

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****LINX****Systeme de gestion du reflux gastro-
œsophagien**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 18 avril 2023**

Faisant suite à l'examen du 21 février 2023, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 7 mars 2023. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 18 avril 2023. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 18 avril 2023.

Demandeur : JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SAS (France)

Fabricant : Torax Medical Inc. (États-Unis)

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

L'essentiel**Indications
revendiquées**

« Le système de gestion du reflux gastro-œsophagien LINX est indiqué chez les patients souffrant d'un reflux gastro-œsophagien (RGO), défini par un pH anormal avec des symptômes de RGO chroniques notamment des régurgitations invalidantes :

- en dépit d'un traitement médical,
- ou pour lesquels une prescription au long cours d'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons présente des risques potentiels (patients polymédiqués, patientes ménopausées avec un risque de fracture...),
- ou recherchant une alternative à un traitement antiacide continu (i.e. inhibiteurs de la pompe à protons ou équivalent) dans la gestion de leur RGO. »

Service attendu (SA)**Insuffisant****Données analysées****Données non spécifiques**

- Cinq recommandations professionnelles européennes et internationales relatives à la prise en charge du reflux gastro-œsophagien
- L'évaluation technologique du NICE de 2023

Données spécifiques

- Trois études prospectives, non comparatives, multicentriques dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité chez un total de 326 patients implantés avec un dispositif LINX et suivi de 1 an à 5 ans.

- Une étude contrôlée randomisée en cross over, multicentrique ayant pour objectif de comparer l'efficacité de l'augmentation de la dose d'IPP (double dose) par rapport à l'implantation d'un système LINX chez 152 patients adultes présentant des régurgitations modérées à sévères en lien avec un RGO et traités par inhibiteur de la pompe à protons 1 fois par jour depuis au moins 8 semaines. La durée de suivi était de 1 an.
- Trois études comparatives non randomisées ayant pour objectif de comparer les résultats en termes d'efficacité et de sécurité d'un traitement par l'implantation d'un dispositif LINX versus une fundoplicature. Ces études ont inclus au total 1 324 patients avec une durée de suivi comprise entre 1 et 6 ans.
- Une méta-analyse ayant pour objectif de comparer les résultats cliniques de la fundoplicature laparoscopique par rapport à l'implantation d'un dispositif LINX dans la prise en charge des symptômes et des complications associés au RGO.
- L'analyse de la base de données MAUD (FDA) et des données de sécurité du fabricant, portant sur les 27 779 patients implantés avec un dispositif LINX entre 2013 et 2020.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Actes associés	6
4. Service attendu (SA)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	35
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	37
Annexes	38

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 – avril 2023

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

Modèles	Descriptif des produits	Références
Système de gestion des reflux LINX	Dispositif LINX à 10 perles	LXM10
	Dispositif LINX à 11 perles	LXM11
	Dispositif LINX à 12 perles	LXM12
	Dispositif LINX à 13 perles	LXM13
	Dispositif LINX à 14 perles	LXM14
	Dispositif LINX à 15 perles	LXM15
	Dispositif LINX à 16 perles	LXM16
	Dispositif LINX à 17 perles	LXM17
	Dispositif LINX à 18 perles	LXM18

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Le système de gestion du reflux gastro-œsophagien LINX est indiqué chez les patients souffrant d'un reflux gastro-œsophagien (RGO), défini par un pH anormal avec des symptômes de RGO chroniques notamment des régurgitations invalidantes :

- en dépit d'un traitement médical,
- ou pour lesquels une prescription au long cours d'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons présente des risques potentiels (patients polymédiqués, patientes ménopausées avec un risque de fracture...),
- ou recherchant une alternative à un traitement antiacide continu (i.e. inhibiteurs de la pompe à protons ou équivalent) dans la gestion de leur RGO. »

N.B : L'indication du marquage CE est la suivante : « *Personnes souffrant de reflux gastro-œsophagien pathologique, qui se caractérise par un niveau de pH anormal et des symptômes de RGO chroniques en dépit d'un traitement médical maximum* ».

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont :

- Le traitement médicamenteux antisécrétoire constitué principalement par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ;
- Le traitement chirurgical avec la fundoplicature.

1.4.3 ASA revendiquées

Deux ASA sont revendiquées :

- ASA III par rapport au traitement médicamenteux (principalement les IPP)
- ASA IV par rapport au traitement chirurgical par fundoplicature.

Selon le demandeur, les critères sur lesquels portent l'amélioration du LINX par rapport à la fundoplicature sont les suivants :

- Implantation réversible
- Aucune modification permanente de l'anatomie
- Les patients peuvent reprendre une alimentation normale juste après l'intervention
- Procédure plus standardisée que la fundoplicature
- Revendication d'impact organisationnel selon le critère 1.2 « Modifie le rythme ou la durée du processus » de la grille relative à l'impact organisationnel. Cette technique chirurgicale serait plus courte et moins invasive que la fundoplicature et serait donc susceptible de diminuer la durée d'hospitalisation permettant un retour précoce à domicile. Le demandeur revendique ainsi un impact organisationnel positif à l'échelle individuelle et à l'échelle collective.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du DM.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par DEKRA Certification B.V. (n° 0344), Pays-Bas.

3.2 Description

LINX est un anneau extensible implanté autour du sphincter inférieur de l'œsophage. Il est constitué d'une série de perles de titane contenant chacune des noyaux aimantés. Ces perles sont reliées entre elles par des fils de titane indépendants. Les deux perles situées aux extrémités libres du dispositif sont quant à elles reliées par un fermoir mécanique magnétique. Afin de s'adapter au diamètre de l'œsophage, le dispositif LINX est disponible en neuf tailles qui varient en fonction du nombre de perles. Le modèle de plus petit diamètre dispose de 10 perles et le plus grand, de 18 perles.

La taille appropriée du dispositif est déterminée en per-opératoire à l'aide d'un outil de calibrage spécifiquement conçu pour mesurer la circonférence de l'œsophage.

L'implantation du dispositif LINX est réalisée dans le cadre d'une intervention laparoscopique mini-invasive ou par laparotomie. Cette intervention est réversible (le dispositif peut être explanté) et ne modifie pas de façon permanente l'anatomie.

3.3 Fonctions assurées

Le dispositif LINX vise à renforcer le sphincter inférieur de l'œsophage dysfonctionnel du patient afin d'empêcher le reflux gastro-œsophagien. Un sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) est dysfonctionnel quand il s'affaiblit ou qu'il se détend de manière inappropriée et laisse remonter le contenu gastrique dans l'œsophage. Ainsi, le dispositif LINX augmente la capacité du sphincter à résister aux pressions gastriques qui sont à l'origine du reflux grâce à l'attraction magnétique des perles en titane :

- Au repos, le liquide gastrique provenant de l'estomac exerce une pression sur le sphincter comprise entre 5 et 10 mmHg. Or, les forces d'attraction des aimants du dispositif LINX ne se rompent qu'à partir d'une pression de 15 à 25 mmHg. Ainsi, chacune des perles restent accolée à sa voisine et aide à maintenir le SIO fermé pour que le liquide gastrique et la bile ne puissent pas remonter de l'estomac vers l'œsophage.
- Au cours d'un repas (aliments ou boissons), le mécanisme de déglutition génère des pressions péristaltiques physiologiques plus importantes (35 à 80 mmHg), permettant ainsi à l'attraction magnétique entre les perles de se rompre et au dispositif LINX de s'élargir de façon radiale. Le dispositif LINX se déploie, permettant au SIO de s'ouvrir et de laisser passer la nourriture ou le liquide dans l'estomac.

Ce mécanisme permet de préserver la déglutition ainsi que les autres fonctions physiologiques, en particulier les éructations et les vomissements, tout en évitant les ballonnements post-prandiaux.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), aucun acte n'est associé à la pose d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique implantable.

Le demandeur revendique la création de quatre actes dans la Classification Commune des Actes Médicaux avec les libellés suivants :

- Pose d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique par laparotomie ;
- Pose d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique par coelioscopie ;
- Ablation d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique par laparotomie ;
- Ablation d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique par coelioscopie.

Pose d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique par laparotomie/coelioscopie.

