la variation du nombre moyen d'urgenturies quotidiennes, par rapport à la visite initiale ; les urgenturies considérées étaient celles

¹⁰ Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, Komesu YM, Arya LA, Gregory WT et al. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(13):1366-1374.

¹¹ Amundsen CL, Komesu YM, Chermansky C, Gregory WT, Myers DL, Honeycutt EF et al. Two-Year Outcomes of Sacral Neuromodulation Versus Onabotulinumtoxin A for Refractory Urgency Urinary Incontinence: A Randomized Trial. Eur Urol. 2018: 66-73.

enregistrées mensuellement pendant 3 jours consécutifs sur un calendrier mictionnel durant toute la durée du suivi.

Les critères de jugement secondaires portaient sur la mesure de :

- La variation, par rapport à la visite initiale, du nombre de mictions par jour et de nycturies pendant 6 mois ;
- La satisfaction, la qualité de vie des patientes et la sévérité des symptômes évalués mensuellement par différents questionnaires :
 - SF-OAB (Overactive Bladder Questionnaire Short Form) ;
 - Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) ;
 - Questionnaire de sévérité Sandvik ;
 - Urinary Distress Inventory SF ;
 - Incontinence Impact Questionnaire SF ;
 - Index de l'état de santé (Health Utility Index Mark-3).

Les résultats de 364/386 femmes ayant complété au moins un calendrier mictionnel post-traitement ont été pris en compte lors de l'analyse dite en « ITT modifiée ».

Le nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie par jour à l'inclusion était de $6,0 \pm 3,0$ (n=190) dans le groupe TBA et de $5,8 \pm 3,0$ dans le groupe NMS (n=174).

A 6 mois, la réduction des épisodes quotidiens d'urgenturie était plus forte avec la toxine botulique qu'avec la neuromodulation.

Résultat	Groupe TBA (n=190)	Groupe NMS (n=174)	Différence entre les groupes de traitement	p
Variation du nombre moyen d'épisodes quotidiens d'urgenturie (IC 95%)	- 3,89 (-4,26 à -3,52)	-3,25 (-3,64 à -2,87)	0,63 (0,13 à 1,14)	0,01

La pertinence clinique de cette différence statistiquement significative n'est pas renseignée.

Le score de satisfaction était de 67,7/100 dans le groupe TBA et de 59,8/100 dans le groupe NMS. Il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de variation du nombre de mictions/jour et de nycturie, confort et qualité de vie.

En termes d'actes intercurrents et de complications :

- Dans le groupe NMS, 6/178 (3%) ont eu une révision chirurgicale ou une explantation au cours des 6 mois.
- Dans le groupe TBA, 16/191 (8%) ont nécessité un auto-sondage intermittent à 1 mois, 4% à 3 mois et 2% à 6 mois.
- Le nombre d'infections urinaires était de 66/191 (35%) dans le groupe TBA et de 20/178 (11%) dans le groupe NMS. Parmi ces patientes, 39% des 66 patientes du groupe TBA et 30% des 20 patientes du groupe NMS ont eu des infections urinaires multiples.

Suivi à 24 mois : A 24 mois, les données étaient disponibles pour 260/386 patientes (122 dans le groupe NMS et 138 dans le groupe TBA). Il n'y avait plus de différence en termes de variation du nombre moyen d'épisodes quotidiens d'urgenturie entre le groupe TBA (-3,88) et le groupe NMS (-3,50). Le score de satisfaction était de 68,1/100 dans le groupe TBA et de 58,9/100 dans le groupe NMS. Il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de confort et qualité de vie. La variation du nombre de mictions/jour et de nycturie n'était pas rapportée. Le taux d'infection était de 24% dans le groupe TBA versus 10% dans le groupe NMS.

Entre 6 et 24 mois, 2 injections additionnelles étaient autorisées dans le protocole. Parmi les patientes du groupe TBA, 72% ont nécessité une 2ème injection et 48% ont nécessité une 3ème injection. Un quart (24%) des patientes traitées par TBA ont dû recourir à des auto-sondages au cours des 24 mois de suivi.

Parmi les patientes du groupe NMS, 58% (81/139) ont eu une reprogrammation et 17% (14/81) ont eu plus de 3 programmations. Le taux de révision chirurgicale était de 3% (4/139). La principale raison évoquée est la diminution de l'efficacité du neurostimulateur. Le retrait du dispositif a concerné 12/139 patients (8,6%) : 4 infections, 4 diminutions de l'efficacité, 2 douleurs et 2 souhaits de patientes de retirer le neurostimulateur.

Les limites de cette étude sont les suivantes : étude réalisée en ouvert, une seule injection de toxine botulique (200 UI) était prévue au protocole les 6 premiers mois de suivi, pertinence clinique de la différence significative sur le critère principal à 6 mois non renseignée.

Etude de Siegel et al. 2015¹² et 2018¹³

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique réalisée en deux phases, la première était comparative versus un traitement médicamenteux muscarinique ou anticholinergique, randomisée sur 6 mois et réalisée en ouvert, la deuxième n'était pas comparative avec un suivi à 5 ans. Cette étude est détaillée en Annexe I.

Les patients inclus avaient :

- une hyperactivité vésicale définie sur une durée de trois jours par ≥ 8 mictions par jour ou ≥ 2 fuites urinaires involontaires
- et devaient être en échec à au moins un traitement médicamenteux anticholinergique ou antimuscarinique.

Durant la première phase, les 147 patients ayant une hyperactivité vésicale ont été randomisés pour recevoir soit le système de neuromodulation sacré INTERSTIM soit le traitement médicamenteux. Le suivi était de 6 mois. Le critère de jugement principal était le taux de succès thérapeutique défini par une diminution de 50% ou plus du nombre de fuites ou de mictions par jour ou le retour à la normale (moins de 8 mictions par jour).

Durant la deuxième phase, outre les patients déjà désignés (lors de la phase 1) pour recevoir le neurostimulateur, d'autres patients éligibles à la neuromodulation ont été recrutés en vue d'être suivis durant 5 ans.

A 6 mois, l'étude a montré, en intention de traiter, que chez les 147 patients randomisés, le taux de succès était supérieur pour la neuromodulation sacrée (61%) comparativement au traitement médicamenteux (42%) ($p = 0,02$). L'amélioration moyenne de la qualité de vie par rapport à l'inclusion, mesurée par l'échelle ICIQ-OABqol, était de +40,1 points dans le groupe SNM ($n=51$) et de +12,5 points dans le groupe traitement pharmacologique ($n=76$). Il n'y avait pas de seuils permettant d'évaluer la pertinence de la différence d'amélioration moyenne du score de qualité de vie.

A 5 ans, parmi les 340 patients ayant été soumis au test de stimulation pré implantatoire, 272 (80%) ont reçu le stimulateur INTERSTIM. Parmi eux, il y avait 91% de femmes (248/272), âgées en moyenne de $57 \pm 14,2$ ans.

150/272 patients ont eu une visite de suivi. En imputant les données manquantes, le taux de succès pour la neuromodulation sacrée était de 67% à 5 ans ($n=183$ patients analysés).

Le taux d'explantation était de 19,1% (IC95%, 14,1 – 23,9). Elle était liée à la survenue d'un effet indésirable chez 30/272 patients et à un dispositif défaillant chez 7/272 patients. La nécessité de subir un examen par IRM et l'absence ou la perte d'efficacité étaient également des causes citées.

Les limites de cette étude sont les suivantes : étude réalisée en ouvert, hétérogénéité de la population incluse, manque de standardisation du protocole de suivi des patients pouvant impacter la généralisation des résultats à la population générale. D'autre part, les patients éligibles étaient en échec à au moins un traitement médicamenteux anticholinergique ou antimuscarinique, ce qui ne correspond pas à l'indication revendiquée pour INTERSTIM II

¹² Siegel S, Noblett K, Mangel J, Griebing TL, Sutherland SE, Bird ET et al. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2015;34(3):224-30.

¹³ Siegel S, Noblett K, Mangel J, Bennett J, Griebing TL, Sutherland SE et al. Five-Year Followup Results of a Prospective, Multicenter Study of Patients with Overactive Bladder Treated with Sacral Neuromodulation. *J Urol.* 2018;199(1):229-236.

positionnant ce système en 2^{ème} ligne chez les patients en échec à l'ensemble des traitements conservateurs.

Etude post-inscription SOUNDS¹⁴ (protocole et rapport d'étude intermédiaire fournis)

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique (n=25 sites) prospective réalisée chez les patients implantés entre 2014 et 2017.

L'objectif était d'évaluer, jusqu'à 5 ans de suivi, l'efficacité et la sécurité du dispositif INTERSTIM. Les critères d'évaluation n'étaient pas hiérarchisés (gêne urinaire, mictions, fuites, qualité de vie, symptômes urinaires, incontinence fécale, évènements indésirables).

Les critères d'inclusion étaient tous les patients ≥ 18 ans ayant une incontinence urinaire et éligibles à une prise en charge par INTERSTIM en France. Le processus de recrutement des sites mis en place pour assurer un échantillon représentatif de l'ensemble des centres implantant le dispositif est détaillé. Le nombre de patients inclus a été comparé à l'ensemble des centres planteurs et aux données de vente d'INTERSTIM dans les indications urinaires. La stratification des centres a été établie selon le statut et le volume d'activité et la représentativité en termes de répartition géographique a été testée via un test de Chi-deux indiquant l'absence de différence statistiquement significative par rapport aux 99 centres éligibles pour participer à l'étude. Aucun centre n'a inclus plus de 15% des patients. Néanmoins, les caractéristiques des centres ayant inclus les patients n'ont pas été comparées aux caractéristiques des centres n'ayant pas inclus les patients. Dans ces centres, la description des patients ayant eu le test mais non inclus dans l'étude n'est pas détaillée.

Le nombre de sujets nécessaires pour évaluer le taux de révision / explantation était de 250 patients sur 2 ans (200 en primo-implantation et 50 en renouvellement).

321 patients ont été inclus répartis en plusieurs groupes de patients

- Groupe 1 : patients ayant eu une phase-test positive et bénéficiant d'une primo-implantation, suivis jusqu'à 5 ans après implantation (n=182).
- Groupe 2 : patients bénéficiant d'un renouvellement d'implantation, suivis jusqu'à 5 ans après implantation (n=65).
- Groupe 3 : patients ayant eu une phase-test négative et donc non implantés, dont les données de suivi étaient collectées jusqu'à un an après la dernière visite de la phase test (n=55).
- Échecs de sélection (*screen failures*) : patients ni testés ni implantés (refus de consentement, perdus de vue, etc.) (n=19).

Le protocole prévoyait une collecte des données lors des 2 premières visites de suivi selon la pratique clinique des centres¹⁵ la première année après l'implantation (groupes 1, 2 et 3). Puis, pour les groupes 1 et 2 uniquement, une collecte de données lors des visites annuelles jusqu'à 5 ans après l'implantation (visites 3, 4, 5, 6).

Les **résultats intermédiaires** sont fournis dans le rapport produit (analyse des paramètres après les 2 premiers suivis). Ils sont descriptifs et exploratoires. Le rapport définitif sera disponible en mai 2021.

Parmi les 321 patients inclus, 301 ont été testés et 247 implantés par le neurostimulateur INTERSTIM (I et II). L'analyse en ITT porte sur les 301 patients.

La distribution des patients selon le groupe et les caractéristiques des patients à l'inclusion figure dans les tableaux 1 et 2.

¹⁴ Etude post-inscription SOUNDS « Sacral Neuromodulation with INTERSTIM Therapy for intractable urinary voiding dysfunctions ». Interim Clinical Study report. 27/03/2018.

¹⁵ 1er suivi : entre 3 et 4 mois, moyenne de 3,2 mois ; 2^{ème} suivi : entre 9 et 12 mois, moyenne de 10,1 mois.

