

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

08 avril 2014

CONCLUSIONS**ORTHESE PUL, orthèse d’avancée mandibulaire**

Demandeur : Laboratoire PUL CONCEPT SARL (France)

Fabricant : SARL PUL CONCEPT (France)

Référence KCP0909

Indications revendiquées :	- SAHOS sévère (index d’apnées/hypopnées IAH > 30/h ou $5/h \leq IAH \leq 30/h$ associé à une somnolence diurne sévère) en deuxième intention après refus ou intolérance d’un traitement par pression positive continue (PPC) ; - SAHOS léger à modéré ($5 \leq IAH \leq 30$ associé à une somnolence diurne légère à modérée) sans co-morbidité cardiovasculaire grave associée (hypertension artérielle réfractaire, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d’accident vasculaire cérébral) en première intention (en alternative à la PPC).
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d’établir d’intérêt de l’orthèse PUL.

Données analysées :	<u>Données non spécifiques</u> : Revue Cochrane (2009) <u>Données spécifiques</u> : Aucune étude spécifique de l’orthèse PUL n’est retenue.
---------------------	--

Avis 2 Définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Orthèse PUL, référence KCP0909

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

L'orthèse est fournie sous forme de kit, avec les accessoires suivants :

- armatures préformées
- système de propulsion
- tige support
- ressort mandibulaire de propulsion
- ressort conique de propulsion

L'orthèse est assemblée soit par le fabricant PUL CONCEPT, soit par des laboratoires formés par le fabricant.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- **SAHOS sévère** (index d'apnées/hypopnées IAH $> 30/h$ ou $5/h \leq IAH \leq 30/h$ associé à une somnolence diurne sévère) en deuxième intention après refus ou intolérance d'un traitement par pression positive continue (PPC) ;

- **SAHOS léger à modéré** ($5 \leq IAH \leq 30$ associé à une somnolence diurne légère à modérée) sans co-morbidité cardiovasculaire grave associée (hypertension artérielle réfractaire, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral) en première intention (en alternative à la PPC).

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Pour le traitement des SAHOS légers à modérés : orthèses déjà inscrites sur la LPPR.

Pour le traitement des SAHOS sévères : pas de comparateur revendiqué (absence de traitement).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de l'orthèse PUL.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe I sur mesure, déclaration CE de conformité par le fabricant.

03.2. DESCRIPTION

L'orthèse PUL est une orthèse d'avancée mandibulaire de type « Propulseur Universel Light » (PUL). Elle est de type bloc, constituée de gouttières rigides thermoformées (copolyester), articulées par des bielles métalliques (acier chirurgical et titane) réglables par pas de vis pour régler l'avancement (titration).

Cette orthèse est fabriquée sur mesure à partir de matériaux métalliques et plastiques biocompatibles englobant une armature présoudée au laser.

Une autre version de cette orthèse peut être fabriquée en métal type « stellite » par la technique de coulée classique ou par « frittage au laser » d'une poudre métallique.

Le réglage de l'avancement (titration) s'effectue en dévissant le pas de vis du système métallique de propulsion à l'aide d'une clé fournie, 3 tours complets faisant 1mm.

Le réglage initial de la propulsion mandibulaire est fixé à environ 60 % de la propulsion individuelle maximale. L'amplitude d'avancée mandibulaire est de 6 mm par rapport à la propulsion initiale (qui est d'environ 4 mm).

Spécificité de l'orthèse PUL :

L'orthèse ne prend pas d'appui vestibulaire sur les incisives supérieures avec pour conséquence des recouvrements gingivaux ; les systèmes de propulsion contiennent des ressoamortisseurs. Les surfaces occlusales ne sont pas recouvertes de résine.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'orthèse PUL est une orthèse amovible destinée à être portée au cours du sommeil. Elle maintient la mandibule en position avancée par une propulsion mandibulaire active par l'intermédiaire de gouttières dentaires amovibles reliées entre elles. Cette avancée mandibulaire vise à augmenter le calibre des voies aériennes supérieures notamment au niveau de l'oropharynx et une diminution de la « collapsabilité » des voies aériennes supérieures.