Libellés des actes proposés	<ul style="list-style-type: none"> - Pose d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique par laparotomie. - Pose d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique par coelioscopie.
Description de l'acte	<p>La pose d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique LINX est réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au cours d'une intervention par laparotomie ou par coelioscopie. Cette deuxième voie d'abord reste la voie standard. - Sous anesthésie générale dans un bloc opératoire ; - Dans le cadre d'une hospitalisation complète ou en hospitalisation de jour dans des établissements publics ou privés de court séjour. ; - Dans des conditions similaires à la réalisation d'une fundoplicature. <p>Opérateurs : chirurgien digestif et anesthésiste</p>

	<p>Procédure standardisée de l'intervention par le chirurgien, en 3 étapes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Voie d'abord chirurgicale : <ul style="list-style-type: none"> • Abord coelioscopique de la région hiatale • Dissection circonférentielle de la portion abdominale de l'œsophage conforme à la technique standard de la chirurgie de la jonction œsogastrique. L'anneau sera positionné au contact de la paroi œsophagienne à l'intérieur du nerf pneumogastrique postérieur. – Calibrage de l'œsophage : <ul style="list-style-type: none"> • Amener l'outil de dimensionnement dans le champ opératoire via une incision d'un diamètre interne approprié. • Placer l'outil de dimensionnement autour de l'œsophage, dans l'espace disséqué autour de la couche musculaire externe, par l'intermédiaire du tunnel créé sous le rameau du nerf pneumogastrique postérieur. • Déterminer les dimensions en respectant les instructions d'utilisation de l'outil de dimensionnement approprié. – Placement de l'implant : <ul style="list-style-type: none"> • Amener le dispositif choisi dans le champ opératoire via une incision d'un diamètre interne minimum de 10 mm. • Placer le dispositif autour de l'œsophage, à l'endroit où les dimensions ont été prises. • Rapprocher les deux extrémités du dispositif l'une de l'autre : elles s'attirent alors car elles sont aimantées. • Tout en saisissant les nœuds distaux, mettre les extrémités aimantées correspondantes l'une contre l'autre. • Vérifier que les extrémités sont bien emboîtées. L'utilisation d'une pince peut s'avérer nécessaire pour assurer l'emboîtement. • Couper les fils de suture sous le nœud proximal et retirer l'excédent des fils de suture.
Description du plateau technique	Identique à celui nécessaire pour réaliser un acte de fundoplicature (chirurgie anti-reflux)
Post opératoire immédiat	<p>Sortie de l'hôpital du patient le jour même dans la plupart des cas ou bien le lendemain matin de l'intervention.</p> <p>Alimentation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Alimentation semi-solide (par exemple biscuits tendres, yaourts) toutes les 1 à 2 heures le jour de l'intervention. – Alimentation normale dès le lendemain de l'intervention. <p>L'objectif est d'assurer la déglutition d'une quantité de nourriture et avec une fréquence suffisante pour permettre l'expansion du dispositif LINX et assurer aux tissus entourant le dispositif LINX une cicatrisation correcte.</p> <p>Par ailleurs, il est normal de ressentir une certaine dysphagie pendant la période post-opératoire de deux à douze semaines, avec un pic de dysphagie survenant principalement vers la sixième semaine.</p> <p>Les patients sont généralement en mesure de reprendre une activité physique modérée au bout de quelques jours.</p>
Modalité de suivi des patients	Identique à celui des patients traités par une fundoplicature.
Durée de l'intervention	<p>Durée moyenne opératoire : 30 à 40 minutes</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dissection circonférentielle de la portion abdominale de l'œsophage : 10-15 min – Détermination de la dimension de l'œsophage : 5-10 min – Pose de l'implant : 5-10 min – Contrôle post-interventionnel par imagerie pour identifier des complications immédiates : 5 min
Contre-indications	<p>Le système LINX ne peut être utilisé chez les patients qui ne répondent pas à l'indication pour laquelle le système est prévu.</p> <p>Les contre-indications figurant au marquage CE sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Allergie connue aux matériaux du dispositif (titane et acier inoxydable) ; – Allergie connue aux matériaux de l'outil de dimensionnement, qui est un instrument à usage unique employé seulement lors de la mise en place chirurgicale de l'implant (nickel).

Niveau de formation nécessaire	Chirurgiens expérimentés dans les procédures de chirurgie coelioscopique anti-reflux et ayant reçu une formation spécifique au produit.
Actes similaires	<p>Stratégie de référence : La fundoplicarure (Confection d'une valve tubérositaire gastrique : procédé antirefluxanti-reflux par plastie du fundus gastrique)</p> <p>Codes des actes concernés :</p> <ul style="list-style-type: none"> – HFMA003 - Confection d'une valve tubérositaire sans libération de la grande courbure gastrique, par laparotomie – HFMC004 - Confection d'une valve tubérositaire sans libération de la grande courbure gastrique, par coelioscopie – HFMA008 - Confection d'une valve tubérositaire avec libération de la grande courbure gastrique, par laparotomie – HFMC001 - Confection d'une valve tubérositaire avec libération de la grande courbure gastrique, par coelioscopie
Actes associés	<p>Les actes qui peuvent être réalisés après la réalisation de la pose d'un système LINX sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A la fin de l'intervention, un contrôle radiologique permettra de confirmer le positionnement et la fermeture effective de l'anneau magnétique.

Ablation d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique par laparotomie/coelioscopie.

Libellés des actes proposés	<ul style="list-style-type: none"> – Ablation d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique par laparotomie. – Ablation d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique par coelioscopie.
Description de l'acte	<p>L'ablation d'un système anti-reflux péri-œsophagien magnétique LINX est réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Au cours d'une intervention par laparotomie et/ou par coelioscopie. Le choix de la voie d'abord repose sur le type de symptômes présentés par le patient. En présence de dysphagies ou autres évènements indésirables, la laparotomie reste la voie standard. En cas d'érosion, l'ablation se fera par coelioscopie. Une approche combinée par voie endoscopique et par voie laparoscopique au cours d'une 2ème étape quelques semaines après la 1 ère, peut être réalisée en cas d'érosion. – Sous anesthésie générale dans un bloc opératoire ; – Dans le cadre d'une hospitalisation complète ou en hospitalisation de jour dans des établissements publics ou privés de court séjour. ; <p>Opérateurs : chirurgien digestif et anesthésiste</p> <p>Procédure standardisée de l'intervention par le chirurgien :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Voie d'abord coelioscopique : <ul style="list-style-type: none"> • Identifier les perles dans la lumière de l'œsophage • Couper le fil de connexion • Retirer le dispositif par voie endoscopique et confirmer le retrait de l'intégralité du dispositif LINX • Optionnelle : Si le retrait complet n'est pas possible, laisser l'œsophage guérir puis retirer les billes restantes par laparoscopie dans un second temps. – Voie d'abord laparoscopique : <ul style="list-style-type: none"> • Retirer la capsule de tissus de chaque perle • Ouvrir le fermoir ou couper le fil de connexion • Retirer le dispositif par le port abdominal et confirmer le retrait de l'intégralité du dispositif LINX
Description du plateau technique	<p>L'ablation de l'anneau magnétique LINX se déroule au sein d'un plateau technique adapté, et par une équipe chirurgicale dédiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en salle de chirurgie digestive, – dans un bloc opératoire conventionnel. <p>Le bloc opératoire doit permettre d'accueillir le matériel radiologique, le matériel d'anesthésie, du matériel d'échographie, du matériel chirurgical ou endoscopique. Le plateau technique doit également être équipé</p>

	de matériel d'anesthésie et de réanimation permettant la prise en charge d'une complication et également la réalisation d'une intervention sous anesthésie générale.
Pré opératoire	Il est nécessaire d'effectuer un bilan préopératoire et une consultation d'anesthésie. En fonction des symptômes du patient et du bilan clinique initial, les examens suivants peuvent être réalisés : <ul style="list-style-type: none"> - Une endoscopie digestive haute pour écarter une érosion. - Un scanner du thorax et de l'abdomen avec un produit de contraste hydrosoluble oral pour révéler une éventuelle fuite ou un abcès. - Une déglutition barytée peut également être réalisée pour clarifier la position exacte de l'anneau magnétique par rapport à la jonction œsophagogastrique.
Post opératoire immédiat	Sortie de l'hôpital du patient le jour même dans la plupart des cas ou bien le lendemain matin de l'intervention.
Modalité de suivi des patients	Similaire au post-implantation. Une intervention anti-reflux classique ultérieure peut éventuellement être réalisée chez les patients dont le sphincter magnétique a été explanté.
Niveau de formation nécessaire	Chirurgiens expérimentés dans les procédures de chirurgie coelioscopique anti-reflux et ayant reçu une formation spécifique au produit. Les activités de soins en chirurgie sont soumises à autorisation (entrée en vigueur des nouveaux décrets au 1 ^{er} juin 2023) : <ul style="list-style-type: none"> - Décret n° 2022-1766 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie. - Décret n° 2022-1765 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions d'implantation des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie.
Actes similaires	<ul style="list-style-type: none"> - HFMC008 : Repositionnement ou ablation d'un anneau ajustable périgastrique, par coelioscopie - HFMA011 : Repositionnement ou ablation d'un anneau ajustable périgastrique, par laparotomie
Actes associés	Il est nécessaire de confirmer le retrait complet du dispositif LINX. Une oesophagographie dynamique avec un agent de contraste hydrosoluble peut être réalisée pour évaluer la présence de fuites ou de perforations après le retrait du dispositif LINX.