Tableau 1 – Distribution des patients selon le groupe et l'analyse statistique

Groupe, n (%)	Analyse FAS* (N = 320**)	Analyse ITT* (N = 301)
Groupe 1 « primo-implantation »	182 (56,9%)	182 (60,5%)
Groupe 2 « ré-implantation »	65 (20,3%)	65 (21,6%)
Groupe 3 « non implantation »	54 (16,9%)	54 (17,9%)
Échec de sélection	19 (5,9%)	0

* FAS : Full Analysis Set. ITT: Intended-to-treat; ** 1 patient exclu de l'analyse car il n'a pas signé le PDRF (Patient Data Release Form)

Tableau 2 – Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Échecs de sélection (N = 19)	Primo-implantés (N = 182)	Réimplantés (N = 65)	Non implantés (N = 54)	Total (N = 320)
Age médian (an)	60	61	67	66	63
Femme, n (%)	16 (84,2%)	157 (86,3%)	60 (92,3%)	35 (64,8%)	268 (83,8%)
<i>Étiologie, n (%)</i>					
Rétention	2 (7%)	13 (45%)	5 (17%)	9 (31%)	29 (9,1%)
Hyperactivité vésicale	17 (6%)	169 (58%)	60 (21%)	45 (15%)	291 (90,9%)
Double incontinence	0 (0,0%)	29 (64%)	11 (24%)	5 (11%)	45 (14,1%)

Les symptômes les plus fréquents étaient l'urgenterie (61,1%), la pollakiurie (27,9%) et la rétention urinaire (8,6%). La durée médiane depuis l'apparition du principal symptôme était de 6 ans. L'origine étiologique du principal symptôme était le plus souvent fonctionnelle (258/301, 85,7%), ou neurologique pour certains patients (43/301, 14,3%).

La durée moyenne du 1^{er} et 2^{ème} suivi des patients est mentionnée dans le tableau 3 (2 visites de suivi étaient prévues la 1^{ère} année).

Tableau 3 – Suivi moyen des patients lors du 1^{er} et du 2^{ème} suivi

	Primo-implantés (N = 182)	Réimplantés (N = 65)	Non implantés (N = 54)	Total (N = 301)
Temps (mois) du 1^{er} suivi				
- Patient (n,%) évalués	177 (97,3%)	63 (96,9%)	39 (72,2%)	279 (92,7%)
- Moyenne (DS)	3,0 (2,6)	3,5 (3,0)	4,0 (2,9)	3,2 (2,7)
Temps (mois) du 2^{ème} suivi				
- Patient (n,%) évalués	155 (85,2%)	49 (75,4%)	33 (61,1%)	237 (78,7%)
- Moyenne (DS)	9,6 (3,4)	11,4 (4,4)	10,7 (3,9)	10,1 (3,8)
Patients ayant terminé l'étude après les 2 suivis (n,%)				
Refus suivi par l'investigateur	5	1	1	7
Refus du patient	4	1	10	15
Perdus de vu	3	0	1	4
Décès	2	2	0	4
autre	0	0	1	1

Les déviations au protocole (n=106) ont concerné 86 patients (26,9%) dont 48 (45%) pour une période de test > 14 jours et 33 (31%) pour un report des événements indésirables > 7 jours.

Les critères d'évaluation étaient multiples et non hiérarchisés : les traitements concomitants, la gêne urinaire, le recours à l'auto-sondage, le nombre de mictions et de fuites, la qualité de

vie, les symptômes urinaires, l'incontinence fécale, le taux de révision chirurgicale et les événements indésirables.

Les résultats sur la gêne urinaire, mictions, fuites, qualité de vie, symptômes urinaires, incontinence fécale, taux de révision chirurgicale, recours à l'auto-sondage et événements indésirables sont rapportés.

- **Gêne urinaire évaluée par l'échelle NRS « Numeric rating scale »**

A l'inclusion, le score médian de gêne sur une échelle de 0 « pas de gêne » à 10 « forte gêne » était de 8 [IQR 7-9]. A la visite de suivi n°2¹⁵, le score médian de gêne était de [] chez les patients primo-implantés, de [] [] chez les patients réimplantés et de [] chez les patients non implantés.

Le tableau 4 précise les modifications de l'échelle NRS de l'inclusion à la visite n°2¹⁵.

Tableau 4 – Modifications de l'échelle NRS de l'inclusion à la visite 2

Patient (n,%) évalués	Primo-implantés (125/182, 68,7%)	Réimplantés (41/65, 63,1%)	Non implantés (15/54, 27,8%)	Total (181/301, 60,1%)
Variation absolue: moyenne (DS) ¹⁶	[]	[]	[]	[]
Variation relative: moyenne (DS) ¹⁷	[]	[]	[]	[]

- **Mictions**

Le tableau 5 précise les modifications du nombre de mictions quotidiennes de l'inclusion à la visite n°2¹⁵.

Tableau 5 – Modifications du nombre de mictions quotidiennes de l'inclusion à la visite 2

	Primo-implantés (N = 182)	Réimplantés (N = 65)	Non implantés (N = 54)	Total (N = 301)
Patient (n,%) avec hyperactivité vésicale	[]	[]	[]	[]
Variation absolue: moyenne (DS) ¹⁶	[]	[]	[]	[]
Variation relative: moyenne (DS) ¹⁷	[]	[]	[]	[]
> 50% réduction du nombre de mictions / jour (n, %)	[]	[]	[]	[]

Le nombre de patients ayant au moins 50% de réduction du nombre de mictions par jour était de [] en primo-implantation et de [] en ré-implantation à la visite de suivi n°2¹⁵.

- **Fuites**

Le tableau 6 précise les modifications du nombre de fuites urinaires quotidiennes de l'inclusion à la visite n°2¹⁵.

Tableau 6 – Modifications du nombre de fuites quotidiennes de l'inclusion à la visite 2

	Primo-implantés (N = 182)	Réimplantés (N = 65)	Non implantés (N = 54)	Total (N = 301)
Patients (n,%) avec hyperactivité vésicale	[]	[]	[]	[]
Variation absolue: moyenne (DS) ¹⁶	[]	[]	[]	[]
Variation relative: moyenne	[]	[]	[]	[]

¹⁶ Absolute change: Follow-up value – baseline value

¹⁷ Relative change: 100*(Follow-up value – baseline value)/baseline value (prevue au protocole)

	Primo-implantés (N = 182)	Réimplantés (N = 65)	Non implantés (N = 54)	Total (N = 301)
(DS) ¹⁷				
Patients (n,%) avec aucune fuite				
> 50% réduction du nombre de fuites / jour (n, %)				

Le nombre de patients ayant au moins 50% de réduction du nombre de fuites par jour était de [REDACTED] en primo-implantation et de [REDACTED] en ré-implantation à la visite de suivi n°2¹⁵.

• Qualité de vie

- Score DITROVIE

Le score de qualité de vie DITROVIE est gradé de 10 à 50, les plus petites valeurs correspondant à une meilleure qualité de vie. Ce score est spécifique des troubles urinaires. Les résultats sur ce score sont uniquement disponibles pour les patients ayant testé INTERSTIM (patients primo-implantés et réimplantés) et ayant complété le questionnaire aux 2 visites. Les valeurs à l'inclusion et à la 2^{ème} visite permettant de calculer les variations moyennes absolues et relatives n'étaient pas précisées.

Le tableau 7 précise les modifications du score DITROVIE de l'inclusion à la visite n°2¹⁵.

Tableau 7 – Modifications du score DITROVIE de l'inclusion à la visite 2

Patients ayant complété le questionnaire aux 2 visites	Primo-implantés (n = 121/182, 66,5%)	Réimplantés (N = 39/65, 60,0%)
Variation absolue: moyenne (DS) ^{1b}		
Variation relative: moyenne (DS) ¹⁷		

Le score a été amélioré de [REDACTED] environ pour les patients primo-implantés et réimplantés.

- Score EQ-5D-5L

Le questionnaire EQ-5D-5L est composé de cinq dimensions permettant de calculer un index final entre 0 et 1. Un index proche de 1 correspond à une meilleure qualité de vie. Les résultats sur ce score sont uniquement disponibles pour les patients ayant testé INTERSTIM (patients primo-implantés et réimplantés) et ayant complété le questionnaire aux 2 visites. Les valeurs à l'inclusion et à la 2^{ème} visite permettant de calculer les variations moyennes absolues et relatives n'étaient pas précisées.

Le tableau 8 précise les modifications du score EQ-5D-5L de l'inclusion à la visite n°2¹⁵.

Tableau 8 – Modifications du score EQ-5D-5L de l'inclusion à la visite 2

Patients ayant complété le questionnaire aux 2 visites	Primo-implantés (n = 124/182, 68,1%)	Réimplantés (n = 36/65, 55,4%)
Variation absolue: moyenne (DS) ^{1b}		
Variation relative: moyenne (DS) ¹⁷		

[REDACTED] du score EQ-5D-5L entre l'inclusion et la visite de suivi n°2.

• Symptômes urinaires

Les symptômes urinaires ont été évalués par le questionnaire USP « Urinary Symptoms Profile » standardisé composé de 13 items et 3 dimensions, indépendamment de l'étiologie de l'incontinence urinaire. Ce questionnaire était prévu au protocole selon les trois dimensions suivantes: l'incontinence urinaire à l'effort (USP 1, score variant de 0 à 9) ; l'hyperactivité vésicale (USP 2, score variant de 0 à 21) et la dysurie (USP 3, score variant de 0 à 9). Des valeurs inférieures représentent de meilleurs symptômes urinaires. Les valeurs à l'inclusion et à la 2^{ème} visite permettant de calculer les variations moyennes absolues et relatives n'étaient pas précisées.

Le tableau 9 précise les modifications des scores USP de l'inclusion à la visite n°2¹⁵.

Tableau 9 – Modifications des scores USP de l'inclusion à la visite 2

	Primo-implantés (N = 182)	Réimplantés (N = 65)
USP 1 (Stress urinary Incontinence dimension)		
Patients ayant complété le questionnaire aux 2 visites	██████████	██████████
Variation absolue: moyenne (DS) ^{1b}	██████████	██████████
Variation relative: moyenne (DS) ^{1r}	██████████	██████████
USP 2 (Overactive Bladder dimension)		
Patients ayant complété le questionnaire aux 2 visites	██████████	██████████
Variation absolue: moyenne (DS) ^{1b}	██████████	██████████
Variation relative: moyenne (DS) ^{1r}	██████████	██████████
USP 3 (Low Stream dimension)		
Patients ayant complété le questionnaire aux 2 visites	██████████	██████████
Variation absolue: moyenne (DS) ^{1b}	██████████	██████████
Variation relative: moyenne (DS) ^{1r}	██████████	██████████

Les scores ██████████ sur l'incontinence urinaire à l'effort et sur l'hyperactivité vésicale, chez les patients primo-et ré-implantés. ██████████ sur la dysurie.

• **Incontinence fécale (score de Wexner)**

Le score de Wexner permet d'évaluer la sévérité de l'incontinence fécale avec une gradation de 0 à 20, les scores inférieurs représentant une meilleure continence fécale.

Parmi les patients analysés, 45 avaient une double incontinence urinaire et fécale à l'inclusion : 29 patients primo-implantés, 11 patients réimplantés et 5 patients non-implantés. Les valeurs à l'inclusion et à la 2^{ème} visite permettant de calculer les variations moyennes absolues et relatives n'étaient pas précisées.

Le tableau 10 précise les modifications du score de Wexner de l'inclusion à la visite n°2¹⁵.

Tableau 10 – Modifications du score de Wexner de l'inclusion à la visite 2

	Primo-implantés (N = 182)	Réimplantés (N = 65)
Patients ayant complété le questionnaire aux 2 visites	██████████	██████████
Variation absolue: moyenne (DS) ^{1b}	██████████	██████████
Variation relative: moyenne (Q1-Q3)	██████████	██████████

Le nombre de patients analysés était limité (15 dans le groupe 1 et 5 dans le groupe 2).

• **Recours à l'auto-sondage**

Le tableau 11 précise les modifications du nombre d'auto-sondages de l'inclusion à la visite n°2¹⁵.

Tableau 11 – Modifications du nombre d'auto-sondages de l'inclusion à la visite 2

	Primo-implantés (N = 182)	Réimplantés (N = 65)	Non implantés (N = 54)	Total (N = 301)
Patient (n,%) avec rétention urinaire	██████████	██████████	██████████	██████████
Patients ayant complété le questionnaire aux 2 visites	██████████	██████████	█	██████████
Variation absolue: moyenne (DS) ¹⁶	██████████	█	█	██████████
Variation relative: moyenne (DS) ¹⁷	██████████	█	█	██████████

Le nombre de patients analysés était limité (3 dans le groupe 1 et 1 dans le groupe 2).

• Évènements indésirables

Les évènements indésirables ont été collectés jusqu'au 28 juillet 2017. La durée moyenne de suivi était de $24,2 \pm 7,5$ mois pour les 182 patients primo-implantés et de $24,7 \pm 6,6$ mois pour les 65 patients réimplantés.

