

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****STIMROUTER**

Système de stimulation des nerfs
périphériques

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 22 juin 2021

Faisant suite à l'examen du 27 avril 2021, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 11 mai 2021. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 22 juin 2021. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 22 juin 2021.

Demandeur : BIONESS EUROPE B.V. (Pays-Bas)

Fabricant : BIONESS EUROPE B.V. (Pays-Bas)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#)

L'essentiel

Indications revendiquées :	Douleurs chroniques post-chirurgicales localisées et précoces (survenant au moins 3 mois et au plus 12 mois après la chirurgie) d'origine neuropathique, insuffisamment contrôlées par les traitements de référence.
Service attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées :	Données spécifiques Une étude spécifique a été retenue. L'étude de Deer <i>et al.</i> 2017 (publication fournie) est une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée visant à évaluer l'efficacité et de la sécurité du système STIMROUTER pour le traitement de la douleur chronique réfractaire d'origine nerveuse périphérique associée à une névralgie post-traumatique ou post-chirurgicale, à l'exclusion de la région crânio-faciale. Le critère de jugement principal de performance était le taux de patients avec une réduction de la douleur au repos à 3 mois de suivi d'au moins 30% par rapport à l'état basal sans augmentation du traitement médicamenteux concomitant. Un total de 94 patients a été randomisé et la durée de suivi était de trois mois pour le critère de jugement principal de performance et d'un an pour les événements indésirables.

Sommaire

1. Objet de la demande	3
1.1 Qualification de la demande	3
1.2 Modèles et références	3
1.3 Conditionnement	3
1.4 Revendications du demandeur	3
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	4
3.1 Marquage CE	4
3.2 Fonctions assurées	4
3.3 Actes associés	4
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	9
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	10
Annexes	11

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juin 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Les modèles concernés par la demande sont les suivants :

Description	Contenu	Référence
Sonde et kit d'introduction	1 sonde flexible implantable 2 sondes d'essai 2 câbles de stimulation 1 tube introducteur 1 adaptateur 1 tube de tunnelisation 1 stylet pour tunnelisation	ST2-1000
Émetteur d'impulsions externes	1 émetteur d'impulsions externe 1 chargeur	ST2-5015
Boîte de 8 patchs courts	8 patchs courts	ST2-7000
Boîte de 8 patchs longs	8 patchs longs	ST2-7001

1.3 Conditionnement

Sterile pour les éléments implantables (à l'oxyde s'éthylène).

L'émetteur d'impulsions externes est non stérile.

En ce qui concerne le conditionnement voir supra dans le chapitre 1.2 Modèles et références.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne les indications suivantes : « *les douleurs chroniques post-chirurgicales localisées et précoces (survenant au moins 3 mois et au plus 12 mois après la chirurgie) d'origine neuropathique, insuffisamment contrôlées par les traitements de référence.* »

Dans les indications figurant au marquage CE, il apparaît que « *le STIMROUTER n'a pas vocation à traiter la douleur dans la région crânio-faciale* ».

Contre-indication figurant au marquage CE : « *patients portant un dispositif médical implanté, tel qu'un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur, ou tout autre implant métallique dans la zone immédiate destinée à l'implant. Maintenir une distance de sécurité minimale de 15 cm entre l'électrode STIMROUTER avec transmetteur d'impulsions externe et tout autre dispositif actif implanté et implant métallique.* »

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est : « *l'absence d'alternative* ».

1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué : « une ASA de niveau III (modérée) ».

2. Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

Le dispositif STIMROUTER a fait l'objet d'une évaluation par la HAS dans le cadre d'un dépôt de dossier pour la mise en place d'une prise en charge dérogatoire (« forfait innovation »). La HAS a conclu à l'inéligibilité de STIMROUTER à ce dispositif de prise en charge au motif qu'il n'était pas en phase précoce de diffusion et que des données cliniques internationales extrapolables à la population française (incluant la population faisant l'objet de la demande) étaient disponibles. L'avis de la HAS sur ce dispositif est consultable en cliquant sur ce [lien](#).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III/ Dispositif Médical Implantable Actif (DMIA), notification par le BSI (n°2797), Pays-Bas.

Le dispositif STIMROUTER est un système de neuromodulation IRM compatible sous conditions composé :

- D'une électrode flexible implantée sous la peau en regard du nerf à stimuler.
- D'un émetteur d'impulsions externe (EPT) monté par 2 boutons pression sur un patch jetable (ce dernier devant être remplacé tous les 2 à 3 jours). Le patch sera disposé en regard de la sonde implantée et l'émetteur d'impulsions externe doit être rechargé quotidiennement.
- D'une télécommande remise au patient afin qu'il puisse déclencher la stimulation électrique en cas de besoin
- D'un programmeur destiné au médecin (ce dispositif enregistre les données d'identification du patient et son historique de stimulation sans les mettre à disposition de la firme BIONESS).