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

Recommandations professionnelles

Cinq recommandations professionnelles européennes et internationales relatives à la prise en charge du reflux gastro-œsophagien notamment par chirurgie (fundoplicature et insertion d'un anneau magnétique) ainsi que l'évaluation technologique de l'insertion laparoscopique d'un anneau magnétique par le NICE ont été analysées. Ces données sont résumées dans le tableau suivant :

Organisme (Pays)	Recommandations / Evaluations technologiques	
Date	Fundoplicature	Insertion d'un anneau magnétique
American College of Gastroenterology ¹ (États-Unis) 2022	<p>Il recommande la chirurgie anti-reflux réalisée par un chirurgien expérimenté comme une option pour le traitement à long terme des patients présentant des preuves objectives de RGO, en particulier ceux qui présentent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une œsophagite par reflux sévère, - de larges hernies hiatales - et/ou des symptômes persistants et gênants de RGO (forte recommandation, niveau de preuve modéré). 	<p>Il recommande d'envisager « l'insertion d'un anneau magnétique » comme une alternative à la fundoplicature laparoscopique pour les patients souffrant de régurgitation après échec de la prise en charge médicale (forte recommandation, niveau de preuve modéré).</p> <p>De plus, il considère que la dissection minimale requise par le dispositif LINX, par rapport à la fundoplicature, améliore la facilité technique, réduit le temps opératoire et réduit la durée du séjour hospitalier.</p>
SAGES- Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (États-Unis) ² 2022	<p>Le groupe a recommandé sous condition (en raison de la certitude très faible, faible ou modérée des preuves) le traitement chirurgical par rapport à l'utilisation continue des IPP chez les adultes atteints de RGO chronique ou chronique réfractaire.</p> <p>Le groupe a suggéré qu'une fois la décision de poursuivre le traitement chirurgical prise, les adultes et les enfants atteints de RGO peuvent être traités par une approche robotique ou laparoscopique, et par une fundoplicature partielle ou complète, sur décision partagée entre le chirurgien et le patient.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Comme pour la fundoplicature, le groupe d'experts suggère que les patients adultes atteints de RGO peuvent bénéficier de « l'insertion d'un anneau magnétique » par rapport à l'utilisation continue des IPP. (Recommandation conditionnelle basée sur un niveau de preuves modéré). Il précise toutefois que « L'utilisation des IPP est un traitement simple et efficace avec des effets secondaires minimes (...) s'agissant d'un traitement médical, il ne comporte pas le même risque de complications chirurgicales que celles pouvant survenir avec l'insertion d'un anneau magnétique. » - Le groupe d'experts suggère que les patients adultes souffrant de RGO peuvent être traités soit par « l'insertion d'un anneau magnétique » soit par une fundoplication Nissen, sur la base d'une décision partagée entre le chirurgien et le patient. (Recommandation conditionnelle basée sur un très faible niveau de preuves). Il indique cependant que « l'insertion d'un anneau magnétique » n'est pas recommandé aux patients avec : <ul style="list-style-type: none"> • un IMC supérieur à 35 kg/m et • une motilité œsophagienne significativement altérée. Par ailleurs, une formation adéquate à « l'insertion d'un anneau magnétique » est nécessaire. <p>Enfin, le groupe d'experts a estimé que les patients souffrant de RGO qui ont déjà subi une sleeve gastrectomie ou qui ont besoin d'autres options que la fundoplicature pourraient bénéficier de l'insertion d'un anneau magnétique.</p>

¹ Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2022;117(1):27-56.

² later BJ, Collings A, Dirks R, Gould JC, Qureshi AP, Juza R et al. Multi-society consensus conference and guideline on the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). Surg Endosc. 2022 Dec 18

<p>NICE (Royaume-Uni)</p> <p>2017³ et 2023⁴</p>	<p>Selon les recommandations actuelles du NICE, une intervention chirurgicale anti-reflux (généralement une fundoplication laparoscopique) peut être proposée aux personnes dont les symptômes ne s'améliorent pas, qui développent des complications malgré la prise de médicaments ou qui présentent une intolérance aux médicaments.</p>	<p>En 2017, le NICE a procédé à une évaluation de cette procédure à partir de données cliniques publiées jusqu'en 2016 et avait conclu qu'il existait des preuves limitées de l'efficacité à court terme, mais que les preuves de l'efficacité à long terme étaient insuffisantes en qualité et en quantité. Par conséquent, cette procédure ne devait être utilisée qu'avec un encadrement spécifique défini dans l'évaluation technologique.</p> <p>En 2022, le NICE a procédé à une réévaluation de cette procédure à partir des nouvelles données cliniques disponibles. Les conclusions actualisées en Janvier 2023 sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les preuves de la sécurité et de l'efficacité de l'insertion laparoscopique d'un anneau magnétique dans le traitement du reflux gastro-œsophagien sont suffisantes pour justifier l'utilisation de cette procédure. – La sélection des patients, ainsi que la procédure, doivent être effectuées par des cliniciens qui ont une formation spécifique à la procédure et une expérience en matière de chirurgie laparoscopique du tractus gastro-intestinal supérieur et de la prise en charge des troubles gastro-intestinaux.
<p>Japanese Society of Gastroenterology⁵ (Japon)</p> <p>2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> – La chirurgie anti-reflux est proposée comme un traitement efficace pour les patients présentant un reflux œsophagien résistant aux IPP (recommandation faible, niveau de preuve B, 100% d'accord). – La chirurgie anti-reflux est proposée comme un traitement efficace pour les patients souffrant de RGO résistant aux IPP si une relation de cause à effet entre les symptômes et le RGO est prouvée par la surveillance de l'impédance intraluminale multicanaux-pH. (Faible recommandation, niveau de preuve C, 93% d'accord). 	
<p>Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE)⁶ (France)</p> <p>2018</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Les indications de la chirurgie sont : <ul style="list-style-type: none"> • les malades parfaitement soulagés mais "IPP dépendants" et ne voulant pas de traitement au long cours • les malades gardant des régurgitations gênantes sous traitement (après manométrie œsophagienne et pH-impédancemétrie). <p>Il est également précisé que la présence d'un œsophage de Barrett n'est pas un argument en faveur de la chirurgie.</p>	

³ Laparoscopic insertion of a magnetic titanium ring for gastro-oesophageal reflux disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 Jul

⁴ Laparoscopic insertion of a magnetic titanium ring for gastro-oesophageal reflux disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 Jan

⁵ Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2022. *J Gastroenterol.* 2022 Apr;57(4):267-285. doi: 10.1007/s00535-022-01861-z. Epub 2022 Feb 28.

⁶ Prise en charge du reflux gastro-oesophagien. France. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Janvier 2018

4.1.1.2 Données spécifiques

Neuf études spécifiques du dispositif LINX sont fournies par le demandeur. Il s'agit de :

- Trois études observationnelles non comparatives ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et/ou l'efficacité du dispositif LINX (dont une étude de faisabilité chez 44 patients, une étude pivot chez 100 patients et une étude post-commercialisation chez 200 patients) ;
- Une analyse rétrospective de la base de données MAUD (FDA) et des données de sécurité du fabricant relatives à l'ensemble des dispositifs LINX implantés entre 2013 et 2020 (hors dispositifs 10 à 12 perles).
- Une étude comparant le dispositif LINX aux IPP ;
- Trois études observationnelles comparant le dispositif LINX à la fundoplicature ; (comparaison de cohorte, aucun ECR)
- Une méta-analyse des données comparant LINX à la fundoplicature.

Etudes non comparatives

Etude de Bonavina et al.^{7,8} (2008-2015)

Il s'agit d'une étude de faisabilité, multicentrique (2 centres aux Etats-Unis, 1 centre en Italie et 1 centre aux Pays-Bas), prospective, non comparative ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du dispositif LINX jusqu'à 5 ans après son implantation.

Cette étude a été conduite chez 44 patients âgés de 18 ans à 75 ans, présentant des symptômes caractéristiques du reflux gastro-œsophagien (RGO), traités quotidiennement par un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP), présentant une exposition anormale de l'œsophage à l'acidité gastrique, et disposant d'une contractilité normale de l'œsophage.

Les critères d'exclusion étaient :

- Antécédent de chirurgie abdominale haute, de traitement anti-reflux par voie endoscopique,
- Hernie hiatale de plus de 3 cm,
- Œsophagite de grade B ou plus selon la classification de Los Angeles,
- Indice de masse corporelle > 35 kg/m²,
- Œsophage de Barrett,
- Trouble de la motricité de l'œsophage
- Anomalies anatomiques de l'œsophage

Les critères de jugements étaient multiples et étaient les suivants :

- Le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration des symptômes. L'amélioration était définie par une réduction d'au moins 50% du score total du questionnaire GERD-HRQL⁹ aux différentes dates d'évaluation par rapport à sa valeur mesurée avant l'implantation du

⁷ Bonavina L, Saino GI, Bona D, Lipham J, Ganz RA, Dunn D, DeMeester T. Magnetic augmentation of the lower esophageal sphincter: results of a feasibility clinical trial. J Gastrointest Surg. 2008 Dec;12(12):2133-40. doi: 10.1007/s11605-008-0698-1.

⁸ Saino G, Bonavina L, Lipham JC, Dunn D, Ganz RA. Magnetic Sphincter Augmentation for Gastroesophageal Reflux at 5 Years: Final Results of a Pilot Study Show Long-Term Acid Reduction and Symptom Improvement. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015 Oct;25(10):787-92..

⁹ Le score GERD-HRQL est composé de 10 questions : 6 relatives aux brûlures d'estomac, 2 à la dysphagie, 1 aux ballonnements, et 1 à l'impact des médicaments sur la vie quotidienne. Ces questions sont notées de 0 (aucun symptôme) à 5 (symptômes impactant les tâches de la vie quotidienne) en fonction de la fréquence et de l'impact sur la qualité de vie.

dispositif LINX (le questionnaire devait être complété après un arrêt d'au moins 7 jours du traitement par IPP).

- Le pourcentage de patients ayant arrêté leur traitement IPP
- Le contrôle de l'exposition de l'œsophage à l'acidité grâce à la pH-métrie, contrôle défini par une normalisation de l'exposition à l'acidité (pourcentage de temps passé à un pH inférieur à 4 \leq 4,5%) ou une réduction d'au moins 50% du temps passé à un pH inférieur à 4 par rapport à l'inclusion.

Les principaux résultats sont décrits en suivant :

Tableau 1- Principaux résultats à 1 et 5 ans après l'implantation du dispositif LINX

	Inclusion (n=44)	A 1 an (n=39)	A 5 ans (n=33)*
Le score total du questionnaire GERD-HRQL (moyenne \pm écart-type)	25,7 (\pm 6,4)	3,8 (\pm 4,0)	2,9 (\pm 3,0)
Amélioration des symptômes (%)	-	97%	94 %
Arrêt du traitement par IPP (%)	-	90 %	87,4 %
Contrôle de l'exposition à l'acidité (%)	-	77%	87,5 %

Après 1 an, la pH-métrie n'étant pas obligatoire, les résultats du contrôle de l'exposition à l'acidité ont porté sur des effectifs plus réduits, soit 20 patients à 5 ans.