Le tableau 12 précise les incidences des évènements indésirables.

Tableau 12 – Incidence des évènements indésirables

	Primo-implantés (N = 182)	Réimplantés (N = 65)	Non implantés (N = 54)	Total (N = 301)
Évènements indésirables (EI)				
Évènements (n)	1	1	1	3
Patients (n)	182	65	54	301
% Patients (IC 95%)	0,55 (0,00 - 1,10)	1,54 (0,77 - 2,30)	1,85 (0,93 - 2,77)	1,00 (0,50 - 1,50)
EI lié à l'intervention				
Évènements (n)	1	1	1	3
Patients (n)	182	65	54	301
% Patients (IC 95%)	0,55 (0,00 - 1,10)	1,54 (0,77 - 2,30)	1,85 (0,93 - 2,77)	1,00 (0,50 - 1,50)
EI lié au dispositif				
Évènements (n)	1	1	1	3
Patients (n)	182	65	54	301
% Patients (IC 95%)	0,55 (0,00 - 1,10)	1,54 (0,77 - 2,30)	1,85 (0,93 - 2,77)	1,00 (0,50 - 1,50)
EI grave lié au dispositif				
Évènements (n)	1	1	1	3
Patients (n)	182	65	54	301
% Patients (IC 95%)	0,55 (0,00 - 1,10)	1,54 (0,77 - 2,30)	1,85 (0,93 - 2,77)	1,00 (0,50 - 1,50)
Révision chirurgicale				
Évènements (n)	1	1	1	3
Patients (n)	182	65	54	301
% Patients (IC 95%)	0,55 (0,00 - 1,10)	1,54 (0,77 - 2,30)	1,85 (0,93 - 2,77)	1,00 (0,50 - 1,50)

b dont 2 décès, c dont 2 décès, a dont 4 décès

Les évènements indésirables (EI) les plus fréquents étaient la diminution de l'efficacité du dispositif [REDACTED], la douleur au niveau du site d'implantation [REDACTED]

[REDACTED] et l'infection du site d'implantation [REDACTED]

Parmi les [REDACTED] évènements indésirables graves :

[REDACTED] et [REDACTED] étaient liés à la procédure [REDACTED].

Les EI graves les plus fréquents étaient la diminution de l'efficacité [REDACTED], l'infection du site d'implantation [REDACTED]

[REDACTED] et le déplacement de l'électrode [REDACTED]

[REDACTED] décès ont été observés, aucun n'était lié à l'intervention.

Le nombre de révisions chirurgicales (repositionnement, remplacement ou explantation) était de [REDACTED] la plupart ayant été réalisées la première année suivant l'implantation définitive.

Les résultats de cette étude sont exploratoires, la population de patients est hétérogène avec peu de patients en rétention urinaire ([REDACTED] les caractéristiques des centres ayant inclus les patients n'ont pas été comparées aux caractéristiques des centres n'ayant pas inclus les patients, le nombre de paramètres évalués est multiple sans seuils ou variation définis a priori et permettant d'évaluer la pertinence clinique des résultats observés. La durée de suivi est courte.

04.1.1.2. INDICATIONS FÉCALES

4.1.1.2.1. RAPPEL DES AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 8/12/2009⁷, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec :

- une ASA IV par rapport aux autres traitements de deuxième intention,
- Ce nouvel avis a été émis sur la base des éléments suivants :
 - 2 études contrôlées randomisées (Tjandra et al.¹⁸ (2008) et Leroi et al.¹⁹ (2005)) ne permettant pas de conclure ou d'écarter un effet placebo,
 - 7 séries de cas comprenant au total :
 - 300 patients suivis pendant 12 à 25,5 mois en moyenne, inclus dans des études prospectives non comparatives publiées en 2004 et 2007 ne permettant pas de juger l'effet propre de la neuromodulation ;
 - et une étude de cohorte (étude de Dudding et al., 2008) de 69 patients suivis pendant 10 ans visant à identifier des facteurs prédictifs de succès clinique.

Au total, les données montraient un effet placebo qui s'exerce dès la mise en place du système neuromodulateur (phase de test). Ces données n'ont pas permis d'affirmer l'efficacité propre de la stimulation dans l'incontinence fécale. Les données de suivi à moyen et long terme portaient sur un nombre restreint de patients. Les facteurs prédictifs de succès à moyen et long terme, ainsi que les taux d'infection et de révision (incluant les repositionnements d'électrodes) n'étaient pas connus.

La Commission a proposé l'inscription dans cette indication pour une durée de 2 ans afin de disposer des résultats d'un registre exhaustif de tous les patients ayant bénéficié du stimulateur INTERSTIM implanté dans l'indication d'incontinence fécale. La Commission a précisé que ce registre devait permettre d'évaluer les pratiques, l'efficacité de la neuromodulation sacrée, les taux d'explantation, de réintervention et de changement, les complications et les effets indésirables.

Dans l'avis de renouvellement d'inscription de la Commission du 03 décembre 2013⁸, aucune nouvelle étude clinique spécifique du dispositif INTERSTIM n'était disponible. Les résultats relatifs à l'étude post-inscription demandée n'étaient pas fournis.

La Commission a souligné que « *l'intérêt clinique spécifique d'INTERSTIM à moyen et long terme en termes d'efficacité, de taux de révision chirurgicale, de morbidité ne peut être confirmé* » et a conditionné le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats du registre demandé.

4.1.1.2.2. NOUVELLES DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Revue Cochrane Taha et al.²⁰

Cette revue systématique de la littérature a évalué l'intérêt de la neuromodulation sacrée (NMS) dans le traitement de l'incontinence fécale et de la constipation. Les résultats relatifs à l'incontinence fécale sont détaillés ci-après. Les critères de recherche, d'inclusion et de non inclusion des études étaient décrits. Les critères d'évaluation principaux retenus étaient la qualité de vie et l'amélioration clinique de l'incontinence fécale. Les études retenues étaient les essais cliniques, randomisés ou quasi-randomisés et les essais en cross over, sans limitation de date antérieure de publication et jusqu'au 05/02/2015. Tous les patients adultes ayant une incontinence fécale ont été inclus. Le bras comparateur incluait les traitements placebo ou tout autre traitement alternatif hormis la NMS. Les dispositifs médicaux utilisés (dont INTERSTIM) et les traitements utilisés dans le bras comparateur n'étaient pas décrits dans la revue systématique.

¹⁸ Tjandra JJ, Chan MK, Yeh CH, Murray-Green C. Sacral nerve stimulation is more effective than optimal medical therapy for severe fecal incontinence: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum*. 2008 51(5):494-502.

¹⁹ Leroi AM, Parc Y, Lehur PA, Mion F, Barth X, Rullier E et al. Efficacy of sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a multicenter double-blind crossover study. *Annals of Surgery*. 2005: 662-9.

²⁰ Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, Ramsanahie A, Knowles CH. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8.

Parmi les 197 études identifiées, 6 études concernant le traitement de l'incontinence fécale chez 219 patients ont été retenues :

- 2 essais cliniques en bras parallèles, chez 15 et 53 patients suivis pendant 3 et 12 mois (études de Tjandra et al. (2008) et Thin et al. (2015)) ;
- 4 essais en crossover, chez 2, 7, 16 et 34 patients suivis pendant 2 semaines à 3 mois (études de Vaizey et al. (2000), Leroi et al. (2005), Sorensen et al. (2010) et Kahlke et al. (2015)).

Les essais de Tjandra et al.²¹ (2008) et Leroi et al.²² (2005) ont été évalués par la Commission dans son avis du 08/12/2009.

En termes de bénéfice clinique, les auteurs précisent que dans les 2 essais cliniques en bras parallèles, la NMS a permis de diminuer les épisodes d'incontinence fécale par rapport à un groupe contrôle. Les données issues des essais en cross over ont également montré une diminution des épisodes d'incontinence fécale lorsque le neurostimulateur était activé.

Les événements indésirables n'ont pas été reportés systématiquement dans tous les essais. En termes d'événements indésirables, les 2 essais en bras parallèles ont reporté des complications mineures chez 3 et 10% des patients. Dans un essai en cross over sur 34 patients, 7 ont été exclus de l'essai en raison de complications, 4 ont eu une complication nécessitant un changement d'implant. Les autres événements indésirables étaient principalement des douleurs, mauvais positionnement de la sonde et hématome.

La qualité méthodologique des études était faible : absence d'information sur la méthode de randomisation et allocation des traitements, hétérogénéité des critères d'évaluation, de la population incluse, de la collecte des données et des méthodes d'analyse, faible effectif, durée de suivi courte.

Les auteurs soulignent que les données limitées suggèrent que la NMS peut améliorer la continence des patients ayant une incontinence fécale.

4.1.1.2.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

L'étude de Kahlke (2015)²³, dont l'objectif était d'évaluer en cross over la NMS avec le dispositif INTERSTIM chez 31 patients pendant 3 mois, n'a pas été détaillée dans la mesure où elle a été prise en compte dans la revue Cochrane Taha et al²⁰.

Etude post-inscription French Fecal Registry²⁴ (protocole et rapport d'étude fournis)

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique (n=16 sites), ouverte. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du dispositif INTERSTIM chez 234 patients ayant une incontinence fécale inclus entre 2014 et 2016.

Les critères d'inclusion étaient tous les patients ≥ 18 ans ayant une incontinence fécale et éligibles à une prise en charge par INTERSTIM en France. Le processus de recrutement des sites mis en place pour assurer un échantillon représentatif de l'ensemble des centres implantant le dispositif dans les indications fécales est détaillé. La stratification des centres a été établie selon le statut, le volume d'activité et la répartition géographique. Le nombre de patients inclus a été comparé à l'ensemble des centres planteurs et aux données de vente d'INTERSTIM dans les indications fécales. Ces résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative par rapport aux 28 centres éligibles pour participer à l'étude. Néanmoins, les caractéristiques des centres ayant inclus les patients n'ont pas été comparées aux caractéristiques des centres n'ayant pas inclus les patients. Dans ces

²¹ Tjandra JJ, Chan MK, Yeh CH, Murray-Green C. Sacral nerve stimulation is more effective than optimal medical therapy for severe fecal incontinence: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum*. 2008 51(5):494-502.

²² Leroi AM, Parc Y, Lehur PA, Mion F, Barth X, Rullier E et al. Efficacy of sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a multicenter double-blind crossover study. *Annals of Surgery*. 2005; 662-9.

²³ Kahlke V, Topic H, Peleikis HG, Jongen J. Sacral Nerve Modulation for Fecal Incontinence: Results of a Prospective Single-Center Randomized Crossover Study. *Dis Colon Rectum*. 2011; 235-40.

²⁴ Etude post-inscription French Fecal Registry « Post-Approval Follow-up Study on Sacral Neuromodulation for the Treatment of Fecal Incontinence ». Final Clinical Study report. 13/04/2018.

centres, la description des patients ayant eu le test mais non inclus dans l'étude n'est pas détaillée.

Trois visites de suivi après implantation étaient prévues, selon les pratiques de chaque centre: 1^{ère} visite à 1-3 mois, 2^{ème} visite à 4-8 mois, 3^{ème} visite à 9-15 mois. Chaque patient devait remplir un calendrier des selles sur 21 jours avant l'inclusion, durant la phase-test et avant chaque visite de suivi.

Le nombre de sujets nécessaires à inclure était de 286 patients. Les inclusions ont été suspendues en 2016 en raison d'un décalage entre la durée de la phase de test mentionnée dans la notice (14 jours maximum) et les conditions de prise en charge (au moins 21 jours et au plus 30 jours)²⁵.

234 patients ont été inclus et 221 ont terminé la phase de test (population ITT). Il n'y avait pas de registre de non inclusion des patients.

Plusieurs groupes de patients ont été constitués :

Groupes de patients		Total (n)
Groupe 0	patients ni testés ni implantés (refus de consentement, perdus de vue, etc.)	13
Groupe 1	patients ayant eu une phase-test positive et implantés suivis jusqu'à la visite 3 (9-15 mois après implantation).	178
Groupe 2	patients ayant eu une phase-test négative et non implantés dont les données de suivi étaient collectées jusqu'à la visite de suivi 2 (à 4-8 mois).	43

Parmi les 178 patients définitivement implantés (groupe 1), 172 étaient des primo-implantations.