3.2 Fonctions assurées

Stimulation électrique des fibres sensibles Aβ d'un nerf périphérique induisant ou non des paresthésies locales en fonction des paramètres de stimulation.

3.3 Actes associés

Aucun acte relatif à l'implantation d'une électrode de stimulation des nerfs périphériques n'est inscrit à la CCAM. Une évaluation conjointe des actes et du dispositif médical a été réalisée. Les actes inhérents à l'utilisation de la sonde STIMROUTER sont décrits dans le tableau suivant :

Libellé de l'acte d'implantation proposé	Implantation d'électrode de neuromodulation d'un nerf périphérique à visée thérapeutique, par voie transcutanée
Indication	Traitement des patients adultes avec douleurs chroniques post-chirurgicales localisées et précoces (survenant au moins 3 mois et au plus 12 mois après la chirurgie) d'origine neuropathique, insuffisamment contrôlées par les traitements de référence.
Contre-indications Précautions d'usage	La sonde n'est pas destinée à traiter les douleurs de la région crânio-faciale.

	Contre-indications chez les patients ayant un dispositif médical implanté dans la zone immédiate destinée à l'implant (maintenir une distance de sécurité minimal de 15 cm de tout autre dispositif actif ou implant métallique). Analyse de la balance bénéfique / risques chez les patients : – traités par diathermie ; – exposés à des ultrasons thérapeutiques ; – dans l'impossibilité de faire fonctionner le système ; – à haut risque chirurgical ou ayant des risques chirurgicaux ; – avec lésion cancéreuse à proximité du point de stimulation ou de la sonde ; – atteints de troubles de la coagulation ou sous traitement anticoagulant actif.
Description	L'implantation de la sonde est réalisée au cours d'une intervention programmée et n'est localisée qu'à un seul nerf périphérique. Anesthésie locale au point d'insertion de la sonde ± sédation (avec passage en salle de réveil si une sédation est réalisée). Implantation sous guidage échographique et radiographique. Réalisation de l'acte en bloc opératoire stérile par un anesthésiste ou un neurochirurgien. Implantation de la sonde à l'aide des instruments chirurgicaux fournis par le demandeur pour cet usage.
Autres actes associés	Bloc nerveux en préopératoire pour la sélection des patients. « Bloc test diagnostic » à petit volume d'anesthésique local sans corticothérapie d'un nerf périphérique ou tronculaire systématique avant de poser l'indication d'implantation. Test de stimulation per-opératoire nécessaire pour vérifier le positionnement de la sonde, la paresthésie ressentie dans la zone à traiter et la réalisation des réglages (amplitude et fréquence). Guidage échographique lors de la procédure. Ce guidage est réalisé par un seul opérateur (anesthésiste ou neurochirurgien) et permet de visualiser les nerfs pour une stimulation péri nerveuse. Échoguidage pour une pose et contrôle échographique en fin de procédure pour la vérification du positionnement de la sonde. Aucun acte de radiologie en pré, per et postopératoire n'est requis.
Type de prise en charge	Hospitalisation de jour ou hospitalisation complète.
Suivi	Suivi des patients par une équipe pluridisciplinaire. Premiers réglages réalisés au-delà de 15 jours après l'implantation (1 mois environ). Adaptation des réglages à la demande du patient lors des consultations de suivi. Absence de rééducation / réadaptation spécifique après la réalisation de l'acte.
Formation initiale Seuil d'activité	Formation initiale obligatoire délivrée par le demandeur (description du produit et de ses accessoires, présentation des résultats cliniques et des complications publiées, détail de la planification préopératoire, description des différentes étapes de la chirurgie et des instruments nécessaires ainsi que de leur stérilisation le cas échéant, présentation des tests de programmation per et postopératoires, gestion des complications potentielles, responsabilité en matière de matérieo- et pharmacovigilance, présentation de la procédure et des conditions de repositionnement et d'explantation). Réalisation d'au moins 20 procédures par an.
Description des actes similaires	L'acte AELB002 – implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée est un acte proche de celui proposé. Les praticiens, le plateau technique et la nécessité de réalisation d'un test per-opératoire sont semblables.