03.4. ACTE

L'acte associé à la pose d'une orthèse d'avancée mandibulaire est référencé à la CCAM (code LBLD017 « Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire – Pose de prothèse pour syndromes d'apnées obstructives du sommeil ») mais n'est pas tarifé actuellement. Il a fait l'objet d'un avis favorable de la HAS en juillet 2006. En décembre 2009, la HAS a actualisé¹ les indications au vu des recommandations, conformément aux avis ultérieurs à 2006, rendus par la Commission sur les orthèses d'avancée mandibulaire.

¹ HAS. Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire : pose d'une prothèse pour syndromes d'apnées obstructives du sommeil. Décembre 2009 (actualisation de l'avis de 2006). www.has-sante.fr

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. DONNEES NON SPECIFIQUES

Eléments non retenus :

Les études cliniques fournies dans le dossier ne sont pas spécifiques de l'orthèse PUL. Il s'agit des :

- études Gagnadoux 2009², Gindre 2008³ réalisées avec l'orthèse AMC/AMO ;
- études Mehta 2001⁴, Gotsopoulos *et al*⁵, 2002, Gotsopoulos *et al*⁶, 2004 et Deane *et al*⁷, 2009 réalisées avec l'orthèse SOMNODENT ;
- une étude⁸ non comparative rétrospective réalisée avec l'orthèse OPM4J.

En l'absence de démonstration d'équivalence de l'orthèse PUL avec les autres orthèses, ces études ne sont pas retenues, d'autant que l'orthèse PUL a des particularités de par sa conception (absence d'appui vestibulaire sur les incisives supérieures et recouvrement gingival potentiellement nocif pour le parodonte, absence de résine sur les surfaces occlusales).

Eléments retenus :

Revue Cochrane 2009⁹

Dix-sept études contrôlées randomisées portant sur 831 patients de plus de 16 ans (11 études en cross-over, 6 en groupes parallèles) ont été retenues. Ces études comparent les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) à un groupe contrôle ou à la PPC et ont pour critère de jugement principal l'évaluation objective et subjective du SAHOS : somnolence diurne selon une échelle validée et index d'apnées/hypopnées. Elles rapportent un suivi à court terme (1 an), voire à très court terme (le plus court suivi étant de 2 semaines). Une étude a bénéficié d'un suivi de 4 ans.

Les données des études comparant OAM à un groupe contrôle rapportent une diminution de la somnolence diurne et de l'index d'apnées/hypopnées (IAH) chez les patients porteurs de l'orthèse. Dans cette revue, la méta-analyse comparant les orthèses d'avancée mandibulaire à un groupe témoin (orthèse inactive) rapporte une diminution de la somnolence diurne et de l'index d'apnées¹⁰/hypopnées¹¹ (IAH) chez les patients porteurs de l'orthèse. L'hétérogénéité des études sur l'évaluation de la somnolence doit être soulignée ($I^2 = 70,2\%$). Les données

² Gagnadoux F. *et al.* Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnea. Eur Resp J 2009; Epub ahead of print.

³ Gindre L. *et al.* Mandibular advancement for Obstructive Sleep Apnea: dose effect on apnea, long-term use and tolerance. Respiration, 2008; 76: 386-392.

⁴ Mehta A. *et al.* A randomised, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med, 2001;163(6):1457-61.