Les patients étaient majoritairement de sexe féminin (184/221, 83,3%), leur âge moyen était de 62,1 ans \pm 13,1. La durée moyenne entre l'apparition des symptômes d'incontinence fécale et l'inclusion dans l'étude était de 8 ans (0-43 ans), avec une durée médiane de 5 ans. Une double incontinence était présente chez 81/221 patients (36,7%). Les étiologies principales de l'incontinence fécale incluaient un traumatisme obstétrical (66/221, 30%), un traumatisme post-chirurgical (47/221, 21%) et une neuropathie périphérique (38/221, 17%). Les déviations au protocole (n=153) ont concerné 112 patients (47,9%). La plupart étaient liées au remplissage incomplet des données (n=66 déviations), à l'intervention (n=46), au non suivi du PDRF (n=27) ou au non-respect des critères d'éligibilité (n=3).

• Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50% du nombre de fuites hebdomadaires à la 2e visite de suivi (4-8 mois après implantation) par rapport à l'inclusion, et sans événement indésirable grave, ni aucun événement ou effet indésirable grave lié au dispositif suite à la phase-test. Les résultats sont détaillés dans le tableau 13.

Parmi les 178 patients implantés, 23 ont été exclus (13,5%) de l'analyse :

- 6 patients présentaient à l'inclusion une valeur aberrante de 0 fuite.
- Pour 17 patients, aucune donnée sur le nombre de fuites à l'inclusion n'était disponible.

Par conséquent, 155 patients ont été inclus dans l'analyse principale. A la 2e visite de suivi (4-8 mois après implantation), l'information sur le nombre de fuites hebdomadaires était renseignée pour 105 patients et une méthode de gestion des données manquantes a permis l'imputation de 50 patients (32,3%) pour l'analyse.

²⁵ La notice des électrodes a été actualisée le 01/09/2018 et mentionne que « l'évaluation avancée ne doit pas dépasser vingt-huit (28) jours ».

Tableau 13 – Résultats relatifs au critère de jugement principal

Nombre de patients analysés	Total (groupe 1)	Primo-implantés	Réimplantés
Taux de réponse [IC 95%]			
Fuites /semaines			
Inclusion (moyenne / médiane)			
Suivi 2 (moyenne / médiane)			
Différence absolue (moyenne / médiane)			
Différence relative (moyenne / médiane)			

Aucune information n'est disponible pour les [redacted] patients non implantés (groupe 2).

• **Nombre de fuites par semaine**

Le nombre de fuites par semaine dans les groupes 1 et 2 est mentionné dans le tableau 14.

Tableau 14 – Résultats relatifs au nombre de fuites / semaine (moyenne / médiane)

	Groupe 1	Groupe 2
Inclusion (moyenne / médiane)		
Suivi 1 (moyenne / médiane)		
Suivi 2 (moyenne / médiane)		
Suivi 3 (moyenne / médiane)		
Différence absolue* (moyenne / médiane)		
Différence absolue ** (moyenne / médiane)		

NP = non précisé ; * De l'inclusion au suivi 2 ; ** De l'inclusion au suivi 3.

Dans le groupe 1, le nombre de fuites par semaine a diminué de [redacted] patients analysés au 2^{ème} suivi (4 à 8 mois après l'implantation) et à [redacted] patients analysés au 3^{ème} suivi (9 à 15 mois après l'implantation).

• **Nombre d'exonérations fécales par semaine**

Le nombre de selles par semaine est mentionné dans le tableau 15.

Tableau 15 – Résultats relatifs au nombre d'exonérations fécales / semaine (moyenne / médiane)

	Groupe 1	Groupe 2
Inclusion (moyenne / médiane)		
Suivi 1 (moyenne / médiane)		
Suivi 2 (moyenne / médiane)		
Suivi 3 (moyenne / médiane)		
Différence absolue* (moyenne / médiane)		
Différence absolue ** (moyenne / médiane)		

NP = non précisé ; * De l'inclusion au suivi 2 ; ** De l'inclusion au suivi 3.

Au 3^{ème} suivi, le nombre d'exonérations fécales par semaine a diminué de [redacted] patients analysés dans le groupe 1.

• **Délai de retenue**

Le nombre et la proportion de patients selon le délai de retenue à chaque visite (moins d'une minute, entre 1 et 5 minutes, entre 5 et 15 minutes, plus de 5 minutes) et leur évolution par rapport à l'inclusion (amélioration, absence de changement, aggravation) sont mentionnés dans le tableau 16.

Tableau 16 – Résultats relatifs au délai de retenue

	Groupe 1	Groupe 2
Inclusion (mesures disponibles n,%)		
< 1 minute		
Entre 1 et 5 minutes		
Entre 5 et 15 minutes		

	Groupe 1	Groupe 2
> 15 minutes		
Suivi 2 (mesures disponibles n,%)		
< 1 minute		
Entre 1 et 5 minutes		
Entre 5 et 15 minutes		
> 15 minutes		
Amélioration (suivi 3 – inclusion)		
mesures disponibles (n,%)		
Amélioration (n, %)		
Pas de changement (n, %)		
Aggravation (n, %)		

NP = non précisé

Au 3^{ème} suivi, le délai de retenue a été amélioré chez [redacted] patients et s'est aggravé chez [redacted] patients dans le groupe 1. Les données n'étaient pas disponibles pour le groupe 2.

• Score de Wexner

Le score de Wexner permet d'évaluer la sévérité de l'incontinence fécale avec une gradation de 0 à 20, les scores inférieurs représentant une meilleure continence fécale.

Le score de Wexner est mentionné dans le tableau 17.

Tableau 17 – Résultats relatifs au score de Wexner (moyenne / médiane)

	Groupe 1	Groupe 2
Inclusion (moyenne / médiane)		
Suivi 1 (moyenne / médiane)		
Suivi 2 (moyenne / médiane)		
Suivi 3 (moyenne / médiane)		
Amélioration (suivi 2 – inclusion)		
mesures disponibles (n, %)		
moyenne (médiane)		
Amélioration (suivi 3 – inclusion)		
mesures disponibles (n, %)		
moyenne (médiane)		

NP = non précisé

Au 3^{ème} suivi, le score moyen de Wexner a diminué de [redacted] analysés dans le groupe 1.

• Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée à l'aide du score Faecal Incontinence Quality of Life (FIQL).

Le questionnaire FIQL est composé de 29 items regroupés en 4 dimensions : comportement / faire face (9 items), dépression (7 items), perception de soi et embarras (3 items), mode de vie (10 items). À chaque item correspond une note de 1 (correspondant à la situation la plus mauvaise) à 5, permettant le calcul d'un score par dimension. Il n'y avait pas de score global prévu au protocole.

Les évolutions du score de FILQ selon les 4 dimensions sont mentionnées dans le tableau 18.

Tableau 18 – Résultats relatifs aux évolutions du score de FILQ

	Groupe 1	Groupe 2
Comportement		
Score [1-5] inclusion (moyenne ± DS), mesures disponibles		
Score [1-5] suivi 2 (moyenne ± DS), mesures disponibles		
Score [1-5] suivi 3 (moyenne ± DS), mesures disponibles		
Variation absolue suivi 3 – inclusion :		
– moyenne (médiane) / mesures disponibles		

	Groupe 1	Groupe 2
Dépression		
Score [1-5] inclusion (moyenne ± DS), mesures disponibles		
Score [1-5] suivi 2 (moyenne ± DS), mesures disponibles		
Score [1-5] suivi 3 (moyenne ± DS), mesures disponibles		
Variation absolue suivi 3 – inclusion :		
– moyenne (médiane) / mesures disponibles		
Perception de soi et embarras		
Score [1-5] inclusion (moyenne ± DS), mesures disponibles		
Score [1-5] suivi 2 (moyenne ± DS), mesures disponibles		
Score [1-5] suivi 3 (moyenne ± DS), mesures disponibles		
Variation absolue suivi 3 – inclusion :		
– moyenne (médiane) / mesures disponibles		
Mode de vie		
Score [1-5] inclusion (moyenne ± DS), mesures disponibles		
Score [1-5] suivi 2 (moyenne ± DS), mesures disponibles		
Score [1-5] suivi 3 (moyenne ± DS), mesures disponibles		
Variation absolue suivi 3 – inclusion :		
– moyenne (médiane) / mesures disponibles		

NP = non précisé ; DS= déviation standard

• Satisfaction

À chaque visite, les patients évaluaient leur satisfaction sur une échelle allant de -5 (absence de satisfaction) à +5 (satisfaction maximale).

Les scores moyens de satisfaction sont mentionnés dans le tableau 19.

Tableau 19 – Résultats relatifs aux scores moyens de satisfaction

	Groupe 1	Groupe 2
Suivi 1 (moyenne / médiane), mesures disponibles		
Suivi 2 (moyenne / médiane), mesures disponibles		
Suivi 3 (moyenne / médiane), mesures disponibles		

NP = non précisé

• Description des pratiques et techniques d'implantation

Parmi les 221 patients ayant bénéficié d'une phase-test, [redacted] ont été implantés par INTERSTIM. L'intervention chirurgicale était réalisée par un chirurgien digestif dans [redacted] des cas [redacted]. La plupart des patients [redacted] ont eu une seule visite de test. La durée médiane de la phase-test était de [redacted] la durée moyenne était de [redacted] jours.

Parmi les 178 patients définitivement implantés, [redacted] ont été implantés par le neuromodulateur INTERSTIM II (réf. 3058).

La reprogrammation des paramètres de stimulation a été nécessaire chez [redacted] patients à la 1ère visite, chez [redacted] à la 2e visite et chez [redacted] à la 3e visite. La reprogrammation nécessitait majoritairement moins de 15 minutes.

• Évènements indésirables

La durée moyenne d'exposition à INTERSTIM était de $10,2 \pm 5,7$ mois ($12,62 \pm 3,25$ mois dans le groupe 1 et $0,28 \pm 0,56$ mois dans le groupe 2). [redacted]. Un total de [redacted] évènements indésirables (EI) décrits dans le tableau 20 a été reporté chez [redacted] patients.

Tableau 20 – Incidence des évènements indésirables

	Total	Groupe 1	Groupe 2
Évènements indésirables (EI)			
Évènements (n)			

	Total	Groupe 1	Groupe 2
Patients (n)			
% Patients			
El grave			
Évènements (n)			
Patients (n)			
% Patients			
El en lien avec l'intervention			
Évènements (n)			
Patients (n)			
% Patients			
El grave en lien avec le DM			
Évènements (n)			
Patients (n)			
% Patients			
Révision chirurgicale			
Évènements (n)			
Patients (n)			
% Patients			
Remplacement			
Évènements (n)			
Patients (n)			
% Patients			
Explantation définitive			
Évènements (n)			
Patients (n)			
% Patients			

Les EI liés au dispositif ou à l'intervention les plus fréquents étaient la diminution de l'efficacité [REDACTED] l'infection du site d'implantation [REDACTED] et la douleur périnéale [REDACTED]

Le nombre de révisions chirurgicales était de [REDACTED] avec [REDACTED] remplacements du stimulateur ou de ses accessoires chez [REDACTED] et [REDACTED] explantations définitives chez [REDACTED]

Les limites de cette étude sont les suivantes : l'analyse des critères de jugement été réalisée à partir des données disponibles des patients implantés avec un nombre important de données manquantes lors des visites de suivi, la méthode de gestion des données manquantes n'est pas décrite, les caractéristiques des patients inclus n'ont pas été comparées aux caractéristiques des patients non inclus, le nombre de sujets nécessaires n'a pas été atteint, le nombre de paramètres évalués est multiple sans seuils ou variation définis a priori permettant d'en évaluer la pertinence clinique et la durée de suivi est courte.

04.1.1.3. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES

Outre les événements indésirables recensés dans les études cliniques, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur en France rapportent 26 événements pour le système INTERSTIM (neurostimulateur et électrode) entre le 01/04/2013 et le 31/01/2018.

Ces événements de matériovigilance sont détaillés dans le tableau 21 ci-dessous.

Tableau 21 – Évènements de matériovigilance transmis par le demandeur

Neurostimulateur (réf. 3023 et 3058)	
Anomalie non identifiée	6
Variation de l'intensité de la stimulation	4
Anomalie liée à l'impédance	2
Fin de vie de la batterie	3

Problème de connexion/déconnexion	3
Sous-total	18
Electrode (réf. 3889)	
Anomalie non identifiée	4
Anomalie liée à l'impédance	2
Rupture de l'électrode	2
Sous-total	8
Total	26

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Dans les indications urinaires, les résultats définitifs relatifs à l'étude post-inscription demandée ne sont pas disponibles.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 5 nouvelles publications et les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription d'INTERSTIM dans les indications urinaires et 2 publications ainsi que les résultats de l'étude post-inscription d'INTERSTIM dans les indications fécales ont été fournies.