Libellé de l'acte d'ablation proposé	Ablation d'électrode de neuromodulation d'un nerf périphérique, par voie transcutanée.
Indication	Infection de la sonde ou intolérance.
Description	Acte pouvant être réalisé dans un contexte d'urgence en cas d'infection. Réalisation de l'acte en bloc opératoire, stérile. Anesthésie locale au point d'insertion de la sonde ± sédation (avec passage en salle de réveil si une sédation est réalisée). Explantation sous guidage radiographique.
Autres actes associés	En cas d'infection, examen anatomo-cytopathologique.
Type de prise en charge	Hospitalisation de jour ou hospitalisation complète.
Description des actes similaires	L'acte AEGB001 – Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par voie transcutanée est un acte proche de celui proposé.

Libellé de l'acte de réglage	Réglage de première intention ou reprogrammation d'un système de neuromodulation d'un nerf périphérique
Description	Réglage effectué par un médecin (anesthésiste ou neurochirurgien) formé et à l'aide du programmeur prévu à cet effet.
Type de prise en charge	Consultation spécialisée
Description des actes similaires	L'acte AZMP002 – Réglage secondaire ou reprogrammation transcutanée d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central est un acte proche de celui proposé.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données non spécifiques

Sans objet.

4.1.1.2 Données spécifiques

Une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle a été fournie. Il s'agit de la publication de Deer *et al*¹ (voir résumé tabulé complet en Annexe 1). Cette étude visait à implanter à tous les patients la sonde STIMROUTER et de randomiser les patients après l'implantation pour évaluer l'efficacité et la sécurité de STIMROUTER pour le traitement de la douleur chronique réfractaire (≥ 3 mois) d'origine nerveuse périphérique associée à une névralgie post-traumatique ou post-chirurgicale, à l'exclusion de la région crânio-faciale. Les patients étaient randomisés dans le groupe traitement (STIMROUTER allumé) ou le groupe contrôle (STIMROUTER éteint) et suivis pour une durée de 3 mois. À l'issue de la période des 3 mois, les patients du groupe contrôle pouvaient bénéficier d'un crossover vers le groupe traitement.

Deux critères de jugement principaux étaient prévus au protocole :

- un critère de performance visant à évaluer la réduction de la douleur au repos d'au moins 30% sans augmentation du traitement médicamenteux (selon une échelle numérique) à 3 mois de suivi par rapport à l'état basal ;
- un critère de tolérance avec le suivi des événements indésirables durant un an.

Les principaux critères de jugement secondaires visaient à évaluer la modification des traitement médicamenteux, l'évolution de la qualité de vie, l'amélioration ressentie par le patient, l'évolution de la pire douleur ressentie et la satisfaction du patient.

Un calcul du nombre de sujets nécessaires est fourni et visait à inclure au moins 90 patients (45 patients par groupe).

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises en suivant :

¹ Deer T, Pope J, Benyamin R, Vallejo R, Friedman A, Caraway D, *et al*. Prospective, multicenter, randomized, double-blinded, partial crossover study to assess the safety and efficacy of the novel neuromodulation system in the treatment of patients with chronic pain of peripheral nerve origin. *Neuromodulation*. 2016;19(1):91-100.

Caractéristiques	Tous les patients	Traitement (n=45)	Contrôle (n=49)
Age	53 ans ± 11,1	52,8 ans ± 10	53,2 ans ± 12,1
Hommes / Femmes	39 (41,5%) / 55 (58,5%)	20 (44,4%) / 25 (55,6%)	19 (38,8%) / 30 (61,2%)
Localisation de la douleur			
Membres inférieurs	27 (28,7%)	13 (28,9%)	14 (28,6%)
Tronc	41 (43,6%)	20 (44,4%)	21 (42,9%)
Membres supérieurs	26 (27,7%)	12 (26,7%)	14 (28,6%)

Les résultats inhérents à l'analyse du critère de jugement principal (réduction de la douleur au repos à 3 mois de suivi d'au moins 30% sans augmentation du traitement médicamenteux) sont repris en suivant :

Traitement (n=45)	Contrôle (n=49)	Différence	t-test
17/45 (38%)	5/49 (10%)	28%	p=0,0048