⁵ Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, Cistulli PA. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(5):743-8

⁶ Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. Sleep. 2004;27(5):934-41

⁷ Deane SA, Cistulli PA, Ng AT, Zeng B, Petocz P, Darendeliler MA. Comparison of mandibular advancement splint and tongue stabilizing device in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. Sleep. 2009;32(5):648-53

⁸ Brette C., Ramanantsoa H, Renouardiere J., Renouardiere R., Roisman G, Escourrou P. A mandibular advancement device for the treatment of obstructive sleep apnea: Long-term use and tolerance. [sous presse]

⁹ Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright JJ. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. The Cochrane Library 2009, issue 3 (revue actualisée)

¹⁰ Apnée : arrêt du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes

¹¹ Hypopnée : diminution d'au moins 50% du débit aérien ou diminution inférieure à 50% associée à une désaturation d'au moins 3%

des études comparant OAM versus traitement par PPC rapportent une efficacité moindre des orthèses sur l'IAH.

Les études disponibles sur l'ensemble des OAM proposées sur le marché international sont de niveau de preuve moyen ou faible (double aveugle non assuré, faible qualité de la randomisation notamment, score de Jadad maximal de 3/5 ou qualité de l'allocation du traitement non renseignée). Néanmoins, les données sont convergentes en faveur de l'utilisation des orthèses chez des patients ayant un SAHOS léger à modéré ou en cas d'échec ou d'intolérance à la PPC qui reste le traitement de référence.

L'impact du port de ces orthèses sur la morbi-mortalité n'a pas été évalué, de même que leur efficacité (y compris sur les symptômes et sur la qualité de vie) et tolérance à long terme.

Le port d'une orthèse d'avancée mandibulaire ou le traitement par pression positive continue sont susceptibles d'engendrer des effets indésirables importants. La méta-analyse du nombre de patients n'ayant aucun effet indésirable ne rapporte pas de différence entre les 2 traitements (2 études ; 45 patients ; OR 0,57 [0,24-1,36]). Dans les études prises en compte, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients porteurs d'une orthèse d'avancée mandibulaire sont : inconfort articulaire, sensibilité dentaire, hypersalivation, sécheresse buccale. La perte de l'orthèse pendant la nuit et le bruxisme ont également été rapportés.

Ces conclusions sont retrouvées dans une revue systématique réalisée par les pays scandinaves en 2007¹². Cette revue systématique rapporte les effets indésirables les plus fréquents : douleur transitoire, inconfort, hypersalivation. Des déplacements dentaires ont été observés après un an de port de l'orthèse.

L'observance rapportée est de 76% à 1 an et de 56% à 5 ans. Le taux de répondeurs (diminution d'au moins 50% de l'IAH) serait compris entre 64 et 75% (50 à 54% de réponse complète définie par un IAH<10)¹³.

Différents modèles d'orthèse sont proposés, chacun ayant sa propre cinématique permettant d'obtenir une avancée mandibulaire. Ils sont classés schématiquement en 3 types¹⁴ :

- les orthèses monoblocs ;
- les orthèses biblocs (2 gouttières reliées par un système de liaison) en compression de la mandibule (ou en poussée) ;
- les orthèses biblocs en retenue de la mandibule (ou en traction).

Les caractéristiques des orthèses sont peu décrites dans la revue Cochrane⁹. Toutes les études prises en compte concernent néanmoins des orthèses sur mesure. Leur hétérogénéité (en terme de réglage de l'orthèse et de suivi) rend impossible les comparaisons indirectes. Les résultats rapportés dans la méta-analyse⁹ des quelques études comparant 2 types d'orthèse sur mesure ne sont pas convergents.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Une étude de cohorte monocentrique, prospective, non randomisée, non publiée a été fournie.

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'observance de l'orthèse d'avancée mandibulaire PUL, chez 20 patients adultes ayant accepté le protocole, somnolents, non-hypoxémiques atteints de syndrome d'apnée obstructive du sommeil. La durée de suivi était de 3 à 14 mois.

En l'absence de protocole et de rapport d'étude fournis, cette étude ne peut être retenue.

¹² Report of a joint Nordic project. Obstructive sleep apnoea syndrom: a systematic review. Juin 2007 http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/somnapne_fulltext.pdf

¹³ Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. Sleep Breath 2007; 11(1): 1-22

¹⁴ Cheze L., Navailles B. Impact de deux orthèses d'avancée mandibulaire sur l'articulation temporomandibulaire. ITBM-RBM 2006 ; 27 : 233-237

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Le dossier ne rapporte aucun cas de matériovigilance signalé à ce jour.