Les limites de cette étude résident dans :

- Son caractère non comparatif
- Son faible effectif (n=44)
- La multiplicité des critères de jugements et leur non-hiérarchisation.
- L'exclusion des patients avec une hernie hiatale de plus de 3 cm, une œsophagite de grade B ou plus, un indice de masse corporelle > 35 kg/m², un œsophage de Barrett ou des troubles de la motricité. Ces patients sont cependant éligibles à la fundoplicature.
- Le nombre de perdus de vue à 5 ans.

Etude Ganz *et al.* ^{10,11}

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (13 centres aux Etats-Unis et un centre aux Pays-Bas), non comparative ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif LINX chez 100 patients adultes ayant un reflux gastro-œsophagien d'au moins 6 mois, partiellement répondeurs à un traitement quotidien par inhibiteur de la pompe à protons, avec un pH < 4 pendant au moins 4,5% du temps de la pH-métrie de la partie distale de l'œsophage.

Les patients avec une hernie hiatale importante, une Œsophagite de grade C ou D selon la classification de Los Angeles, un indice de masse corporelle > 35 kg/m², un Œsophage de Barrett et des symptômes de dysphagie plus de 3 fois par semaine ont été exclus.

Les critères de jugement principaux réunissaient un critère d'efficacité et un critère de sécurité. Ces critères sont les suivants :

¹⁰ Ganz RA, Peters JH, Horgan S, Bemelman WA, Dunst CM, Edmundowicz SA, Lipham JC, Luketich JD, Melvin WS, Oelschlager BK, Schlack-Haerer SC, Smith CD, Smith CC, Dunn D, Taiganides PA. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):719-27

¹¹ Ganz RA, Edmundowicz SA, Taiganides PA, Lipham JC, Smith CD, DeVault KR, Horgan S, Jacobsen G, Luketich JD, Smith CC, Schlack-Haerer SC, Kothari SN, Dunst CM, Watson TJ, Peters J, Oelschlager BK, Perry KA, Melvin S, Bemelman WA, Smout AJ, Dunn D. Long-term Outcomes of Patients Receiving a Magnetic Sphincter Augmentation Device for Gastroesophageal Reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 May;14(5):671-7

- Critère de sécurité : L'incidence des événements indésirables graves liés au dispositif ou à la procédure d'implantation pendant les 12 mois suivant l'implantation.
- Critère d'efficacité : Le pourcentage de patients ayant une normalisation de l'exposition de l'œsophage à l'acidité au 12ème mois (pourcentage de temps passé à un pH inférieur à 4 ≤ 4,5%) ou une réduction d'au moins 50% du temps passé à un pH inférieur à 4 par rapport à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration des symptômes. L'amélioration était définie par une réduction d'au moins 50% du score total du questionnaire GERD-HRQL au 12ème mois par rapport à sa valeur mesurée à l'inclusion.
- Le pourcentage de patients ayant diminué d'au moins 50% la dose quotidienne d'IPP au 12ème mois par rapport à la consommation à l'inclusion.

Il était prévu de considérer le traitement efficace si les critères de jugement de l'efficacité étaient satisfaits chez 60% des patients.

Cent patients d'âge médian de 53 ans ont été inclus, avec une médiane de durée de symptômes dus au RGO de 10 ans et une médiane de traitement par inhibiteur de la pompe à protons de 5 ans.

La durée de suivi était de 5 ans.

La durée médiane de l'intervention était de 36 minutes (7-125 minutes). Tous les patients sont sortis de l'hôpital le jour même ou au plus tard le lendemain.

Les résultats des critères de jugement principaux sont décrits en suivant.

- Critères d'efficacité :

Tableau 2- Résultats relatifs au contrôle de l'exposition à l'acidité de l'œsophage à 1 an

Nombres de patients (%)	A 1 an (n=96)
Contrôle de l'exposition de l'œsophage à l'acidité	64 (67%)
- Temps passé avec un pH inférieur à 4 ≤ 4,5%	- 56 (58%)
- Réduction d'au moins 50% du temps passé à un pH < 4	- 61 (64%)

- Critères de sécurité

Tableau 3- Résultats relatifs aux principaux événements indésirables et aux explantations de dispositif à 1 an

Evènements indésirables	Nombres de patients (n=100)
Dysphagie	68
Ballonnements	14
Douleurs	25
Odynophagie	8
Hoquet	8
Nausées	7
Incapacité à éructer ou vomir	6
Diminution de l'appétit	4
Flatulences	2
Eructions	2
Perte de poids	2

Vomissements	1
Symptômes persistants du RGO	1

Les évènements indésirables non graves les plus fréquemment observés à un an sont les dysphagies (chez 68 % des patients). Ces dysphagies ont nécessité une dilatation chez 19 patients, après laquelle une amélioration a été observée chez 16 de ces patients.

À 1 an, 6 patients ont eu un évènement indésirable grave, principalement des hospitalisations en raison de dysphagies, nausées et vomissements. Certains de ces évènements ont mené à une explantation du dispositif. Les taux d'explantations à 1 et 5 ans sont repris dans le tableau 4.

Tableau 4- Nombre d'explantation du dispositif LINX à 1 an et 5 ans

	A 1 an (n=100)	A 5 ans (n=100)	Total
Nombre d'explantations n (%)	5 (5%)	3 (3%)	8 (8%)
En raison de :	3		
– Dysphagies	1	1	
– Douleurs	1	1	
– Vomissements	1		
– Symptômes persistants du RGO		1	

Parmi les 8 patients explantés dans le cadre de cette étude, 3 patients ont par la suite bénéficié d'une fundoplicature.

Les résultats des critères de jugement secondaires sont décrits en suivant :

Tableau 5- Résultats relatifs aux critères de jugements secondaires à 1 et 5 ans

Nombre de patients (%)	A 1 an (n=100)	A 5 ans (n=84)
Réduction d'au moins 50% du score total du questionnaire GERD-HRQL	92 (93%)	70 (83%)
Réduction d'au moins 50% la dose quotidienne d'IPP	93 (94%)	76 (89%)

Un arrêt total des inhibiteurs de la pompe à protons chez 86% des patients à 1 an.

Les limites de cette étude résident dans :

- Son caractère simple bras
- L'exclusion des patients avec une hernie hiatale de plus de 3 cm, une Œsophagite de grade C ou plus, un indice de masse corporelle > 35 kg/m², un Œsophage de Barrett ou des troubles de la motricité. Ces patients sont cependant éligibles à la fundoplicature.
- Les critères de jugements secondaires étaient multiples et non hiérarchisés.
- Les résultats relatifs au critère de jugement principal d'efficacité (exposition de l'œsophage à l'acidité) n'ont pas été reportés à plus d'un an.

Etude Louie et al.¹² :

Il s'agit des résultats à 1 an d'une étude observationnelle post commercialisation, prospective, multicentrique (17 centres aux Etats-Unis), non comparative, chez des patients adultes ayant un reflux gastro-œsophagien confirmé par une pH-métrie associée à des symptômes chroniques non contrôlés

¹² Louie BE, Smith CD, Smith CC, Bell RCW, Gillian GK, Mandel JS, Perry KA, Birkenhagen WK, Taiganides PA, Dunst CM, McCollister HM, Lipham JC, Khaïtan LK, Tsuda ST, Jobe BA, Kothari SN, Gould JC. Objective Evidence of Reflux Control After Magnetic Sphincter Augmentation: One Year Results From a Post Approval Study. Ann Surg. 2019 Aug;270(2):302-308.

ou insuffisamment contrôlés par un traitement IPP. Après implantation d'un dispositif LINX, les patients étaient suivis à 12 mois puis tous les ans jusqu'à 5 ans. Le suivi des patients, prévu jusqu'à 5 ans, est encore en cours.

Les critères de jugement principal était le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration du score du questionnaire GERD-HRQL, défini par une réduction d'au moins 50% du score par rapport à sa valeur à l'inclusion. Les évaluations étaient prévues à 6 mois, 12 mois puis annuellement jusqu'à 5 ans.

Les critères de jugements secondaires étaient multiples et non hiérarchisés et étaient les suivants :

- L'évaluation de l'efficacité du dispositif LINX par le questionnaire Foregut Symptom Questionnaire (FSQ)¹³,
- Le contrôle de l'acidité de l'œsophage. Celui-ci était défini par une normalisation de l'exposition à l'acidité (pourcentage temps passé à un pH inférieur à 4 \leq 4,5% ou une réduction d'au moins 50%) du temps passé à un pH inférieur à 4 par rapport à l'inclusion.
- L'évolution de la consommation d'inhibiteurs de la pompe à protons.
- L'incidence des événements indésirables graves jugés liés au dispositif et les explantations de dispositifs jusqu'à 5 ans de suivi.