Dans les indications urinaires :

- *Les conclusions de la revue systématique non spécifique sont en faveur d'un bénéfice de la NMS par rapport aux traitements non antimuscariniques dans l'hyperactivité vésicale, en termes d'amélioration des symptômes (épisodes d'incontinence quotidiens, nombre de protections utilisées par jour, nombre de mictions par jour) et de qualité de vie.*
- *Les résultats issus de l'étude randomisée et multicentrique comparant INTERSTIM aux injections de 200 UI de toxine botulique de type A (BOTOX) chez les patients atteints d'incontinence urinaire par urgenturie réfractaire aux traitements conservateurs ont indiqué une réduction des épisodes quotidiens d'urgenturie plus forte à 6 mois avec la toxine botulique A (-3,89) par rapport à INTERSTIM (-3,25) chez 364/386 patients. La pertinence clinique de cette différence significative n'était pas renseignée. Les résultats à 24 mois chez 260/386 patientes ne montraient pas de différence. Il n'y avait pas de différence en termes de confort et qualité de vie. Le nombre d'infections urinaires à 6 et 24 mois était de 35% et 24% dans le groupe BOTOX et de 11% et 10% dans le groupe INTERSTIM, respectivement. Dans le groupe INTERSTIM, 58% des patients ont eu une reprogrammation et 3% une révision chirurgicale.*
- *Les résultats issus de l'étude prospective, multicentrique comparant INTERSTIM à un traitement médicamenteux standard chez 147 patients ayant une hyperactivité vésicale après échec à au moins un traitement anticholinergique ou antimuscarinique et suivis pendant 6 mois ont indiqué un taux de succès thérapeutique supérieur pour INTERSTIM (61%) comparativement au traitement médicamenteux (42%). Néanmoins, les patients éligibles n'étaient pas en échec à l'ensemble des traitements médicamenteux conservateurs. Les données de suivi à 5 ans des 272 patients utilisateurs d'INTERSTIM ont indiqué un taux de succès thérapeutique de 67% chez 183 patients analysés. Le taux d'explantation était de 19,1%.*
- *Les résultats du rapport intermédiaire issu de l'étude post-inscription SOUNDS réalisée chez 321 patients éligibles à une prise en charge par INTERSTIM en France entre 2014*

et 2017 et suivis pendant 1 an sont en faveur d'une amélioration de la gêne et des symptômes urinaires, d'une diminution du nombre de mictions et de fuites et d'une amélioration de la qualité de vie (score DITROVIE). Les événements indésirables les plus fréquents étaient la diminution de l'efficacité du dispositif, la douleur au niveau du site d'implantation et l'infection du site d'implantation et ont concerné [REDACTED] des patients inclus dans l'étude. Les révisions chirurgicales (repositionnement, remplacement ou explantation) ont été réalisées la première année suivant l'implantation définitive et ont concernés [REDACTED] des patients inclus.

Dans les indications fécales :

- Les conclusions de la revue systématique non spécifique étaient en faveur d'un bénéfice de la NMS dans le traitement de l'incontinence fécale par rapport au groupe contrôle (traitement placebo ou tout autre traitement alternatif) en soulignant les données limitées de ces essais.
- Les résultats issus de l'étude post-inscription French Fecal Registry réalisée chez 234 patients éligibles à une prise en charge par INTERSTIM en France entre 2014 et 2016 ont montré un taux de réponse de [REDACTED]²⁶, 4 à 6 mois après l'implantation. Concernant les critères secondaires, les résultats étaient en faveur d'une diminution du nombre de fuites et d'exonérations fécales et d'une amélioration de la qualité de vie (score FILQ). Les événements indésirables les plus fréquents étaient la diminution de l'efficacité du dispositif [REDACTED] l'infection du site d'implantation [REDACTED] et la douleur périnéale [REDACTED]. Les révisions chirurgicales et les explantations ont concernés [REDACTED] des patients inclus.

L'ensemble de ces études est en faveur d'une amélioration des symptômes dans les troubles mictionnels et dans l'incontinence fécale. Néanmoins, les limites méthodologiques des études limitent l'interprétation des résultats.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

04.1.2.1. INDICATIONS URINAIRES

Les recommandations de l'European Association of Urology (EAU)²⁷, fondées sur une analyse de la littérature par un groupe d'experts et publiées en 2018, précisent la stratégie de prise en charge des patients ayant une incontinence urinaire incluant notamment les troubles irritatifs et rétentionnistes.

Les traitements de première intention sont :

- les règles hygiéno-diététiques ;
- la rééducation vésicale et périnéale ;
- l'usage de protections ou de dispositifs de recueil si nécessaire ;
- le recours à des vidanges systématiques ou provoquées chez les personnes âgées ou dépendantes ;
- les traitements pharmacologiques de type anticholinergiques/antimuscariniques ;
- l'électrostimulation du plancher pelvien ;

²⁶ Taux de réponse défini comme une réduction d'au moins 50% du nombre de fuites hebdomadaires à la 2e visite de suivi (4-8 mois après implantation) par rapport à l'inclusion, et sans événement indésirable grave, ni aucun événement ou effet indésirable grave lié au dispositif suite à la phase-test.

²⁷ Burkhard FC, Bosch LHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. Eur Assoc Urol. 2018 <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence-2018-large-text.pdf>

- la stimulation percutanée du nerf tibial.

En deuxième intention, la neuromodulation sacrée est un traitement symptomatique proposé dans les troubles mictionnels, irritatifs ou rétentionnistes, rebelles à ces traitements conservateurs.

Dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique chez l'adulte caractérisée par une pollakiurie invalidante par impériosité avec incontinence, la toxine botulique A (BOTOX) est également un traitement de deuxième intention, en cas d'échec d'un traitement médicamenteux d'au moins trois mois par anticholinergique, des traitements comportementaux et de la rééducation périnéo-sphinctérienne^{28,29}.

Selon les recommandations de l'EAU, la neuromodulation sacrée (NMS) ne serait pas plus efficace à 6 mois que l'injection de 200 unités de toxine botulique (Niveau de preuve 1b³⁰). La NMS est jugée toutefois plus efficace que la poursuite d'un traitement conservateur ayant échoué (Niveau de preuve 1b³⁰).

Les neuromodulateurs non rechargeables de la gamme INTERSTIM sont actuellement les seuls inscrits sur la LPPR. Concernant les neuromodulateurs rechargeables, tels que le système AXONICS, les éléments disponibles ne permettent pas de déterminer sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux stimulateurs non rechargeables.

Les autres traitements de deuxième intention sont essentiellement palliatifs³¹:

- dans les états dits "rétentionnistes" : le sondage vésical (à demeure ou par autosondage) ;
- dans l'incontinence par troubles dits "irritatifs" : les poches de recueil, les changes ;
- dans l'impériosité / la pollakiurie sans incontinence : la modification des habitudes de vie (restriction des déplacements), les poches de recueil, les changes.

En dernière intention, le patient peut nécessiter une entérocystoplastie d'agrandissement ou la mise en place d'une dérivation urinaire.

Au vu des données disponibles, la Commission estime qu'INTERSTIM est un des traitements de 2ème intention des troubles mictionnels réfractaires après échec des mesures de première intention.

4.1.2.1.1. INDICATIONS FÉCALES

Les traitements de première intention dits conservateurs sont :

- Conseils hygiéno-diététiques,
- Utilisation de médicaments de lest et de ralentisseurs du transit,
- Rééducation périnéale bien conduite (biofeedback effectué à l'aide d'une sonde trans-anale par un praticien formé à cette pratique, à l'exclusion des techniques d'électrostimulation).

Un traitement de deuxième intention est envisageable pour une incontinence évoluant depuis plus d'un an. Les données d'interrogatoire doivent être corroborées par les ressources médicales engagées (consultations de spécialiste, traitements médicaux en

²⁸ Avis de la Commission de la transparence du 10 avril 2019 relatif à BOTOX (toxine botulique de type A) https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17237_BOTOX_HVI_PIS_NE_EPIBoreal_Avis2_modifiele09052019_CT17237.pdf [consulté le 10/09/2019].

²⁹ Avis de la Commission de la transparence du 19 novembre 2014 relatif à BOTOX (toxine botulique de type A) https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13729_BOTOX_PIC_CT13729_Avis%202.pdf [consulté le 10/09/2019].

³⁰ Echelle de gradation comprise entre 1 (niveau de preuve élevé) et 5 (opinion d'experts) fondée sur les travaux de Phillips B et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. 2009. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>

³¹ Haute autorité de santé. Avis de la CNEDIMTS du 03 décembre 2013 concernant INTERSTIM. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/interstim_i_et_ii.pdf [consulté le 10/09/2019].

cours, bilan, séances de rééducation). La persistance du handicap dans le temps permet d'éliminer des troubles de continence passagers, survenant dans certains contextes physiques ou psychologiques et dont l'évolution spontanée est favorable.

Ce traitement de deuxième intention est généralement palliatif.

En fonction de la sévérité des symptômes, la neuromodulation des racines sacrées peut être envisagée comme un traitement symptomatique, en complément ou en alternative des traitements palliatifs. L'espérance de vie, l'âge physiologique et l'existence de comorbidités significatives ou de maladies évolutives graves sont évalués avant toute prise de décision.

Pour limiter le risque d'échec, une attention particulière est portée au contexte psychologique du patient. Sont exclus les patients pour lesquels, pour des raisons psychologiques, il n'est pas possible d'obtenir une adhésion au protocole de traitement et notamment l'acceptation d'un suivi au long cours.

Sont également exclues les situations plus complexes qui doivent encore faire l'objet de protocoles de recherche clinique :

- malformations ano-rectales et pelviennes,
- séquelles de résections rectales,
- délabrement sphinctérien étendu,
- conséquences de la rectite radique et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,
- affections neurologiques ou maladies de système avérées (sclérose en plaques, sclérodermie, paraplégie...).

La décision tient également compte de l'étiologie de l'incontinence et du degré d'intégrité morphologique du sphincter anal³².

- La NMS est efficace pour un sphincter lésé à moins de 180°. Pour un sphincter lésé à plus de 180°, une reconstruction est requise, mais si l'incontinence persiste, la NMS est recommandée.
- Lorsque l'étiologie est neurogène, les traitements conservateurs sont indiqués en priorité (irrigation transanale, stimulation électrique du sphincter). En cas d'échec, le recours aux alternatives chirurgicales et/ou à la NMS pourra être proposé.

Enfin, la réparation sphinctérienne est indiquée uniquement en cas de sphincter avec lésion consécutive.

Un autre traitement symptomatique potentiel est la graciloplastie dynamisée. Les résultats inconstants de cette dernière technique ne permettent de la proposer qu'à certains sujets sélectionnés.

En dernière intention, une colostomie iliaque gauche éventuellement complétée d'une irrigation colique peut être envisagée.³¹

Au vu des données disponibles, la Commission estime qu'INTERSTIM a un intérêt dans l'incontinence fécale rebelle aux traitements conservateurs avec sphincter anal fonctionnel, en traitement de 2ème intention, après échec des mesures de première intention.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Dans les indications urinaires, la Commission constate l'absence de mise à disposition des résultats définitifs de l'étude post-inscription demandée lors des précédentes évaluations. Ces résultats permettront de confirmer à plus long terme (jusqu'à 5 ans après implantation) l'efficacité et la sécurité d'INTERSTIM.

³² Abrams P, Andersson K, Apostolidis A, Birder L, Bliss D, Brubaker et al. 6th International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and Treatment of Urinary Incontinence, Pelvic Organ Prolapse, and Fecal Incontinence. *Neurourology and Urodynamics*. 2018; 37(7): 2271-2272.

Les nouvelles études fournies confirment l'intérêt d'INTERSTIM, malgré leurs limites méthodologiques ; elles ne remettent pas en cause les conclusions antérieures de la Commission.

Dans les indications fécales, les nouvelles données disponibles ne remettent pas non plus en cause les conclusions antérieures de la Commission.