Il n'existe pas de données de tolérance à long terme spécifique de l'orthèse PUL, notamment en ce qui concerne le recouvrement gingival potentiellement nocif pour le parodonte.

La faible durée de suivi de l'étude fournie ne permet pas de détecter les effets iatrogènes spécifiques de cette orthèse.

Au total, le traitement par PPC est plus efficace que celui par OAM, même si celles-ci améliorent les symptômes de l'apnée du sommeil. Par ailleurs, aucun critère permettant d'identifier les patients susceptibles de bénéficier plus particulièrement de l'un des traitements n'a été identifié.

Il existe 3 grands types d'OAM:

- les orthèses monoblocs
- les orthèses biblocs (comprenant deux gouttières et un système de liaison) en compression
- les orthèses biblocs en retenue.

Il est actuellement recommandé d'utiliser des orthèses sur mesure et de rechercher la titration efficace par avancée mandibulaire progressive.

Par rapport aux orthèses inscrites sur la LPPR, l'originalité de l'orthèse PUL réside dans le fait qu'il y a peu d'appuis dentaires (pas d'appui vestibulaire sur les incisives supérieures) et les surfaces occlusales ne sont pas couvertes de résine.

Ces caractéristiques nécessitent le recueil de données spécifiques pour déterminer l'efficacité et la tolérance à long terme (>6 mois) de cette orthèse et notamment le risque de migrations dentaires postérieures et l'exacerbation de bruxisme chez les patients qui y sont sujets.

Du fait de l'absence de données spécifiques sur l'orthèse PUL, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité et sur la tolérance de cette orthèse (notamment effets indésirables potentiels induits par ce type d'orthèses, comme ceux liés à un recouvrement gingival sur le parodonte).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez tout patient atteint de SAHOS, il est recommandé de donner des conseils hygiéno-diététiques (perte de poids, arrêt du tabac, de l'alcool et des hypnotiques), de dépister et traiter les co-morbidités et de traiter une obstruction nasale⁹. Ces mesures hygiéno-diététiques peuvent contribuer à résoudre les symptômes, mais la plupart des patients nécessitent des traitements additionnels.

La ventilation nasale par pression positive continue (PPC) est considérée comme le traitement de référence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Elle est recommandée en 1^{ère} intention dans le traitement du SAHOS sévère (IAH > 30/h ou 5/h ≤ IAH ≤ 30/h associé à une somnolence diurne sévère¹⁵).

Selon les recommandations françaises pour la pratique clinique relatives au SAHOS de l'adulte, les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) sont recommandées en 2^{ème} intention

¹⁵ Somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire perturbant de façon importante la vie sociale ou professionnelles ou apparaissant lors d'activités de la vie quotidienne (manger, tenir une conversation, marcher, conduire)

dans le SAHOS sévère ($IAH > 30/h$ ou $5/h \leq IAH \leq 30/h$ associé à une somnolence diurne sévère), en cas de refus ou d'intolérance à la PPC.

Actuellement, seules les orthèses offrant la possibilité d'un réglage (titration) et de fabrication sur mesure sont recommandées. Un contrôle objectif de l'efficacité est nécessaire et un suivi rigoureux de la tolérance doit pouvoir être effectué au long cours¹⁶.

La chirurgie peut être proposée dans certaines situations : en intention initiale de guérir, pour améliorer l'observance au traitement par PPC ou orthèse, ou en cas d'échec à ces traitements. Différentes techniques sont envisageables selon les cas¹⁷.

Il n'y a pas de données à ce jour permettant de recommander un traitement pharmacologique du SAHOS.