Les caractéristiques principales des patients deux cents patients inclus entre mars 2013 et août 2015 sont rapportées dans le tableau suivant :

Tableau 6 – Caractéristiques des patients à l'inclusion

	LINX (n=200)
Age moyen (an)	48,5 (19,7-71,6)
IMC (kg/m ²)	27,4 (18,0-39,0)
Ancienneté du diagnostic de RGO (année) Moyenne \pm déviation standard	11,9 (0,5-50,0)
Ancienneté du traitement par IPP (année) Moyenne \pm déviation standard	8,5 (0,5-30,0)
Type d'œsophagite (%)	
Absente	74,7
Grade A	18,2
Grade B	5,6
Grade C	1,0
Grade D	0,5
Œsophage de Barrett, (%)	1,7
Hernie hiatale > 3 cm (%)	0

Une intervention conjointe sur la hernie hiatale et dissection hiatale a été réalisée chez 33,5% des patients. L'intervention s'est déroulée en ambulatoire pour la majorité des patients (91%)

A 1 an, les résultats de 182 patients sont disponibles. Parmi les 18 autres patients, 1 a été perdu de vue, 4 ont eu une explantation du dispositif LINX et 13 n'ont pas réalisé la visite de suivi à 1 an mais poursuivent l'étude.

Les résultats relatifs au critère de jugement principal à 1 an sont décrits en suivant.

¹³ Le score FSQ évalue la sévérité des régurgitations : aucune, légères (après un effort ou un repas copieux), modérées (prévisible après un changement de position, en position allongée, en forçant), et sévères (constante).

Tableau 7- Résultats relatif à l'amélioration du score total GERD-HRQL

Pourcentage de patient (IC)	A 1 an (n=182)
Amélioration du score total GERD-HRQL (défini comme une réduction d'au moins 50% de ce score)	84,3% (78,0-89,4)

Le score moyen était de 26,0 avant l'intervention et est de 4,0 à 1 an.

Les résultats des critères de jugement secondaires sont décrits dans les tableaux 6,7 et 8.

Tableau 8- Résultats relatifs au contrôle de l'exposition à l'acidité de l'œsophage à 1 an

Pourcentage de patients (IC)	A 1 an (n=164)
Normalisation de l'exposition à l'acidité évalué par pH métrie	76.8% (70.4-83.3)

Tableau 9- Résultats relatifs à l'évolution des patients présentant des régurgitations à 1 an

Pourcentage de patients	Inclusion (n=182)	A 1 an (n=164)
Présence de régurgitations (évaluées selon le score FSQ)	61,5	5,4

Tableau 10 – Résultats relatifs aux autres critères de jugements secondaires à 1an

Pourcentage de patients	A 1 an (n=182)
Arrêt total du traitement par IPP	87,4
Régurgitations (évaluées selon le score FSQ)	5,4
Capacité à éructer	99%
Capacité à vomir	93%

Les limites de cette étude résident dans :

- Son caractère simple bras
- Les critères de jugement étaient multiples et non hiérarchisés
- Sa durée de suivi courte (en attente des résultats à 5 ans).

Par ailleurs, bien que la FDA ait contre-indiqué l'implantation d'un dispositif LINX uniquement aux patients allergiques aux titane et fer, les patients présentant lors du bilan pré-chirurgical des troubles majeurs de la motilité ; des anomalies anatomiques œsophagiennes grossières ; une hernie hiatale supérieure à 3 cm, une œsophagite érosive de grade C ou D (classification de Los Angeles) ; un indice de masse corporelle >35 kg/m ou un œsophage de Barrett étaient généralement écartés de cette procédure par les chirurgiens sans justification précise.

Etude de Marchi et al.¹⁴

Il s'agit d'une analyse rétrospective de la base MAUDE (FDA)¹⁵ et des données de sécurité du fabricant ayant pour objectif de décrire le profil de sécurité du dispositif LINX. Cette analyse porte uniquement sur les versions LINX disposant d'un fermoir ¹⁶(version du dispositif commercialisé à partir de 2013 et faisant l'objet de la demande d'inscription) implantés entre janvier 2013 et le 31 janvier 2020 aux Etats-

¹⁴ DeMarchi J, Schwiers M, Soberman M, Tokarski A. Evolution of a novel technology for gastroesophageal reflux disease: a safety perspective of magnetic sphincter augmentation. Dis Esophagus. 2021 Nov 11;34(11)

¹⁵ The Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) est une base de données de sécurité de la FDA

¹⁶ Dans la première version du dispositif LINX, les extrémités libres du dispositif étaient reliées par des sutures au moment de l'implantation. A partir de 2013, un fermoir permettait de relier ces extrémités.

Unis et en dehors des Etats-Unis. Les dispositifs à 12 perles implanté n'ont pas été inclus car ils ne sont plus commercialisés à l'international¹⁷.

Les caractéristiques des patients inclus étaient les suivants :

Nombre de patients	
– Etats-Unis	24 070
– Hors Etats-Unis	3 704
Durée d'implantation (médiane ; écart-type)	19,6 (9,2-33,3)
Nombre de patients par durée d'implantation	
– <1 an	8 836 (31.8%)
– 1 à 3 ans	12 961 (46.7%)
– >3 à 5 ans	4 060 (14.6%)
– > 5 ans	1 922 (6.9%)

- Taux d'explantation :

Au total, parmi les 27 779 dispositifs LINX implanté, 609 (2,2%) dispositifs ont été explantés.

- Motifs d'explantations et délai moyen d'explantation :

Le tableau ci-dessous résume les motifs de retrait du dispositif et les délais moyens avant le retrait :

	Nombre d'explantations (%)	Délai moyen avant le retrait, mois (± écart type)
Total	609 (100%)	14,6 (13,4)
Dysphagies	292 (47,9%)	10,9 (11,9)
RGO persistant	125 (20,5%)	20,5 (13,0)
Douleur abdominale	46 (7,6%)	15,8 (14,3)
Erosion	27 (4,4%)	25,0 (12,9)
Dispositif discontinu ¹⁸	17 (2,8%)	33,7 (6,0)
Vomissement	16 (2,6%)	7,4 (8,2)
Besoin en IRM ¹⁹	11 (1,8%)	28,6 (13,2)
Gastroparésie	4 (0,7%)	20,7 (18,5)
Migration du dispositif	3 (0,5%)	12,6 (17,7)
Autre/Inconnue	68 (11,2%)	6,8 (6,4)

- Taux d'explantation en fonction de la localisation des centres

¹⁷ L'étude d'Alicuben *et al.* qui analyse la même base de données (MAUD) entre 2007 et 2017 rapporte un total de 29 érosions sur les 9 453 dispositifs implantés (0,31%), dont 2/3 des érosions (18/29) avec un dispositif LINX de 12 perles.

Alicuben ET, Bell RCW, Jobe BA *et al.* Worldwide Experience with Erosion of the Magnetic Sphincter Augmentation Device. *J Gastrointest Surg* 2018;22(8):1442-1447.

¹⁸ Les dispositifs discontinus résultent d'un problème de fabrication qui a donné lieu à un rappel volontaire des lots en 2018.

¹⁹ Avant décembre 2013, le dispositif LINX n'était pas IRM compatible. A partir de décembre 2013, il était compatible avec un champs magnétique de 0,7 T puis à partir de 2015 il était compatible avec un champs magnétique de 1,5 T. Les appareils initiaux ont été placés autour de l'œsophage et ont été sécurisés en attachant des sutures attachées à des œillets à chaque extrémité du appareil. Une fermeture de fermoir a été mise en œuvre au début de 2013.

Aucune différence dans les taux d'explantation entre les sites aux Etats-Unis et les sites en dehors des Etats-Unis n'a été observée (2,1% versus 2,8%).

- Taux d'explantation en fonction de la taille du dispositif

La taille du dispositif était liée à la probabilité d'une explantation, la plus petite taille présentant le taux d'explantation le plus élevé comme indiquée dans le tableau ci-dessous :

Taille du dispositif LINX	Taux d'explantation (%)
13 perles	3,5
14 perles	2,4
15 perles	1,7
16 perles	1,5
17 perles	1,3

- Taux d'érosion en fonction de la taille du dispositif :

Vingt-sept dispositifs LINX ont été explanté en raison d'une érosion. Les plus petites tailles (13 et 14 billes) représentant 65 % des érosions²⁰ (liées à un dispositif de taille connue), tel que mentionné dans le tableau :

	Taux d'érosion (%)
13 perles	29,6
14 perles	18,5
15 perles	7,4
16 perles	7,4
17 perles	11,1
Taille inconnue	25,9

Par ailleurs, les chirurgiens ont constaté que lorsqu'ils utilisent des dispositifs de plus grande taille, les patients bénéficient d'une efficacité adéquate et d'une moindre dysphagie postopératoire. En ce sens, on observe une augmentation de la taille moyenne du dispositif implanté, de $14,2 \pm 1,0$ en 2013 à $15,3 \pm 1,2$ en 2019. Entre 2013 et 2019, les proportions de dispositifs à 13 et 14 billes ont tendance à diminuer, tandis que les proportions de dispositifs à 16 et 17 billes ont tendance à augmenter. Ce changement s'explique selon les auteurs par les modifications intervenues dans la pratique clinique au fil du temps, notamment sur l'outil de dimensionnement.

- Risque cumulé d'explantation et d'érosion

Selon une estimation de Kaplan-Meier :

- Le risque cumulé d'explantation à 7 ans était de 4,81 % (IC 95 % : 4,31-5,36 %)
- Le risque cumulé d'érosion à 7 ans était de 0,28 % (IC 95 % : 0,17- 0,46 %).