La Commission confirme l'intérêt d'INTERSTIM dans le traitement des troubles mictionnels rebelles et dans le traitement de l'incontinence fécale rebelle aux traitements conservateurs avec sphincter anal fonctionnel.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

4.2.1.1.1. INCONTINENCE URINAIRE

L'incontinence urinaire est une plainte extrêmement fréquente. Les symptômes sont souvent difficiles à traiter et leur prévalence augmente avec l'âge.

Les troubles dits "rétentionnistes" peuvent entraîner à terme une altération de la fonction rénale ; les troubles dits "irritatifs" entraînent une dégradation plus ou moins marquée de la qualité de vie, selon leur sévérité.

Ces troubles sont à l'origine d'un handicap, d'une dégradation de la qualité de vie et d'une gêne importante qui limite la participation aux activités sociales et favorise la dépression.³¹

4.2.1.1.2. INCONTINENCE FECALE

L'incontinence fécale résulte d'un dysfonctionnement du sphincter anal, soit par lésion de ce dernier, soit par des troubles neurologiques ou traumatisme de la moelle épinière.

L'incontinence fécale correspond à l'émission involontaire de gaz et/ou de selles liquides et/ou solides. Elle est qualifiée de sévère lorsque des selles solides et/ou liquides (à l'exclusion de l'incontinence pour les gaz ou les souillures) surviennent au moins une fois par semaine. Elle est attestée par un calendrier des selles rempli par le patient sur une période de 4 semaines consécutives. L'incontinence fécale sévère est associée à une dégradation marquée de la qualité de vie.³¹

Au total, les troubles mictionnels et l'incontinence fécale rebelles aux traitements conservateurs sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

4.2.2.1.1. INCONTINENCE URINAIRE

La prévalence de l'incontinence urinaire est difficile à estimer car :

- toutes les personnes qui en souffrent ne consultent pas, et ne sont donc pas recensées ;
- il existe différents types d'incontinence, d'étiologies variées (origine mécanique ou neurologique, consécutive à un accident ou à une maladie) impliquant différents acteurs dans sa prise en charge (médecin traitant, neurologue, urologue, gériatre).

L'incontinence urinaire en médecine générale touche entre 10 et 53 % selon la population étudiée et la définition retenue de l'incontinence urinaire.

- L'incontinence urinaire touche 25 à 40 % des femmes³³.
- L'incontinence masculine est peu étudiée et mal connue. Moins fréquente que l'incontinence urinaire féminine, l'incontinence urinaire masculine survient chez 3 à 5 %

³³ Association Française d'urologie (AFU). Incontinence urinaire de la femme. Fiche info-patient. 2011. <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2012/incontinence-urinaire-femme/incontinence-urinaire-femme.pdf>

des quadragénaires et augmente ensuite avec l'âge pour concerner 10 % des hommes de 60 ans et 30 % après 90 ans³⁴.

Le syndrome d'hyperactivité vésicale toucherait 7 à 27 % des hommes et 9 à 43 % des femmes³⁵.

La prévalence de la pathologie est difficile à estimer selon le type d'incontinence dont il est question et la population étudiée, en augmentant avec l'âge.

Aucune donnée épidémiologique correspondant aux indications spécifiques du système INTERSTIM n'est identifiée.

4.2.2.1.2. INCONTINENCE FECALE

La prévalence de l'incontinence fécale est difficile à estimer car :

- toutes les personnes qui en souffrent ne consultent pas du fait de la gêne et de l'embarras ressentis et ne sont donc pas recensées,
- il existe différents types d'incontinence, d'étiologies variées (origine mécanique ou neurologique, consécutive à une maladie, un traumatisme).

Selon le NICE, l'incontinence fécale affecte 1 à 10% des individus, selon la définition et la fréquence retenues pour désigner l'incontinence.

Environ 0,5 à 1% des adultes souffrent régulièrement d'incontinence impactant leur qualité de vie.³¹

Aucune donnée épidémiologique correspondant aux indications du système INTERSTIM n'est identifiée.

04.2.3. IMPACT

4.2.3.1.1. INCONTINENCE URINAIRE

Le système INTERSTIM répond à un besoin partiellement couvert par d'autres traitements symptomatiques de deuxième intention. Après échecs des traitements conservateurs et en l'absence d'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire avec incontinence, les autres traitements sont essentiellement palliatifs (poches ou protections absorbantes dans la pollakiurie et sondage pour les rétentions urinaires).

4.2.3.1.2. INCONTINENCE FECALE

INTERSTIM répond à un besoin partiellement couvert par d'autres traitements symptomatiques de deuxième intention essentiellement palliatifs. Les alternatives impliquent des procédures chirurgicales plus invasives.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En l'absence d'autres traitements symptomatiques ou d'alternative non invasive disponible pour ces malades, et compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par les troubles mictionnels et l'incontinence fécale rebelles aux traitements conservateurs, la Commission considère qu'INTERSTIM a un intérêt en santé publique.

³⁴ Association Française d'urologie (AFU). Incontinence urinaire masculine. Fiche d'information. 2012. <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2011/incontinence-urinaire-masculine/main.pdf>

³⁵ Diagnosis and Treatment of Non-Neurogenic Overactive Bladder (OAB) in Adults: an AUA/SUFU Guideline (2019). [https://www.auanet.org/guidelines/overactive-bladder-\(oab\)-guideline#x2906](https://www.auanet.org/guidelines/overactive-bladder-(oab)-guideline#x2906)

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Les indications retenues par la Commission sont les suivantes :

Indications urinaires

- Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (« troubles dits rétentionnistes »), rebelles aux traitements conservateurs.
- Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits « irritatifs »), rebelles aux traitements conservateurs.

Indications fécales

Incontinence fécale, rebelle aux traitements conservateurs, avec un sphincter anal fonctionnel défini comme suit :

- Sphincter anal intact (sans lésion ou après réparation sphinctérienne); OU
- Sphincter altéré, si la taille de la lésion ne justifie pas la réparation sphinctérienne.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Pour les indications urinaires, celles définies à la LPPR, à savoir :

Indications urinaires

La prise en charge est subordonnée :

- à la réalisation d'un test de neurostimulation sacrée d'une durée minimale de sept jours préalable à l'implantation, réalisé par un médecin rééducateur ou un urologue. Ce test doit montrer un bénéfice supérieur à 50 % sur au moins un des critères d'évaluation du test de stimulation pré-implantation (catalogue mictionnel, échelle visuelle analogique) ;
- à l'implantation par un urologue travaillant dans un centre possédant l'infrastructure opératoire adaptée (radiologie) ayant reçu une formation au matériel, à la technique d'implantation et aux paramétrages.

Pour les indications fécales, la durée maximale du test a été actualisée conformément à la notice des électrodes :

Indications fécales

Le test de neuromodulation et l'implantation d'INTERSTIM II qui pourrait suivre doivent faire l'objet d'une décision pluridisciplinaire, avec enregistrement du patient dans le registre électronique des thérapies INTERSTIM II pour l'incontinence fécale.

Les spécialités représentées lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) sont la chirurgie digestive à orientation colorectale, la gastro-entérologie avec compétence en colo-proctologie, l'exploration fonctionnelle digestive et pelvienne, la radiologie spécialisée (déférocographie dynamique, IRM pelvienne dynamique). Un avis psychiatrique doit pouvoir être sollicité.

Lors de la décision, l'étude des antécédents médicaux et le bilan clinique avec calendrier des selles de trois mois et mesure de scores d'incontinence fécale (*Wexner + Faecal Incontinence Quality of Life FIQL score*), sont complétés par un bilan fonctionnel basé au moins sur une manométrie anorectale et un bilan urodynamique en cas de troubles de la continence urinaire associée. L'échographie endo-anale et l'imagerie dynamique de la statique anorectale et pelvienne doivent pouvoir être réalisées au besoin.

Trois des quatre spécialités doivent être représentées au cours de la RCP pour valider la proposition initiale de la NMS au patient et son indication. Un coordonnateur par centre implanteur est le garant de cette démarche et de la validation de la RCP par sa signature.

La réalisation de l'implantation de l'électrode est assurée par un chirurgien colorectal spécialisé dans la prise en charge des troubles fonctionnels anorectaux avec une formation spécifique à la neuromodulation des racines sacrées.

Le test de neurostimulation a une durée d'au moins vingt et un jours et au plus de vingt-huit jours (compte tenu du risque infectieux). Pendant ce test, le patient remplit soigneusement un calendrier des selles. Des modifications des paramètres de stimulation sont réalisées par le personnel soignant dédié, en contact (le plus souvent téléphonique) avec le patient pendant cette période. A l'issue de cette période, la stimulation est arrêtée et les résultats cliniques sont analysés.

Le test est considéré positif en cas de disparition d'au moins 50 % des épisodes d'incontinence, mesurées sur un calendrier des selles sur une période d'au moins vingt et un jours, ainsi qu'un allongement significatif du délai de retenue.

La thérapie exige un suivi systématique, assuré par un personnel soignant dédié, sous contrôle d'un médecin impliqué.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Indications urinaires

- Dans la rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (« troubles dits rétentionnistes »), rebelles aux traitements conservateurs, les compareurs retenus sont les autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs (sondage vésical, poches de recueils), après échec des traitements de 1^{ère} intention.
- Dans le traitement de la pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits « irritatifs »), rebelles aux traitements conservateurs, les compareurs retenus sont :
 - o BOTOX, poudre pour solution injectable (toxine botulique de type A), dans l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire caractérisée par une pollakiurie invalidante par impériosité avec incontinence, compte tenu de leur même place dans la stratégie thérapeutique (2^{ème} ligne) et de l'existence des données comparatives disponibles.
 - o les autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs (sondage vésical, poches de recueils, changes), après échec des traitements de 1^{ère} intention, dans les autres situations cliniques.

Indications fécales

Les compareurs retenus sont les traitements palliatifs utilisés dans la stratégie thérapeutique actuelle, après échec des traitements conservateurs de 1^{ère} intention.

06.2. NIVEAUX D'ASR

Dans les indications urinaires, les recommandations de l'EAU de 2018²⁷ ne concluent pas à la supériorité de la NMS par rapport à la toxine botulique A en 2^{ème} ligne de traitement. Par ailleurs, l'étude comparative randomisée disponible^{10,11} indique une supériorité du traitement avec la toxine botulique A à 6 mois en terme de réduction des épisodes quotidiens d'urgenterie avec un taux d'infection plus élevé par rapport à la NMS. A 24 mois, les résultats de cette étude ne mettent pas en évidence de différence en termes d'épisodes quotidiens d'urgenterie, de confort et de qualité de vie, avec un taux d'infection supérieur pour la toxine botulique A.

Une autre étude clinique comparant INTERSTIM à un traitement médicamenteux antimuscarinique ou anticholinergique^{12,13} est disponible, elle porte sur des patients qui n'étaient pas en échec à l'ensemble des traitements médicamenteux conservateurs, ce qui ne correspond pas aux indications revendiquées pour INTERSTIM.

Dans les indications fécales, les données comparatives disponibles par rapport à un groupe contrôle (traitement placebo ou tout autre traitement alternatif) incluses dans la revue systématique étaient en faveur de la NMS malgré les limites méthodologiques.

Indications urinaires

- **Compte tenu des données comparatives fournies dans l'incontinence urinaire par urgenterie réfractaire aux traitements conservateurs, la Commission Nationale d'Evaluation des dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour :**
 - o **une absence d'Amélioration du service rendu (ASR V) du système INTERSTIM II par rapport à BOTOX, poudre pour solution injectable (toxine botulique de type A), dans l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire caractérisée par une pollakiurie invalidante par impériosité avec incontinence,**
 - o **une Amélioration du service rendu mineure (ASR IV) du système INTERSTIM II par rapport aux autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs, après échec des traitements de 1ère intention, dans les autres situations cliniques.**
- **Compte tenu de la place de la neuromodulation dans la rétention urinaire chronique rebelle aux traitements conservateurs, la Commission Nationale d'Evaluation des dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une Amélioration du service rendu mineure (ASR IV) du système INTERSTIM II par rapport aux autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs, après échec des traitements de 1^{ère} intention.**

Indications fécales

- **Compte tenu de la place de la neuromodulation dans le traitement de l'incontinence fécale rebelle aux traitements conservateurs avec sphincter anal fonctionnel, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une Amélioration du service rendu mineure (ASR IV) du système INTERSTIM II par rapport aux traitements palliatifs utilisés dans la stratégie thérapeutique actuelle, après échec des traitements conservateurs de 1^{ère} intention.**

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

Dans les indications urinaires, la Commission maintient sa demande de disposer des résultats définitifs de l'étude post-inscription demandée par la Commission dans ses précédents avis.