Les données fournies ne permettent pas d'établir la place de l'orthèse d'avancée mandibulaire PUL dans la stratégie thérapeutique du SAHOS léger à modéré sans comorbidité cardiovasculaire grave associée en première intention (en alternative à la VPPC), ou du SAHOS sévère ($IAH > 30/h$ ou $5/h \leq IAH \leq 30/h$ associé à une somnolence diurne sévère) en 2ème intention, en cas de refus ou d'intolérance à la PPC (ou en alternative à la PPC).

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission considère que compte tenu des caractéristiques de l'orthèse PUL, son équivalence technique avec les autres orthèses inscrites à la LPPR ne peut être revendiquée. S'agissant de dispositifs médicaux destinés à être portés sur une longue durée, les données cliniques spécifiques de l'orthèse PUL ne permettent pas d'évaluer son efficacité et sa tolérance.

En l'absence de données cliniques, l'intérêt de l'orthèse d'avancée mandibulaire PUL ne peut être établi dans les indications revendiquées.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est caractérisé par un collapsus répété des voies aériennes supérieures au cours du sommeil, entraînant une hypoxémie et des microéveils. Les symptômes majeurs du SAHOS sont la somnolence diurne, causée par la déstructuration du sommeil, et le ronflement nocturne.

Le SAHOS sévère est défini par un index d'apnée/hypopnée ($IAH > 30$ ou $5 \leq IAH \leq 30$ associé à une somnolence diurne sévère (somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire perturbant de façon importante la vie sociale ou professionnelle et apparaissant lors d'activités de la vie quotidienne (manger, tenir une conversation, marcher, conduire)⁹.

Le SAHOS est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie du fait de la somnolence diurne excessive, dysfonction cognitive et de la nycturie qui y sont associés. Cette pathologie

¹⁶ Fleury B, Cohen-Levy J, Lacassagne L, Buchet I, Geraads A, Pegliasco H, Gagnadoux F. traitement du SAHOS par OAM. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires - Références – 2010 ; 27: S146-S156.

¹⁷ Blumen M et al. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte Revue des Maladies Respiratoires - Références – 2010 ; 27: S157-S165.

est associée à un risque accru de survenue d'accidents cardio et cérébrovasculaires. Elle constitue un facteur de risque indépendant pour certaines pathologies cardiovasculaires (athérosclérose, hypertension artérielle, coronaropathie, accidents cérébrovasculaires, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, hypertrophie myocardique) et/ou en aggrave le pronostic. Le SAHOS augmente également de 40% le risque d'avoir un syndrome métabolique, également facteur de risque vasculaire⁹.

Le SAHOS est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et expose à un risque accru d'accidents automobiles et à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le SAHOS est une pathologie fréquente du sujet adulte d'âge moyen, associé à d'autres facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, certaines maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2. Sa prévalence en population générale varie selon les études entre 1 et 8%. Les différences de caractéristiques des populations étudiées (employés, volontaires sains, citadins, assurés sociaux...), les variabilités de définition de la maladie et des méthodes diagnostiques utilisées expliquent une partie de la dispersion des prévalences observées. Les études épidémiologiques sur le SAHOS sont difficiles à réaliser en raison notamment de la complexité du diagnostic.

Environ 428 000 patients ont été traités en 2011 pour un SAHOS en France par PPC¹⁸. L'augmentation du nombre de patients traités par PPC pourrait se poursuivre dans les prochaines années en France.

04.2.3. IMPACT

Dans les indications revendiquées, l'orthèse d'avancée mandibulaire PUL répond à un besoin couvert par les orthèses déjà inscrites sur la LPPR et par la PPC.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les orthèses d'avancée mandibulaire ont un intérêt pour la santé publique compte tenu de la prévalence de la pathologie et de son caractère de gravité. Elles répondent à un besoin thérapeutique non couvert chez les patients non tolérants ou non observants à la PPC.

L'intérêt thérapeutique de l'orthèse PUL ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé au vu des données disponibles.

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

¹⁸ Rapport d'activité 2011 du CEPS publié en 2012, http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Activite_CEPS_Final_2011-2.pdf