²⁰ Seules les érosions liées à un dispositif de taille connue ont été prise en compte

Etude comparative LINX vs IPP

Etude CALIBER (Bell et al.)^{21,22} :

Il s'agit d'une étude ouverte, contrôlée randomisée en crossover, multicentrique (21 aux Etats-Unis). L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité de l'augmentation de la dose d'IPP (double dose) par rapport à l'implantation d'un système LINX chez des patients adultes présentant des régurgitations modérées à sévères en lien avec un RGO et traités par inhibiteur de la pompe à protons 1 fois par jour depuis au moins 8 semaines.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés d'au moins 21 ans,
- Patients présentant des régurgitations modérées à sévères (selon le questionnaire Foregut Symptom Questionnaire (FSQ))¹³ malgré un traitement par IPP administré une fois par jour depuis au moins 8 semaines,
- Patients recherchant une alternative chirurgicale pour traiter les régurgitations,
- IMC < 35 kg/m²
- Patients présentant une pH-métrie anormale (jugée par le score de DeMeester ou par le pourcentage de temps à un pH)
- Motilité œsophagienne normale
- Hernie hiatale ≤ 3 cm
- Absence d'œsophage de Barrett ou d'œsophagite de grade C ou D selon la classification de Los Angeles

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients chez lesquels les régurgitations étaient contrôlées à 6 mois, évalué par le questionnaire FSQ¹³. Le contrôle était défini par l'absence de régurgitations ou des régurgitations légères (c'est-à-dire après un effort ou un repas copieux).

Les critères de jugement secondaires à 6 mois :

- L'évolution des scores GERD-HRQL et RDQ²³, et le pourcentage de patient ayant une réduction d'au moins 50% du score GERD-HRQL par rapport à l'inclusion
- Le contrôle de l'exposition de l'œsophage à l'acidité défini par le nombre d'épisodes de reflux et le pourcentage de temps avec un pH < 4.
- L'évolution de la consommation des inhibiteurs de la pompe à protons.

La méthodologie de cette étude est détaillée dans le résumé tabulé en annexe.

Cent cinquante-deux patients ont été inclus et randomisés selon une méthode 2:1 :

- 102 patients dans le groupe LINX. Chez 3 patients, le dispositif n'a pas été implanté (2 patients ont retiré leur consentement et chez 1 patient le dispositif n'a pas été implanté en raison de difficultés de dimensionnement) ;
- 50 patients dans le groupe inhibiteur de la pompe à protons (IPP) double dose : Les patients recevaient 20 mg d'oméprazole 2 fois par jour. Un patient du groupe a été perdu de vue avant d'avoir débuté le traitement.

²¹ Bell R, Lipham J, Louie B, Williams V, Luketich J, Hill M, Richards W, Dunst C, Lister D, McDowell-Jacobs L, Reardon P, Woods K, Gould J, Buckley FP 3rd, Kothari S, Khaitan L, Smith CD, Park A, Smith C, Jacobsen G, Abbas G, Katz P. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus double-dose proton pump inhibitors for management of moderate-to-severe regurgitation in GERD: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2019 Jan;89(1):14-22

²² Bell R, Lipham J, Louie BE, Williams V, Luketich J, Hill M, Richards W, Dunst C, Lister D, McDowell-Jacobs L, Reardon P, Woods K, Gould J, Buckley FP 3rd, Kothari S, Khaitan L, Smith CD, Park A, Smith C, Jacobsen G, Abbas G, Katz P. Magnetic Sphincter Augmentation Superior to Proton Pump Inhibitors for Regurgitation in a 1-Year Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;18(8):1736- 1743.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.056.

²³ Le score RDQ est composé de 12 questions relatives aux symptômes de brûlures d'estomac, de régurgitation et de dyspepsie à l'aide d'un échelle de 0 à 5 pour évaluer la gravité et la fréquence de ces symptômes.

Après 6 mois de suivi, les patients du groupe IPP éligibles à l'implantation du dispositif LINX pouvaient passer dans le groupe LINX. Les 2 groupes ont ensuite fait l'objet d'une évaluation supplémentaire à 12 mois.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux groupes à l'exception du score de DeMeester²⁴ qui était significativement différent entre les 2 groupes randomisés.

Résultats relatifs au critère de jugement principal à 6 mois :

Tableau 11- Résultats relatifs au contrôle des régurgitations modérées à sévères

Nombre de patients (%)	LINX (n=47)	IPP double dose (n=101)	p
Absence de régurgitations modérées à sévères à 6 mois (selon le score FSQ)	42 (89%)	10 (10%)	<0,001

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires à 6 mois sont décrits dans le tableau 10.

Tableau 12- Résultats relatifs aux critères de jugements secondaires 6 mois

	LINX (n=47)	IPP (n=87)
Le score total du questionnaire GERD-HRQL (moyenne ± écart-type)		
– Inclusion	24	25
– A 6 mois	6	24
Score de régurgitations RDQ		
– Inclusion	4,2	4,4
– A 6 mois	1,6	4,3
Diminution d'au moins 50% du score GERD-HRQL (%)	81%	8%
	(n=42)	(n=79)
Nombre d'épisodes de reflux par jour mesuré par la pH-métrie	22,5	49,0
Pourcentage de temps avec un pH < 4	2	5
Contrôle de l'exposition à l'acidité (% de patients)	89	75%
	(n=47)	(n=87)
Arrêt du traitement par IPP (%)	91,5%	N. A

Six mois après le début de l'étude, l'implantation du dispositif LINX était proposée aux patients du groupe IPP chez lesquels des régurgitations modérées à sévères persistaient et qui présentaient à la pH-impédancemétrie, ≥ 57 épisodes de reflux par 24 heures malgré la poursuite du traitement par IPP double dose. Chez les patients qui ne remplissaient pas ces critères, le traitement par IPP était poursuivi, mais à la dose réduite de 20 mg/jour (simple dose).

²⁴ Ce score permet d'avoir une mesure globale de l'exposition de l'œsophage à l'acide basée sur le pH des 24 heures. Il repose sur 6 variables qui sont : pourcentage du temps total pH<4, pourcentage du temps en position debout pH<4, pourcentage du temps en position couchée pH<4, nombre d'épisodes de reflux, nombre d'épisodes de reflux > 5minutes, temps du plus long épisode de reflux.

Les critères de jugements évalués lors du suivi à 12 mois étaient multiples et comprenaient notamment le soulagement des régurgitations modérées à sévères, l'amélioration du score GERD-HRQL, le contrôle de l'exposition de l'œsophage à l'acidité et la consommation d'IPP.

L'analyse des résultats à 12 mois a ainsi porté sur :

- 44 patients du groupe LINX (groupe LINX initial)
- 31 patients du groupe initial IPP double dose ayant reçu un dispositif LINX au 6ème mois (groupe LINX crossover)
- 43 patients du groupe initial IPP double dose traité par IPP à simple dose, dans la suite de l'étude (groupe IPP à dose réduite)

Les résultats ont également été présentés en fonction du traitement final :

- Groupe LINX total : 75 patients (44+31)
- Groupe IPP double dose puis simple dose : 43 patients

Les résultats relatifs au soulagement des régurgitations modérées à sévères, à l'amélioration du score GERD-HRQL et au contrôle de l'exposition de l'œsophage à l'acidité semblent perdurer à 12 mois chez les patients du groupe LINX. Ces résultats sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe.

Par ailleurs, la consommation d'IPP a été arrêté chez 91% (n = 68 sur 75) des patients du groupe LINX à la fin de l'étude

Les limites de cette étude résident sont les suivantes :

- La durée de suivi courte (12 mois)
- L'exclusion des patients avec une hernie hiatale de plus de 3 cm, une Œsophagite de grade C ou plus, un indice de masse corporelle > 35 kg/m², un Œsophage de Barrett ou des troubles de la motricité. Ces patients sont cependant éligibles à la fundoplicature
- Le choix de la posologie des IPP dans le groupe IPP tient compte des recommandations de la FDA. Ces recommandations ne sont pas en adéquation avec les recommandations actuelles de l'HAS. En effet, cette dernière recommande l'usage des IPP à double dose, uniquement en cas d'œsophagite sévère résistante après 4 semaines d'IPP à simple dose. Or, les patients avec une œsophagite de grade C ou D étaient exclus de cette étude. Par ailleurs, L'HAS ne recommande l'usage des IPP à double dose pendant plus de 4 semaines (versus 6 mois dans cette étude).

Etudes comparatives LINX vs Fundoplicature

Etude Bonavina *et al.*²⁵ (2021)

Cette étude prospective, comparative, multicentrique (22 centres en Europe répartis dans 4 pays : Autriche, Allemagne, Italie et Royaume-Uni) a pour objectif de comparer les résultats à 3 ans d'un traitement par l'implantation d'un dispositif LINX *versus* une fundoplicature chez des patients souffrant d'un RGO.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients éligibles à une procédure chirurgicale de traitement d'un RGO,
- Patients atteints d'un RGO confirmé par une exposition anormale de l'œsophage à l'acidité objectivée par une pH-métrie ou par pH-impédancemétrie de longue durée et des symptômes chroniques de reflux malgré un traitement quotidien par IPP,

²⁵ Bonavina L, Horbach T, Schoppmann SF, DeMarchi J. Three-year clinical experience with magnetic sphincter augmentation and laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc* 2021;35(7):3449-3458

- Patients atteints d'un RGO sévère. Un RGO sévère était défini par l'un ou plusieurs des critères suivants :
- Hernie hiatale > 3 cm,
- Œsophage de Barrett,
- Trouble de la motilité œsophagienne,
- Œsophagite de grade C ou D selon la classification de Los Angeles

Le choix du type d'intervention (LINX ou fundoplicature) était provisoirement convenu entre le chirurgien et le patient lors de la consultation. Toutefois, le choix final était fait par le chirurgien au moment de l'intervention. En effet, l'implantation d'un dispositif LINX était préférée lorsque les caractéristiques des patients se conformaient à la notice du dispositif (notamment hernie hiatale \leq 3 cm, œsophagite de grade < C, absence de troubles de la motilité, absence d'œsophage de Barrett). Tandis que pour les patients présentant une hernie hiatale plus large, une œsophagite plus sévère, un œsophage de Barrett ou certains types de dysmotilité, la fundoplicature était recommandée.