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge du DM INTERSTIM II dans ces indications.

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

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

Aucune donnée épidémiologique correspondant aux indications précises du système INTERSTIM II n'est identifiée.

En 2013, l'estimation de la population cible proposée par la Commission était de 3000 patients par an pour les indications en urologie (toutes indications confondues), et à environ 500 patients par an pour les indications relatives à l'incontinence fécale.

Une estimation par la population rejointe des neuromodulateurs des racines sacrées remboursés est proposée. Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été utilisées pour estimer la population ayant reçu un neuromodulateur des racines sacrées. Leur exploitation est effectuée à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France. Ce programme permet notamment de dénombrer les patients traités au cours d'une année lors d'une ou plusieurs hospitalisations.

Ainsi **1463 et 1367 patients** ont reçu un neuromodulateur INTERSTIM I ou II respectivement en 2016 et 2018. Parmi ces patients, 1083 et 933 l'ont reçu dans le cadre d'une primo-implantation, toutes indications confondues en 2016 et 2018.

Les diagnostics principaux, reliés et associés de chaque séjour, durant lesquels un neuromodulateur de la gamme INTERSTIM a été primo-implanté, ont été recherchés.

Concernant INTERSTIM, on note que les codes R15 (incontinence fécale) et R33 (rétention urinaire) ont été utilisés chez respectivement 121/933 patients et 15/933 patients en 2018.

Pour information, le nombre de stimulateurs INTERSTIM pris en charge et le nombre d'actes d'implantation toutes indications confondues ont été recherchés à partir des données mises à disposition par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH).

Le nombre de dispositifs de la liste en sus facturés auprès de l'Assurance maladie pour les établissements publics et privés³⁶ figurent dans le tableau 22.

³⁶ <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus> [consulté le 02-07-2019].

Tableau 22. Nombre de neurostimulateurs ayant donné lieu à une prise en charge par l'Assurance maladie, 2013-2018.

Nombre posé	2013	2014	2015	2016	2017	2018
3465946 INTERSTIM I +élect. test-permanente						
Public	245	184	123	109	83	28
Privé	92	105	69	66	49	46
Total secteur	337	289	192	175	132	74
3490594 INTERSTIM II +élect. test-permanente						
Public	512	615	632	602	594	554
Privé	406	393	413	365	354	354
Total secteur	918	1008	1045	967	948	908
TOTAL primo-implantation	1255	1297	1237	1142	1080	982
3462468 INTERSTIM I renouvellement						
Public	72	62	57	46	23	5
Privé	36	56	44	57	48	19
Total secteur	108	118	101	103	71	24
3461322 INTERSTIM II renouvellement						
Public	141	170	189	201	294	349
Privé	85	79	127	94	139	94
Total secteur	226	249	316	295	433	443
TOTAL renouvellement	334	367	417	398	504	467
TOTAL	1589	1664	1654	1540	1584	1449

En 2016 et 2018, 1540 et 1449 dispositifs INTERSTIM ont été facturés auprès de l'Assurance maladie par les établissements publics et privés, dont 1142 et 982 en primo-implantation, respectivement. Le nombre de dispositifs facturés en primo-implantation est en diminution depuis 2015.

D'autre part, le nombre d'actes (AHLA003 et AHLB018) totalisés par année³⁷ est mentionné dans le tableau 23.

Tableau 23. Nombre d'actes classants CCAM sur l'ensemble des établissements, 2013-2018.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
AHLA003 : Implantation d'une électrode définitive sur une racine nerveuse sacrale par abord direct, avec implantation souscutanée d'un générateur de neuromodulation	1447	1540	1561	1425	1353	1246
AHLB018 : Implantation d'une électrode test sur une racine nerveuse sacrale pour neuromodulation, par voie transcutanée	1433	1564	1523	1287	1277	1294

En 2016 et 2018, le nombre d'actes classants CCAM correspondant à l'implantation d'une électrode définitive était de 1425 et 1246, en diminution depuis 2015.

Au total, la population cible des dispositifs de neuromodulation INTERSTIM est estimée à 3500 patients par an (3000 patients pour les indications urinaires et moins de 500 patients pour les indications d'incontinence fécale).

La population rejointe est estimée entre 1370 et 1460 patients par an d'après les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) recensés ces dernières années.

³⁷ <https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostique-et-actes> [consulté le 02-07-2019].

Référence	Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, Komesu YM, Arya LA, Gregory WT et al. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(13):1366-1374.
Type de l'étude	Étude prospective comparative, randomisée, multicentrique, en ouvert
Date et durée de l'étude	Entre 2012 et 2015
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité de la neuromodulation sacrée (NMS) par rapport à la toxine botulique A (TBA) à 200 unités internationales (UI) chez des patientes atteintes d'incontinence urinaire par urgenterie réfractaire aux traitements conservateurs.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie par jour, relevés sur une période de 3 jours ; • Incontinence urinaire par urgenterie réfractaire définie par un échec (inefficacité / intolérance ou contre-indication médicale) d'au moins un traitement par thérapie comportementale ou physiothérapie et au moins deux traitements anticholinergiques. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologie neurologique ; • Résidu post-mictionnel > 150 ml ; • Traitement précédent par NMS ou par TBA ; • Prolapsus de grade ≥ 3.
Cadre et lieu de l'étude	Neuf centres aux Etats-Unis
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> • Groupe NMS: INTERSTIM (Medtronic) • Groupe Toxine botulique A (TBA): Botox A (Allergan)
Critère de jugement principal	Évolution du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie (EIUU) par jour entre l'inclusion et les visites de suivi sur 6 mois ; les urgenteries considérées étaient celles enregistrées mensuellement pendant 3 jours consécutifs sur un calendrier mictionnel durant toute la durée du suivi.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Variation, par rapport à la visite initiale, du nombre de mictions par jour et de nycturies pendant 6 mois • Satisfaction, qualité de vie des patients et sévérité des symptômes évalués mensuellement par différents questionnaires : <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-OAB (Overactive Bladder Questionnaire Short Form) ○ Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) ○ Questionnaire de sévérité Sandvik ○ Urinary Distress Inventory SF ○ Incontinence Impact Questionnaire SF ○ Index de l'état de santé (Health Utility Index Mark-3) • Événements indésirables.
Taille de l'échantillon	Nombre de sujets nécessaires estimé à 190 patients dans chaque groupe afin d'obtenir une puissance suffisante (80%) pour détecter une différence absolue moyenne entre les groupes ≥ 2, avec une différence standard de 6 et un risque d'erreur de 5%.
Méthode de randomisation	Randomisation selon un ratio 1 : 1, par bloc de permutation de 2 ou 4. Stratification par groupe d'âge (< 65 ans et ≥ 65 ans) et par centre.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter modifiée pour le critère principal (incluant les patients éligibles qui ont remplis au moins une fois le calendrier mictionnel). Les

	<p>critères secondaires ont été analysés en per protocole. La tolérance a été évaluée sur l'ensemble des patientes traitées. <u>Critère principal :</u> L'hypothèse testée était celle d'une différence entre les deux groupes de traitements en termes d'évolution du nombre moyen de fuites urinaires quotidiennes par rapport à l'inclusion. Significativité si $p < 0,05$ sur le critère principal. <u>Critères secondaires :</u> Significativité (p) exploratoire pour les autres critères. Aucun ajustement réalisé pour les comparaisons multiples. Analyse par SAS software, version 9.3 (SAS Institute Inc).</p>																
RESULTATS																	
Nombre de sujets analysés	<p>480 patientes incluses dont 386 randomisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 194 dans le groupe utilisant la neuromodulation (NMS) ; • 192 dans le groupe traité par toxine botulique (TBA). <p>Parmi ces patientes, 364 ont été prise en compte pour l'analyse du critère de jugement principal « ITT modifiée » (190 dans le groupe TBA et 174 dans le groupe NMS).</p>																
Durée du suivi	6 mois. 10% de données manquantes dans le calendrier mictionnel pour l'analyse du critère de jugement principal (7% dans le groupe TBA et 13% dans le groupe NMS).																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	L'âge moyen des patientes était de $62,9 \pm 11,5$ ans dans le groupe TBA et de $63,1 \pm 11,8$ ans dans le groupe NMS. Le nombre moyen d'EIUU par jour était de $6,0 \pm 3,0$ dans le groupe TBA et de $5,8 \pm 3,0$ dans le groupe NMS. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur les caractéristiques socio-démographiques et cliniques analysées à l'inclusion.																
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Résultat</th> <th>Groupe TBA (n=190)</th> <th>Groupe NMS (n=174)</th> <th>Différence entre les groupes</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Variation du nombre moyen d'épisodes d'urgenterie quotidienne (IC 95%)</td> <td>- 3,89 (-4,26 à -3,52)</td> <td>-3,25 (-3,64 à -2,87)</td> <td>0,63 (0,13 à 1,14)</td> <td>0,01</td> </tr> </tbody> </table>	Résultat	Groupe TBA (n=190)	Groupe NMS (n=174)	Différence entre les groupes	p	Variation du nombre moyen d'épisodes d'urgenterie quotidienne (IC 95%)	- 3,89 (-4,26 à -3,52)	-3,25 (-3,64 à -2,87)	0,63 (0,13 à 1,14)	0,01						
Résultat	Groupe TBA (n=190)	Groupe NMS (n=174)	Différence entre les groupes	p													
Variation du nombre moyen d'épisodes d'urgenterie quotidienne (IC 95%)	- 3,89 (-4,26 à -3,52)	-3,25 (-3,64 à -2,87)	0,63 (0,13 à 1,14)	0,01													
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Résultat</th> <th>Groupe TBA (n=190)</th> <th>Groupe NMS (n=174)</th> <th>Différence entre les groupes</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Variation du nombre de mictions/jour (IC 95%)</td> <td>- 1,12 (-1,53 à -0,70)</td> <td>-3,25 (-1,28 à -0,41)</td> <td>0,28 (-0,29 à 0,84)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Variation du nombre de nycturies (IC 95%)</td> <td>- 0,40 (-0,56 à -0,24)</td> <td>-0,26 (-0,43 à -0,10)</td> <td>0,13 (-0,08 à 0,35)</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le score de satisfaction était de 67,7/100 dans le groupe TBA et de 59,8/100 dans le groupe NMS. Il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de confort et qualité de vie.</p>	Résultat	Groupe TBA (n=190)	Groupe NMS (n=174)	Différence entre les groupes	p	Variation du nombre de mictions/jour (IC 95%)	- 1,12 (-1,53 à -0,70)	-3,25 (-1,28 à -0,41)	0,28 (-0,29 à 0,84)	NS	Variation du nombre de nycturies (IC 95%)	- 0,40 (-0,56 à -0,24)	-0,26 (-0,43 à -0,10)	0,13 (-0,08 à 0,35)	NS	
Résultat	Groupe TBA (n=190)	Groupe NMS (n=174)	Différence entre les groupes	p													
Variation du nombre de mictions/jour (IC 95%)	- 1,12 (-1,53 à -0,70)	-3,25 (-1,28 à -0,41)	0,28 (-0,29 à 0,84)	NS													
Variation du nombre de nycturies (IC 95%)	- 0,40 (-0,56 à -0,24)	-0,26 (-0,43 à -0,10)	0,13 (-0,08 à 0,35)	NS													
Effets indésirables	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Résultats à 6 mois</th> <th>Groupe TBA (n=191)</th> <th>Groupe NMS (n=178)</th> <th>Différence entre les groupes (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infections urinaires (n, %)</td> <td>66, 35%</td> <td>20, 11%</td> <td>-23 (-33 à -13)</td> </tr> <tr> <td>Révision chirurgicale ou une explantation</td> <td>-</td> <td>6, 3%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>auto-sondage intermittent 2 semaines</td> <td>29 (16%)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Résultats à 6 mois	Groupe TBA (n=191)	Groupe NMS (n=178)	Différence entre les groupes (IC 95%)	Infections urinaires (n, %)	66, 35%	20, 11%	-23 (-33 à -13)	Révision chirurgicale ou une explantation	-	6, 3%	-	auto-sondage intermittent 2 semaines	29 (16%)		
Résultats à 6 mois	Groupe TBA (n=191)	Groupe NMS (n=178)	Différence entre les groupes (IC 95%)														
Infections urinaires (n, %)	66, 35%	20, 11%	-23 (-33 à -13)														
Révision chirurgicale ou une explantation	-	6, 3%	-														
auto-sondage intermittent 2 semaines	29 (16%)																