Commentaires : Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée en double aveugle. Cette étude n'a pas été réalisée dans les indications revendiquées car elle porte non seulement sur des douleurs post-chirurgicales mais également sur des douleurs post-traumatiques sans que les effectifs pour chacune de ces indications ne soient disponibles. Par ailleurs, le double aveugle n'est pas garanti dans la mesure où la stimulation par STIMROUTER peut induire des paresthésies locales et les modalités de recueil de la douleur ne sont pas décrites. En conséquence, cela peut induire un biais de mesure majeur. Enfin, le bénéfice clinique à 3 mois de suivi n'est pas majeur (38% de patients répondeurs et réduction de la douleur < 30% en moyenne) et les patients avec stimulation active n'ont pas diminué leur traitement antalgique. Aucune donnée sur l'efficacité de STIMROUTER à plus long terme (6 mois ou 1 an) n'est disponible.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Dans l'étude de Deer *et al.*¹, il est mis en évidence que 55 patients sur les 94 implantés ont subi au moins un événement indésirable. Parmi ces 55 patients, 20 ont eu un événement indésirable caractérisé comme étant sérieux non lié au dispositif. Un total de 51 événements indésirables chez 27 patients a été considéré comme étant lié au dispositif dont 41 ayant été considérés comme étant d'intensité modérée. La nature des événements indésirables observés n'est pas décrite dans la publication mais dans la notice du dispositif : 19 cas de douleurs, engourdissements, contusions ou spasmes musculaires liés au patch ou à la stimulation, 18 réactions cutanées localisées à la zone de stimulation (dont 2 patients ayant abandonné l'étude pour cette raison), 9 cas de douleurs, gonflements, au niveau de la zone d'implantation post-procédure, 2 cas d'exposition de l'extrémité de réception de la sonde, 1 cas de rupture de sonde lors d'une explantation, 1 cas d'infection au niveau de la zone d'incision.

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur concernent la période 2017-2020 :

- France : incidence de 20%. Une irritation cutanée était rapportée.

- Europe (hors France) : incidence de 3,9%. Douze irritations cutanées, 2 migrations d'électrode et 1 rupture d'électrode à l'explantation ont été rapportées.
- Monde (hors Europe) : incidence de 1,3%. Seize irritations cutanées, 6 migrations d'électrode et 4 ruptures d'électrode ont été rapportées.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, une étude prospective, contrôlée, randomisée et des données de matériovigilance sont disponibles. Cependant, l'étude fournie n'a pas été réalisée dans les seules indications faisant l'objet de la demande et présente des limites méthodologiques et des limites d'interprétation majeures. Le gain sur la douleur est modeste à court terme (< 30% en moyenne à 3 mois) sans aucune donnée sur un bénéfice clinique à moyen ou long terme. Au total, il est impossible de conclure sur le bénéfice clinique de STIMROUTER sur la prévention de la chronicisation des douleurs post-chirurgicales qui peuvent aboutir après un an d'existence sur l'implantation d'un système implantable de neurostimulation médullaire.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des douleurs chroniques d'origine neuropathique relève d'une approche multidisciplinaire. Les antalgiques habituels (paracétamol, AINS) n'ont pas d'efficacité avérée.

Elle fait appel en première intention à la prescription d'un antidépresseur tricyclique ou d'un antiépileptique. Le choix entre ces classes thérapeutiques est fonction du contexte, des comorbidités associées et de leur sécurité d'emploi.

La prescription d'opiacés forts est recommandée dans le traitement de la douleur neuropathique chronique après échec des traitements de première intention et, le cas échéant en association.

Les traitements médicaux non pharmacologiques tels que la rééducation, la psychothérapie ou la neurostimulation transcutanée peuvent être proposés seuls ou en association avec les traitements médicamenteux².

Les techniques interventionnelles sont réservées aux échecs des traitements médicaux pharmacologiques ou non bien conduits ; les techniques le plus utilisées en fonction de l'étiologie sont la neurostimulation médullaire ou du ganglion spinal et l'analgésie intrathécale après échec des techniques de neurostimulation. Parmi les indications admises au remboursement, la neurostimulation médullaire peut être proposée aux patients ayant une douleur chronique d'origine neuropathique, tronculaire ou radiculaire, persistante depuis au moins 1 an en post-opératoire.

En dernier recours, après échec ou contre-indications aux techniques interventionnelles précédentes, les techniques ablatives peuvent être envisagées. En parallèle d'autres traitements dans la prise en charge des douleurs neuropathiques réfractaires font l'objet de recherches cliniques parmi lesquels peuvent être cités la stimulation du cortex moteur ou la stimulation nerveuse périphérique.

La revendication du fabricant est de positionner le STIMROUTER en échec des traitements conventionnels après 3 mois de douleurs chroniques post-chirurgicales mais ne dépassant pas une durée d'un an, durée à laquelle ces patients deviennent éligibles à la stimulation médullaire. Tout produit de santé évitant la chronicisation des douleurs d'origine neuropathique permettrait d'élargir l'arsenal thérapeutique.

² Société française d'étude et de traitement de la douleur, Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs 2010;11(1):3-21.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies, l'intérêt de STIMROUTER, système de stimulation des nerfs périphériques, ne peut être établi, dans les indications revendiquées.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les douleurs chroniques irréductibles sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

L'enquête épidémiologique STOPNEP³ met en évidence que 5,1 % (IC₉₅ % [4,8 - 5,4]) des français expriment des douleurs d'intensité modérée à sévère d'origine neuropathique.