Au total, 631 patients ont été inclus dans l'étude : 465 patients dans le groupe LINX et 166 patients dans le groupe fundoplicature.

Aucun critère de jugement principal n'a été défini. Les critères de jugement étaient multiples et non hiérarchisés, et comprenaient notamment :

- La qualité de vie spécifique à la maladie évaluée par le score GERD-HRQL,
- La proportion de patients satisfaits de l'état de santé (évaluation à partir du GERD-HRQL)
- La proportion de patients dont le RGO interfère avec le sommeil
- La proportion de patients en capacité à éructer
- La proportion de patients en capacité à vomir
- La proportion de patients utilisant des IPP
- La proportion de patients disposés à se faire opérer à nouveau selon les mêmes modalités
- La durée de la procédure et la durée du séjour hospitalier
- La proportion de patients présentant des dysphagies
- Le taux de complications peropératoires et liées à la procédure
- Le taux de ré-interventions

La durée de l'intervention et la durée du séjour hospitalier ont également été comparées entre les deux groupes. Ces résultats seront présentés plus bas (cf. Partie Revendication d'un impact organisationnel).

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont mentionnées dans le tableau 13.

Tableau 13- Caractéristiques des patients à l'inclusion

	LINX (n=465)	Fundoplicature (n=166)
Age moyen (an)	46,6	56,3
Sexe (%)	63,7	49,4
IMC (kg/m²)	25,7	27,8
Ancienneté du diagnostic de RGO (année) Moyenne \pm déviation standard	9,0 (7,7)	9,2 (8,6)
Ancienneté du traitement par IPP (année) Moyenne \pm déviation standard	6,1 (5,3)	5,7 (6,0)
Type d'œsophagite (%)		

– Absente	53,0	40,9
– Grade A	31,7	29,6
– Grade B	13,5	16,4
– Grade C	1,1	8,2
– Grade D	0,7	5,0
Œsophage de Barrett, (%)	1,7	12,7
Taille de la hernie hiatale		
– Absente	19,7	7,5
– 1 à 3 cm	78,9	44,4
– > 3 cm	1,4	48,1
Pourcentage de temps passé à pH<4 (%) Moyenne ± déviation standard	12,2 (11,4)	13,0 (14,7)
Pourcentage de patients avec un RGO modéré	90,8	18,1
Pourcentage de patients avec un RGO sévère	9,2	81,9

Un suivi à 1, 2 et 3 ans post-opératoire a été réalisé.

Les principaux résultats à 1 an et 3 ans après l'opération sont repris comme suit :

Tableau 14- Principaux résultats à 1 an et 3 ans après l'intervention

	LINX		Fundoplicature	
	n	% [IC95%]	n	% (IC95%)
Amélioration de la satisfaction de l'état de santé (score GERD-HRQL)				
Avant l'intervention	460	4,6 [2,7 ;6,5]	164	3,7 [0,8 ;6,5]
1 an	433	75,3 [71,2 ;79,4]	158	77,2 [70,7 ;83,8]
3 ans	294	78,2 [73,5 ;82,9]	85	76,5 [67,5 ;85,5]
RGO interférant avec le sommeil				
Avant l'intervention	454	73,3 [69,3 ;77,4]	164	78,0 [71,7 ;84,4]
1 an	419	11,9 [8,8 ;15,0]	157	9,6 [5,0 ;14,2]
3 ans	290	9,0 [5,7 ;12,3]	84	10,7 [4,1 ;17,3]
Capacité à éructer				
Avant l'intervention	456	96,7 [95,1 ;98,3]	164	93,9 [90,2 ;97,6]
1 an	420	96,7 [94,9 ;98,4]	156	88,5 [83,4 ;93,5]
3 ans	291	97,6 [95,8 ;99,4]	84	91,7 [85,8 ;97,6]
Capacité de vomir (ajusté sur le nombre personne ayant eu besoin de vomir)				
Avant l'intervention	355	96,6 [94,8 ;98,4]	125	92,0 [87,2 ;96,8]
1 an	213	89,7 [85,6 ;93,8]	52	55,8 [42,3 ;69,3]
3 ans	147	91,2 [86,6 ;95,8]	25	68,0 [49,8 ;86,2]
Traitement par IPP				
Avant l'intervention	463	97,8 [95,6 ;100]	165	95,8 [91,6 ;100]
1 an	428	18,9 [15,2 ;22,6]	157	19,7 [13,5 ;26,0]

3 ans	314	24,2 [19,5 ;28,9]	87	19,5 [11,2 ;27,9]
Disposition de se faire opérer selon les mêmes modalités				
1 an	409	89.5 [86.5 ;92.5]	157	91.1 [86.6 ;95.5]
3 ans	290	93.1 [90.2 ;96.0]	84	94.0 [89.0 ;99.1]

Par ailleurs, la durée moyenne de l'intervention était de 43,2 minutes dans le groupe LINX, contre 79,7 minutes dans le groupe fundoplicature. 36,1% des patients du groupe LINX ont eu une durée de séjour inférieure à 24 heures contre 11,4% des patients du groupe fundoplicature.

Les limites de cette étude sont les suivantes :

- Son caractère non randomisé
- La différence d'effectif entre les deux groupes (465 versus 166)
- La méthode d'attribution du traitement subjective au chirurgien, qui a entraîné une non-comparabilité des groupes en termes de sévérité du RGO (9,2% de patients avec un RGO sévère dans le groupe LINX versus 81,9% dans le groupe fundoplicature, 12,7% des patients présentaient un Œsophage de Barrett dans le groupe fundoplicature contre 1,7% dans le groupe LINX)
- Aucun critère de jugement principal n'a été défini. Par ailleurs, les critères de jugement sont multiples et non hiérarchisés.

Etude Warren *et al.*²⁶

Une étude multicentrique (3 centres aux Etats-Unis) avec recueil rétrospectif des données, ayant pour objectif de comparer les résultats à 1 an d'un traitement par l'implantation d'un dispositif LINX ou par une fundoplicature (de Nissen ou de Toupet) chez des patients souffrant d'un RGO.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans et de moins de 85 ans,
- Patients avec des antécédents documentés de RGO répondant au moins partiellement à un traitement par IPP et confirmé par la pH-métrie

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients ayant déjà subi une chirurgie gastrique ou œsophagienne,
- Patient avec une hernie hiatale de plus de 3 cm,
- Patients avec une motilité œsophagienne anormale (définie par des résultats de manométrie démontrant des déglutitions efficaces de moins de 70 % et/ou une amplitude œsophagienne distale de moins de 35 mm Hg)
- Patient avec un œsophage de Barrett ou une sténose œsophagienne visible à l'endoscopie

Les critères de jugements étaient multiples et non hiérarchisés et étaient les suivants :

- Scores GERD-HRQL post-chirurgicaux et pré-chirurgicaux,
- Capacité postopératoire à éructer ou à vomir,
- Utilisation d'IPP
- Satisfaction du patient
- Complications majeures et mineures à 30 jours,
- Besoin d'explantation, de révision ou de dilatation postopératoire.

²⁶ Warren HF, Reynolds JL, Lipham JC, Zehetner J, Bildzukewicz NA, Taiganides PA, Mickley J, Aye RW, Farivar AS, Louie BE. Multi-institutional outcomes using magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for chronic gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2016 Aug;30(8):3289-96

- Durée de l'opération et durée du séjour.

Un total de 455 patients ont été sélectionnés dans la base données de chaque centre (LINX : 222 patients, fundoplicature : 233 patients), parmi lesquels respectivement 21 et 19 patients ont été exclus en raison de données insuffisantes. Parmi les 415 patients inclus, 354 patients (LINX : 169 patients, fundoplicature: 185 patients) disposaient d'un suivi à 1 an pour l'évaluation des paramètres cliniques.

Compte tenu de la non comparabilité des patients des deux groupes, les patients ont été appariés par la méthode des scores de propension selon un ratio 1:1. L'appariement des patients sur scores de propension a pris en compte : la présence d'une œsophagite préopératoire, la présence d'un œsophage de Barrett, la taille de la hernie hiatale, le grade de Hill et l'IMC. Un total de 114 patients a été inclus dans le groupe LINX et apparié à 114 patients du groupe fundoplicature.

Une fermeture hiatale pouvait être réalisée conjointement.

Les principaux résultats après prise en compte du score de propension sont repris comme suit :

Tableau 15- Principaux résultats à 1 an après chacune des interventions

	LINX (n=114)	Fundoplicature (n=114)
Score total GERD-HRQL (moyenne)	6	5
Utilisation d'IPP en post-opératoire (%)	24	12
Dysphagie (%)	58	47
Ballonnement gazeux (%)	41	59
Capacité à vomir (%)	88	40
Capacité à éructer (%)	97	66
Satisfaction du patient (%)	88	89
Disposition à refaire la même procédure (%)	93	83

Par ailleurs, la durée de l'opération et la durée du séjour étaient plus courtes chez les patients traités par LINX comparé aux patients traités par fundoplicature (60 vs. 76 min ; et 13 vs. 32 h respectivement).