	1 mois	16 (8%)		
	3 mois	8 (4%)		
	6 mois	4 (2%)		
	Quelle que soit la visite à 6 mois	38 (20%)		
<p>39 % des 66 patientes du groupe TBA et 30 % des 20 patients du groupe NMS qui ont eu une infection urinaire au cours de la période des six mois de suivi ont eu des infections urinaires multiples.</p>				

Référence	Siegel S, Noblett K, Mangel J, Griebing TL, Sutherland SE, Bird ET et al. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. <i>Neurourol Urodyn.</i> 2015;34(3):224-30
Type de l'étude	Étude prospective comparative, randomisée, multicentrique, en ouvert
Date et durée de l'étude	Inclusion entre novembre 2007 et juin 2010
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité à 6 mois de la neuromodulation sacrée par rapport à un traitement médicamenteux standard chez des patients atteints d'hyperactivité vésicale (HAV)
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 ans ; • Diagnostic d'hyperactivité vésicale démontrant sur une durée de trois jours : ≥ 8 mictions par jour (urgenturie-pollakiurie) ou ≥ 2 fuites urinaires involontaires sur trois jours (incontinence par urgenturie) ; • Échec ou non candidat aux autres traitements conservateurs (ex : rééducation pelvienne, biofeedback, thérapie comportementale) ; • Échec ou intolérance à au moins un traitement anticholinergique ou antimuscarinique, sans avoir été traité par au moins l'un de ces deux traitements ; • Avec ou sans traitement médicamenteux en cours depuis les 4 semaines précédant son inclusion dans l'étude. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabète sévère ou non contrôlé ou diabète avec atteinte nerveuse périphérique ; • Traitement concomitant qui limiterait le succès de l'étude ; • Limitations anatomiques de la peau, orthopédiques ou neurologiques pouvant empêcher la mise en place réussie d'une électrode ; • Maladies neurologiques telles que la sclérose en plaques, une neuropathie périphérique cliniquement significative ou une lésion complète de la moelle épinière (par exemple, paraplégie) ; • Connaissance d'IRM prévues, de la diathermie, de l'exposition aux micro-ondes, de l'exposition aux ultrasons à haut rendement ou de l'exposition à l'énergie RF ; • Obstruction mécanique des voies urinaires telle que l'hypertrophie bénigne de la prostate, un cancer ou le rétrécissement de l'urètre ; • Infection des voies urinaires symptomatique ; • Neurostimulateurs implantables cardiaques ou défibrillateurs ; • Incontinence primaire à l'effort ou incontinence mixte où la composante de contrainte l'emporte sur la composante impérieuse ; • Traitement des symptômes urinaires par toxine botulique au cours des 12 derniers mois ; • Espérance de vie inférieure à 1 an ; • Patient(e) enceinte ou projetant de l'être, femme en âge de procréer qui n'utilise pas une méthode de contraception médicalement acceptable.
Cadre et lieu de l'étude	38 centres aux États-Unis.
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> • Neuromodulation sacrée : INTERSTIM (Medtronic) ; • Traitement médicamenteux standard : anticholinergique ou antimuscarinique.

Critère de jugement principal	Succès thérapeutique défini par une diminution d'au moins 50 % du nombre moyen de fuites/jour ou de mictions/jour entre l'inclusion et la visite à 6 mois, ou le retour à une fréquence normale de mictions (< 8 mictions/jour).																																																
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité de vie, mesurée à l'aide de l'échelle <i>International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire (ICIQ-OABqol)</i> ; • Évènements indésirables. 																																																
Taille de l'échantillon	Afin d'assurer une analyse bilatérale, avec un risque α de 0,05 et une puissance de 80%, le nombre de sujets nécessaires à analyser était estimé à 94 patients (47 par groupe), en considérant un taux de succès thérapeutique à 6 mois de 53% dans le groupe NMS et de 23% dans le groupe traitement médicamenteux. En prenant en compte le risque d'attrition, le nombre de sujets nécessaires à inclure était de 132 patients.																																																
Méthode de randomisation	Randomisation selon un ratio 1 : 1, soit dans le groupe INTERSTIM (NMS), soit dans le groupe traitement médicamenteux (groupe TMS).																																																
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse principale a été réalisée en intention de traiter (ITT). Les patients perdus de vue étaient considérés comme des échecs thérapeutiques. Le succès thérapeutique était exprimé en taux de patients répondeurs dans chaque groupe. Les analyses secondaires étaient réalisées chez les patients dont les données étaient disponibles à l'inclusion et à la visite des 6 mois. La différence entre les groupes a été testée en utilisant les tests de Fisher et Wilcoxon. Tous les tests ont été analysés avec une significativité de 0,5, avec aucun ajustement lié à la multiplicité des tests. Analyse en utilisant SAS Software (version 9.2, SAS Institute).																																																
RESULTATS																																																	
Nombre de sujets analysés	243 patients inclus et 147 patients randomisés : <ul style="list-style-type: none"> • 70 patients dans le groupe NMS ; • 77 patients dans le groupe TMS. Parmi les 70 patients randomisés dans le groupe NMS, 51 ont eu une implantation définitive.																																																
Durée du suivi	6 mois																																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TMS (n=77)</th> <th>NMS (n=70)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sexe</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Femme</td> <td>71 (92%)</td> <td>66 (94%)</td> </tr> <tr> <td>Homme</td> <td>6 (8%)</td> <td>4 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Diagnostic primaire (avant étude)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Incontinence par urgenterie</td> <td>46 (60%)</td> <td>44 (63%)</td> </tr> <tr> <td>- Miction impérieuse / pollakiurie</td> <td>31 (40%)</td> <td>26 (37%)</td> </tr> <tr> <td>Qualification de l'HAV pour l'étude</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Incontinence urinaire seule</td> <td>27 (35%)</td> <td>25 (36%)</td> </tr> <tr> <td>- Miction impérieuse / pollakiurie seule</td> <td>16 (21%)</td> <td>19 (27%)</td> </tr> <tr> <td>- Les deux</td> <td>34 (44%)</td> <td>26 (37%)</td> </tr> <tr> <td>Âge</td> <td>57,1 ± 15,3</td> <td>60,4 ± 14,4</td> </tr> <tr> <td>Années depuis le diagnostic</td> <td>7,4 ± 7,</td> <td>9,2 ± 10,5</td> </tr> <tr> <td>Nombre de fuites / jour</td> <td>2,7 ± 1,9 (n=61)</td> <td>2,4 ± 1,7 (n=51)</td> </tr> <tr> <td>Nombre de protections / jour</td> <td>1,5 ± 1,5 (n=61)</td> <td>1,1 ± 1,1 (n=51)</td> </tr> <tr> <td>Nombre de mictions / jour</td> <td>11,9 ± 4,3 (n=50)</td> <td>11,2 ± 2,9 (n=45)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Parmi les 70 patients randomisés dans le groupe NMS, 59 ont été soumis au test de stimulation pré-implantatoire et 51 (86%) ont reçu un stimulateur. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur les caractéristiques socio-démographiques et cliniques analysées à l'inclusion.</p>		TMS (n=77)	NMS (n=70)	Sexe			Femme	71 (92%)	66 (94%)	Homme	6 (8%)	4 (6%)	Diagnostic primaire (avant étude)			- Incontinence par urgenterie	46 (60%)	44 (63%)	- Miction impérieuse / pollakiurie	31 (40%)	26 (37%)	Qualification de l'HAV pour l'étude			- Incontinence urinaire seule	27 (35%)	25 (36%)	- Miction impérieuse / pollakiurie seule	16 (21%)	19 (27%)	- Les deux	34 (44%)	26 (37%)	Âge	57,1 ± 15,3	60,4 ± 14,4	Années depuis le diagnostic	7,4 ± 7,	9,2 ± 10,5	Nombre de fuites / jour	2,7 ± 1,9 (n=61)	2,4 ± 1,7 (n=51)	Nombre de protections / jour	1,5 ± 1,5 (n=61)	1,1 ± 1,1 (n=51)	Nombre de mictions / jour	11,9 ± 4,3 (n=50)	11,2 ± 2,9 (n=45)
	TMS (n=77)	NMS (n=70)																																															
Sexe																																																	
Femme	71 (92%)	66 (94%)																																															
Homme	6 (8%)	4 (6%)																																															
Diagnostic primaire (avant étude)																																																	
- Incontinence par urgenterie	46 (60%)	44 (63%)																																															
- Miction impérieuse / pollakiurie	31 (40%)	26 (37%)																																															
Qualification de l'HAV pour l'étude																																																	
- Incontinence urinaire seule	27 (35%)	25 (36%)																																															
- Miction impérieuse / pollakiurie seule	16 (21%)	19 (27%)																																															
- Les deux	34 (44%)	26 (37%)																																															
Âge	57,1 ± 15,3	60,4 ± 14,4																																															
Années depuis le diagnostic	7,4 ± 7,	9,2 ± 10,5																																															
Nombre de fuites / jour	2,7 ± 1,9 (n=61)	2,4 ± 1,7 (n=51)																																															
Nombre de protections / jour	1,5 ± 1,5 (n=61)	1,1 ± 1,1 (n=51)																																															
Nombre de mictions / jour	11,9 ± 4,3 (n=50)	11,2 ± 2,9 (n=45)																																															
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TMS (n=77)</th> <th>NMS (n=70)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Taux de patients répondeurs (succès thérapeutique)</td> <td>42%</td> <td>61%</td> <td>0,02</td> </tr> </tbody> </table>		TMS (n=77)	NMS (n=70)	p	Taux de patients répondeurs (succès thérapeutique)	42%	61%	0,02																																								
	TMS (n=77)	NMS (n=70)	p																																														
Taux de patients répondeurs (succès thérapeutique)	42%	61%	0,02																																														

	<p>Une analyse en sous-groupes non prévue au protocole a montré :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parmi les patients ayant à l'inclusion une incontinence par urgenturie (n=95), un succès thérapeutique de respectivement 71% dans le groupe NMS et de 47% dans le groupe TMS. La continence complète était respectivement atteinte chez 39% et 21% des patients. • Parmi les patients ayant à l'inclusion une incontinence par urgenturie-pollakiurie (n=79), un succès thérapeutique (nombre normal de mictions (< 8 mictions / jour)) atteint chez 61% des patients dans le groupe NMS et 37% dans le groupe TMS. 									
<p>Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité de vie, mesurée à l'aide de l'échelle <i>International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire (ICIQ-OABqol)</i> ; <table border="1" data-bbox="459 636 1331 721"> <thead> <tr> <th></th> <th>TMS (n=76)</th> <th>NMS (n=51)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amélioration moyenne (HRQL total)</td> <td>+12,5</td> <td>+40,1</td> </tr> <tr> <td>Inclusion - 6 mois</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Il n'y avait pas de seuils permettant d'évaluer la pertinence de la différence d'amélioration moyenne du score de qualité de vie.</p>		TMS (n=76)	NMS (n=51)	Amélioration moyenne (HRQL total)	+12,5	+40,1	Inclusion - 6 mois		
	TMS (n=76)	NMS (n=51)								
Amélioration moyenne (HRQL total)	+12,5	+40,1								
Inclusion - 6 mois										
<p>Effets indésirables</p>	<p>Les évènements indésirables liés à l'intervention (chirurgie, dispositif médical, site d'implantation) ont concerné 30,5% des patients (18/59). Aucun de ces évènements n'était qualifié de grave. Les plus communs étaient une modification non désirée de la stimulation (10,2%, 6/59), des douleurs au site d'implantation (8,5%, 5/59), une migration de l'électrode (3,4%, 2/59) et une infection sur le site d'implantation (3,4%, 2/59).</p> <p>Les évènements liés au traitement médicamenteux les plus communs étaient la constipation (9%, 7/77), toxicité lié au médicament (6,5%, 5/77) et la sécheresse de la bouche (5,2%, 4/77).</p> <p>Le taux d'évènements indésirables graves était de 9,8% dans le groupe NMS (4/51) et de 5,3% dans le groupe TMS (4/75).</p> <p>Le taux d'interventions chirurgicales post-implantation à 6 mois était de 3,9% (2/51).</p>									