L'enquête épidémiologique réalisée par Breivik *et al.*⁴ en 2006 dans 16 pays européens (plus de 46 000 patients), dont la France, rapporte que 40 % des patients traités pour la douleur chronique sont insatisfaits de l'efficacité des différentes thérapies reçues. En France, cette population est estimée à 46 %. Plus précisément, le soulagement de la douleur par les traitements médicamenteux est jugé insuffisant pour 64 % des patients (67 % en France). Pour 15 % des patients les traitements médicamenteux sont inefficaces.

L'enquête EPSIDONE (Enquête, Patients, Soins, et Intervenants de la DOuleur Neuropathique)⁵, réalisée en 2008 chez 2 000 patients, rapporte que les principales causes de douleur chronique d'origine neuropathique sont :

- une hernie discale (22,7 %) ;
- une discopathie (16 %) ;
- une intervention chirurgicale (9,3 %) ;
- une lésion nerveuse périphérique (9,3 %) ;
- un syndrome douloureux régional complexe (6,7 %).

4.2.3 Impact

Tout produit de santé permettant le soulagement de douleurs chroniques d'origine neuropathique insuffisamment contrôlées par les thérapeutiques existantes présente un intérêt pour la santé publique au vu de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients concernés.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Cependant, l'intérêt thérapeutique de STIMROUTER ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

³ Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136(3):380-7

⁴ Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287-333

⁵ Van Belleghem V, Bouhassira D. Prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques sévères : résultats de l'« Enquête patients, soins et intervenants de la douleur neuropathique » (Epsidone). *Douleurs* 2009;10(6):283-91

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est insuffisant pour l'inscription de STIMROUTER, système de stimulation des nerfs périphériques sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Deer T, Pope J, Benyamin R, Vallejo R, Friedman A, Caraway D, <i>et al.</i> Prospective, multicenter, randomized, double-blinded, partial crossover study to assess the safety and efficacy of the novel neuromodulation system in the treatment of patients with chronic pain of peripheral nerve origin. <i>Neuromodulation</i> . 2016; 19: 91-100.
Type de l'étude	Étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en crossover (partiel), en double aveugle. Étude séquentielle en 3 groupes (membres supérieurs, tronc, membres inférieurs).
Date et durée de l'étude	Non décrit.
Objectif de l'étude	Évaluation de l'efficacité et de la sécurité du système STIMROUTER pour le traitement de la douleur chronique réfractaire d'origine nerveuse périphérique associée à une névralgie post-traumatique ou post-chirurgicale, à l'exclusion de la région cranio-faciale.

Méthode

Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Adulte (≥ 22 ans) ; – Douleur chronique réfractaire d'origine nerveuse périphérique associée à une névralgie post-traumatique ou post-chirurgicale ≥ 3 mois ; – Douleur la plus intense au cours des dernières 24 heures d'au moins 5/10 (échelle numérique) ; – Traitement médicamenteux stable pendant les 4 semaines précédant l'étude. Patient désireux et capable de maintenir une posologie équivalente entre la randomisation et la visite de suivi à 3 mois ; – Patient tolérant la stimulation nerveuse électrique transcutanée. – Principaux critères de non-inclusion : – Patient susceptible de nécessiter une diathermie ou une échographie au site d'implantation ; – Présence d'un dispositif médical à moins de 15 cm de l'emplacement anticipé pour l'implantation de la sonde STIMROUTER ; – Allergie aux composants du dispositif.
Cadre et lieu de l'étude	13 centres aux États-Unis.
Produits étudiés	Dispositif STIMROUTER associé au traitement médical. Dispositif allumé (groupe traitement) <i>versus</i> éteint (groupe contrôle).
Critères de jugement principaux	Deux critères de jugement principaux : – Performance : réduction de la douleur au repos (échelle numérique) à 3 mois de suivi par rapport à l'état basal (réduction de la douleur d'au moins 30% sans augmentation du traitement médicamenteux) ; – Tolérance : suivi des événements indésirables durant 1 an.
Critères de jugement secondaires	– Modification des traitements médicamenteux (dose, spécialité, fréquence) ; – Évolution de la qualité de vie (questionnaire BPI, SF-12) ; – Amélioration ressentie par le patient (échelle PGIC) ; – Évolution de la pire douleur ressentie (échelle numérique) ; – Modification dans l'interférence de la douleur avec le fonctionnement physique et émotionnel du patient ; – Satisfaction du patient ; – Sécurité à long terme (1 an de suivi).
Taille de l'échantillon	Sélection d'au moins 90 patients et au moins 70 patients suivis en analyse en intention de traiter à 3 mois de suivi (45 du groupe traitement, 25 du groupe contrôle avec crossover. Cette taille d'échantillon permettrait de conclure sur la supériorité du traitement STIMROUTER sur le groupe contrôle ($p < 0,05$) avec la statistique du test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté en fonction de la localisation anatomique et du centre implanteur (statistique $> 2,17$).
Méthode de randomisation	Randomisation 14 à 247 jours après l'implantation de STIMROUTER. Randomisation centralisée, 1:1 selon la méthode de Pocock-Simon assurant approximativement un nombre égal de patients randomisé dans chaque groupe de traitement, dans chaque sous-groupe anatomique (membres supérieurs, tronc, membres inférieurs) et par centre.

	Crossover possible pour les patients du groupe contrôle (STIMROUTER éteint) à 90 jours, avec possibilité de suivi de l'efficacité à 90 jours après la mise en place de la stimulation. Méthode pour garantir l'insu non décrite.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse prévisionnelle : intention de traiter Absence de paragraphe dédié à l'analyse statistique dans la publication. Méthode de gestion des perdus de vue et des données manquantes : non décrite.

Résultats

Nombre de sujets analysés	<pre> graph TD A[Population en intention de traiter n=94] --> B[Eligible pour toutes les analyses de sécurité n=94 : n=45 dans le groupe traitement et n=49 dans le groupe contrôle] A --> C[Eligible pour l'évaluation du critère primaire de performance n=94 : n=45 dans le groupe traitement et n=49 dans le groupe contrôle] B --> D[Eligible pour l'analyse de sécurité après activation de la stimulation n=75 : n=45 dans le groupe traitement et n=30 ayant eu un crossover] C --> E[Eligible pour la seconde analyse de l'efficacité à 90 jours pour les patients ayant bénéficié d'un crossover : n=30] </pre>																																																						
Durée du suivi	Suivis prévisionnels à 30, 60 et 90 jours. Suivi continu pour les critères de jugement secondaires et la sécurité à 6 et 12 mois.																																																						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques</th><th>Tous les patients</th><th>Traitement (n=45)</th><th>Contrôle (n=49)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td><td>53 ans ± 11,1</td><td>52,8 ans ± 10</td><td>53,2 ans ± 12,1</td></tr> <tr> <td>Hommes / Femmes</td><td>39 (41,5%) / 55 (58,5%)</td><td>20 (44,4%) / 25 (55,6%)</td><td>19 (38,8%) / 30 (61,2%)</td></tr> <tr> <td colspan="4">Statut professionnel</td></tr> <tr> <td>Employé</td><td>40 (42,6%)</td><td>18 (40%)</td><td>22 (44,9%)</td></tr> <tr> <td>Indemnisation</td><td>1 (1,1%)</td><td>0</td><td>1 (2%)</td></tr> <tr> <td>Sans emploi</td><td>19 (20,2%)</td><td>11 (24,4%)</td><td>8 (16,3%)</td></tr> <tr> <td>Retraité</td><td>18 (19,1%)</td><td>8 (17,8%)</td><td>10 (20,4%)</td></tr> <tr> <td>Autre</td><td>16 (17%)</td><td>8 (17,8%)</td><td>8 (16,3%)</td></tr> <tr> <td colspan="4">Localisation de la douleur</td></tr> <tr> <td>Membres inférieurs</td><td>27 (28,7%)</td><td>13 (28,9%)</td><td>14 (28,6%)</td></tr> <tr> <td>Tronc</td><td>41 (43,6%)</td><td>20 (44,4%)</td><td>21 (42,9%)</td></tr> <tr> <td>Membres supérieurs</td><td>26 (27,7%)</td><td>12 (26,7%)</td><td>14 (28,6%)</td></tr> </tbody> </table>			Caractéristiques	Tous les patients	Traitement (n=45)	Contrôle (n=49)	Age	53 ans ± 11,1	52,8 ans ± 10	53,2 ans ± 12,1	Hommes / Femmes	39 (41,5%) / 55 (58,5%)	20 (44,4%) / 25 (55,6%)	19 (38,8%) / 30 (61,2%)	Statut professionnel				Employé	40 (42,6%)	18 (40%)	22 (44,9%)	Indemnisation	1 (1,1%)	0	1 (2%)	Sans emploi	19 (20,2%)	11 (24,4%)	8 (16,3%)	Retraité	18 (19,1%)	8 (17,8%)	10 (20,4%)	Autre	16 (17%)	8 (17,8%)	8 (16,3%)	Localisation de la douleur				Membres inférieurs	27 (28,7%)	13 (28,9%)	14 (28,6%)	Tronc	41 (43,6%)	20 (44,4%)	21 (42,9%)	Membres supérieurs	26 (27,7%)	12 (26,7%)	14 (28,6%)
Caractéristiques	Tous les patients	Traitement (n=45)	Contrôle (n=49)																																																				
Age	53 ans ± 11,1	52,8 ans ± 10	53,2 ans ± 12,1																																																				
Hommes / Femmes	39 (41,5%) / 55 (58,5%)	20 (44,4%) / 25 (55,6%)	19 (38,8%) / 30 (61,2%)																																																				
Statut professionnel																																																							
Employé	40 (42,6%)	18 (40%)	22 (44,9%)																																																				
Indemnisation	1 (1,1%)	0	1 (2%)																																																				
Sans emploi	19 (20,2%)	11 (24,4%)	8 (16,3%)																																																				
Retraité	18 (19,1%)	8 (17,8%)	10 (20,4%)																																																				
Autre	16 (17%)	8 (17,8%)	8 (16,3%)																																																				
Localisation de la douleur																																																							
Membres inférieurs	27 (28,7%)	13 (28,9%)	14 (28,6%)																																																				
Tronc	41 (43,6%)	20 (44,4%)	21 (42,9%)																																																				
Membres supérieurs	26 (27,7%)	12 (26,7%)	14 (28,6%)																																																				
Résultats inhérents aux critères de jugement principaux	Critère de performance : réduction de la douleur au repos à 3 mois de suivi par rapport à l'état basal (réduction d'au moins 30% de la douleur sans augmentation des traitements médicamenteux) : <table border="1"> <thead> <tr> <th>Traitement (n=45)</th><th>Contrôle (n=49)</th><th>Différence</th><th>t-test</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17/45 (38%)</td><td>5/49 (10%)</td><td>28%</td><td>p=0,0048</td></tr> </tbody> </table> Critère de sécurité : cf infra « Effet indésirables »			Traitement (n=45)	Contrôle (n=49)	Différence	t-test	17/45 (38%)	5/49 (10%)	28%	p=0,0048																																												
Traitement (n=45)	Contrôle (n=49)	Différence	t-test																																																				
17/45 (38%)	5/49 (10%)	28%	p=0,0048																																																				

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Réduction de la douleur au repos à 3 mois de suivi par rapport à l'état basal (réduction d'au moins 30% de la douleur sans augmentation des traitements médicamenteux) par localisation anatomique de la douleur :

	Traitement (n=45)	Contrôle (n=49)	Différence
Membres supérieurs	4/12(33%)	0 (0%)	33%
Membres inférieurs	5/13 (38%)	2/14 (14%)	24%
Tronc	8/20 (40%)	3/21 (14%)	26%

Réduction moyenne de la douleur par rapport à l'état basal :

	Traitement (n=45)	Contrôle (n=49)	Différence
Membres supérieurs	29,2% ± 33,3 (n=12)	6,5% ± 20 (n=14)	22,7% ± 26,9
Membres inférieurs	21% ± 30,8 (n=13)	1,2% ± 31,8 (n=14)	19,8% ± 31,3
Tronc	30,1% ± 30,6 (n=20)	0,2% ± 26,3 (n=21)	29,9% ± 28,4
Total	27,2% ± 30,9 (n=45)	2,3% ± 26 (n=49)	25% ± 28,5

Résultats sur les patients ayant bénéficié d'un crossover du groupe contrôle au groupe traitement : 30 patients ayant bénéficié du crossover avec 9/30 patients (30%) répondeurs après 3 mois de suivi (réduction d'au moins 30% de la douleur sans augmentation du traitement médicamenteux).

Autres critères de jugement secondaires :

Variable	Durée	Traitement	Contrôle
Score BPI pour la pire douleur ressentie	J0	8,1 ± 1,1	8,0 ± 1,1
	M3	5,7 ± 2,2	7,6 ± 2,0
	Évolution M3-J0	-2,4 ± 2,3	-0,3 ± 1,6
Score moyen BPI pour l'activité générale	J0	6,6 ± 2,2	6,5 ± 1,8
	M3	4,2 ± 2,6	6,0 ± 2,5
	Évolution M3-J0	-2,3 ± 2,7	-0,4 ± 2,0
Score moyen BPI pour l'humeur	J0	6,6 ± 2,3	6,0 ± 2,1
	M3	4,3 ± 3,1	5,3 ± 2,9
	Évolution M3-J0	-2,2 ± 3,1	-0,6 ± 2,1
Score moyen BPI pour la capacité à la marche	J0	5,2 ± 3,3	5,1 ± 3,2
	M3	2,7 ± 2,7	4,7 ± 3,5
	Évolution M3-J0	-2,4 ± 3,0	-0,1 ± 1,9
Score moyen BPI pour un travail normal	J0	6,6 ± 2,3	6,6 ± 1,9
	M3	4,2 ± 2,6	6,2 ± 2,5
	Évolution M3-J0	-2,4 ± 2,6	-0,3 ± 2,1

Variable	Durée	Traitement	Contrôle
Score BPI pour les relations sociales	J0	5,9 ± 2,5	5,4 ± 2,2
	M3	4,0 ± 2,9	4,9 ± 2,9
	Évolution M3-J0	-2,0 ± 3,1	-0,3 ± 2,0
Score moyen BPI pour le sommeil	J0	6,4 ± 2,7	6,2 ± 2,3
	M3	4,1 ± 3,1	6,3 ± 2,8
	Évolution M3-J0	-2,1 ± 2,8	0,3 ± 2,2
Score moyen BPI pour la joie de vivre	J0	7,0 ± 2,2	6,4 ± 2,2
	M3	4,5 ± 3,1	6,2 ± 2,8
	Évolution M3-J0	-2,5 ± 2,9	-0,1 ± 2,0
Traitements médicamenteux à 3 mois	Non augmentés	44 (97,8%)	47 (95%)
	Augmentés	1 (2,2%)	2 (4,1%)
Qualité de vie	J0	35,5 ± 4,9	36,0 ± 4,3
	M3	36,9 ± 4,5	35,8 ± 4,3
	Évolution M3-J0	1,4 ± 5,9	-0,2 ± 3,4
Satisfaction du patient (0 = non satisfait ; 10 complètement satisfait)	Moyenne (données manquantes pour 8 patients)	7,3 ± 2,9	3,0 ± 3,6
Impression globale sur le changement (0 = beaucoup mieux ; 5 = pas de changement ; 10 = dégradation)	Moyenne (données manquantes pour 8 patients)	2,8 ± 1,6	5,0 ± 2,4
Impression globale sur la limitation des activités, les symptômes, les émotions et la qualité de vie (1 = pas de changement ; 7 = amélioration considérable)	Moyenne (données manquantes pour 8 patients)	4,8 ± 1,5	2,5 ± 1,9

Effets indésirables	55 patients sur les 94 implantés ont subi au moins un événement indésirable. Parmi ces 55 patients, 20 ont eu un événement indésirable caractérisé comme étant sérieux non lié au dispositif. Un total de 51 événements indésirables chez 27 patients a été considéré comme étant lié au dispositif dont 41 ayant été considérés comme étant d'intensité modérée. La nature des événements indésirables observés n'est pas décrite dans la publication mais dans la notice du dispositif : 19 cas de douleurs, engourdissements, contusions ou spasmes musculaires liés au patch ou à la stimulation, 18 réactions cutanées localisées à la zone de stimulation (dont 2 patients ayant abandonné l'étude pour cette raison), 9 cas de douleurs, gonflements, au niveau de la zone d'implantation post-procédure, 2 cas d'exposition de l'extrémité de réception de la sonde, 1 cas de rupture de sonde lors d'une explantation, 1 cas d'infection au niveau de la zone d'incision.
Commentaires	– L'étude porte sur les douleurs d'origine post-traumatique ou post-chirurgicale sans que les effets ni les résultats de chacune des étiologies ne puissent être individualisés. En conséquence, l'étude n'est pas réalisée dans les indications faisant l'objet de la demande qui portent sur les seules douleurs post-chirurgicales. – Le double aveugle n'est pas garanti dans la mesure où la stimulation électrique peut induire des paresthésies locales. – Crossover partiel uniquement. – Les modalités de recueil de la douleur ne sont pas décrites (recueil indépendant ?). – Inclusion disparate entre les centres planteurs (entre 2 et 22 implantations). – La publication ne rapporte aucun paragraphe sur l'analyse statistique des différents critères de jugement. – Absence de renseignement sur la gestion des perdus de vue et des données manquantes. – Suivi court sans confirmation des résultats sur du plus long terme (6 ou 12 mois).

- Deux critères de jugement principaux sont rapportés, le premier sur la performance, le second sur la tolérance. Dans le calcul du nombre de sujets nécessaire formulé dans la publication, aucune hypothèse sur le critère primaire de sécurité n'a été retrouvée. Par ailleurs, le calcul du nombre de sujets nécessaires sur le critère de jugement principal de performance est insuffisamment décrit.
- Étude séquentielle (douleur par localisation anatomique) non interprétable au regard de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires et d'hypothèses formulées a priori sur ces sous-groupes.
- Multiplicité des critères de jugement secondaires avec des effectifs de patients non systématiquement rapportés (scores BPI notamment) avec en conséquence aucune conclusion possible.