Les limites de cette étude sont les suivantes :

- Son caractère rétrospectif,
- La durée de suivi courte,
- L'exclusion des patients avec une hernie hiatale de plus de 3 cm, un Œsophage de Barrett ou des troubles de la motricité. Ces patients sont cependant éligibles à la fundoplicature,
- Aucun critère de jugement principal n'a été défini. Par ailleurs, les critères de jugement sont multiples et non hiérarchisés.

Etude Asti *et al.*²⁷

Cette étude prospective monocentrique (un centre en Italie) a pour objectif de comparer la qualité de vie dans 2 cohortes simultanées de patients souffrant de reflux gastro-œsophagien traités soit par une fundoplicature de Toupet (voie laparoscopique) soit par la mise en place d'un dispositif LINX.

²⁷ Asti E, Bonitta G, Lovece A, Lazzari V, Bonavina L. Longitudinal comparison of quality of life in patients undergoing laparoscopic Toupet fundoplication versus magnetic sphincter augmentation: Observational cohort study with propensity score analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(30):e4366.

Les patients de plus de 18 ans, présentant des symptômes chroniques de RGO malgré l'utilisation d'un IPP pendant au moins 6 mois, avec une preuve objective de reflux lors de l'étude du pH et disposant d'une motilité œsophagienne normale documentée par manométrie, ont été inclus.

Parmi les critères d'exclusion figuraient les suivants :

- Présence d'une hernie hiatale supérieure à 3 cm,
- Présence d'une œsophagite de grade C-D,
- Présence de trouble de la motricité œsophagienne
- IMC > 35
- Antécédents de chirurgie œsophago-gastrique

Le critère de jugement principal était l'amélioration du score moyen GERD-HRQL.

Les critères de jugement secondaires étaient multiples et non hiérarchisés : l'utilisation d'IPP, la présence de dysphagie ou de symptômes liés aux gaz, la probabilité de ne pas nécessiter de réopération.

Les patients ont été appariés par la méthode des scores de propension selon un ratio 1:1. L'appariement des patients sur scores de propension a notamment pris en compte des variables démographiques et cliniques telles que la présence de comorbidités, la présence de symptômes du RGO, le score GERD-HRQL à l'inclusion, la durée de la maladie et la durée du traitement par IPP.

Un total de 238 patients ont été inclus, 103 dans le groupe fundoplicature et 135 dans le groupe LINX.

La durée de suivi allait jusqu'à 6 ans. L'ensemble des patients inclus disposait d'au moins 1 an de suivi.

Les résultats relatifs au critère de jugement principal après prise en compte du score de propension sont repris comme suit :

Tableau 16- Résultats relatif à l'évolution du score moyen GERD-HRQL jusqu'à 6 ans de suivi

Score moyen GERD-HRQL	LINX		Fundoplicature	
	Préopératoire (n=135)	21	Préopératoire (n=103)	15
	A 1 an (n=135)	3	A 1 an (n= 103)	3
	A 3 ans (n=94)	2	A 3 ans (n= 45)	3
	A 6 ans (n=30)	2	A 6 ans (n= 17)	4

Il n'y a pas eu de différence statistique dans les scores GERD-HRQL entre les groupes fundoplicature et LINX, au fil des années (OR 1,04, IC [0,89-1,27] ; p = 0,578). De plus, l'IC de l'OR n'englobait pas le seuil de significativité clinique précédemment établi à 1,5.

Par ailleurs, la durée de la procédure chirurgicale était plus courte dans le groupe LINX (42 versus 87 minutes).

Les limites de cette étude résident dans :

- Son caractère observationnel et monocentrique
- L'exclusion des patients ayant une hernie hiatale de plus de 3 cm, des troubles de motricité œsophagienne, un IMC > 35 ou une œsophagite de grade C ou D. Ces patients sont cependant éligibles à la fundoplicature
- La multiplicité des critères de jugement secondaires et leur non-hierarchisation

Méta-analyse des études comparant LINX vs Fundoplicature

Méta-analyse de Guidozi *et al.* (2019)²⁸

Elle avait pour objectif de comparer les résultats cliniques de la fundoplicature laparoscopique par rapport à l'implantation d'un dispositif LINX dans la prise en charge des symptômes et des complications associés au RGO. L'objectif secondaire est d'évaluer la littérature actuelle publiée sur le dispositif LINX dans des séries de cas, afin d'identifier le taux réel de complications, en se concentrant spécifiquement sur l'érosion causée par le dispositif.

Une revue systématique de la littérature a été mise en œuvre à partir de 3 bases de recherche jusqu'à janvier 2019 et a permis de sélectionner :

- 6 études comparant l'implantation du dispositif LINX à la fundoplicature. Ces études comprenaient un total de 1099 patients dont 632 patients traités par LINX et 467 patients traités par fundoplicature. Les études de Warren *et al.*²⁶ et Asti *et al.*²⁷ précédemment analysées figurent dans le choix des six études comparatives retenues.
- 13 études de cohorte monobras incluant 11 598 patients traités par LINX.

La durée de suivi des études allait de 6 mois à 3 ans. Cinq études avaient une durée de suivi inférieure (deux études) ou égale (trois études) à 1 an.

Une analyse poolée des 6 études comparatives a été réalisée.

Le critère de jugement principal était le besoin en postopératoire d'un traitement par IPP.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- le score GERD-HRQL postopératoire,
- la présence de ballonnement gazeux,
- la capacité d'éructation,
- la dysphagie,
- le besoin de réintervention.

Les résultats de l'analyse poolée ont été déterminées à l'aide de modèles à effets aléatoires. L'hétérogénéité entre les essais a été évaluée au moyen du test Q de Cochran (avec $P < 0,05$ indiquant la présence d'une hétérogénéité significative). Le test d'egger a été utilisé pour évaluer le graphique en entonnoir et les asymétries significatives, indication d'un possible biais.

Seuls les résultats relatifs à cette analyse poolée seront détaillées. Les résultats relatifs aux complications post-opératoire survenus dans les 13 études monobras seront repris dans la partie Événements indésirables des essais cliniques.

Résultats de l'analyse des études comparatives :

- Critère de jugement principal

Cinq études ont rapporté des résultats concernant le besoin d'un traitement postopératoire par IPP. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes fundoplicature et LINX quant au nombre de patients nécessitant un traitement postopératoire par IPP (OR groupé = 1,08 ; IC95% 0,40 à 2,95 ; $p = 0,877$).

- Principaux critères de jugements secondaires
 - o Présence de ballonnement gazeux

²⁸Guidozi N, Wiggins T, Ahmed AR, Hanna GB, Markar SR. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and pooled analysis. *Dis Esophagus*. 2019 Nov 13;32(9).

Cinq études ont rapporté la prévalence du ballonnement gazeux postopératoire. Un plus faible taux de patients présentant des ballonnements gazeux postopératoire était observé dans le groupe LINX par rapport au groupe fundoplicature (OR groupé = 0,34 ; IC95% 0,16 à 0,71).

- Capacité d'éructation

Quatre études ont rapporté la prévalence de la capacité d'éructation en postopératoire. L'insertion d'un dispositif LINX a été associée à un meilleur taux de capacité d'éructation postopératoire par rapport à la fundoplicature (OR groupé = 12,34 ; IC95% 6,43 à 23,7).

- Score du GERD-HRQL postopératoire :

Trois études ont rapporté des résultats pour le score GERD-HRQL postopératoire. Il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne le score GERD-HRQL postopératoire (différence moyenne pondérée = 0,34 ; IC95% -0,70 à 1,37).

- Dysphagies postopératoires

Quatre études ont rapporté la prévalence de la dysphagie postopératoire. Il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne la prévalence de la dysphagie postopératoire (OR groupé = 0,94 ; IC95% 0,57 à 1,55).

- Besoin de réintervention :

Quatre études ont rapporté la prévalence des réinterventions postopératoires. Il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne la prévalence des réinterventions postopératoires (OR groupé = 1,23 ; IC95% 0,26 à 5,8).

Les limites de cette méta-analyse résident dans :

- La durée de suivi courte dans la majorité des études et hétérogène entre les études
- La forte hétérogénéité rapportée entre les études notamment sur le besoin d'un traitement postopératoire par IPP, le score GERD-HRQL et les ballonnements gazeux.
- Le faible effectif de certaines études
- Le caractère non randomisé des études comparatives.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables rapportés dans les études sont rapportés dans le Tableau 17. Les événements indésirables survenus dans les études Ganz et al. et De Marchi *et al.*, relevant du critère de jugement principal, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Tableau 17- Evènements indésirables survenus dans les études

Etude	Nombre de patients	Evènements Indésirables
Bonavina et al. (2008-2015)	N=44	<ul style="list-style-type: none"> - 20 dysphagies (43 %) pendant la période postopératoire. La majorité était résolue à 90 jours sans traitement. - Deux évènements graves liés au dispositif : <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 hospitalisation en raison de douleur thoracique (2,25%) ○ 1 explantation en raison de dysphagie (2,25%). Ce patient a été traité par la suite par fundoplicature. - Deux explantations supplémentaires (jugées non lié au dispositif) : <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 chez un patient nécessitant un examen par IRM ○ 1 chez un patient qui présentait des brûlures persistantes. Ce patient a été traité par la suite par fundoplicature.
Louis et al.	N=182	Parmi les 82 patients qui ne présentaient pas de difficultés pour avaler avant l'intervention, 30 de ces patients (36,6%) présentaient des symptômes de dysphagie à la suite de l'implantation du dispositif LINX.

		<p>Une dilatation post-interventionnelle a été réalisée chez 13 de ces patients avec résolution des symptômes chez 10 d'entre eux.</p> <p>5 explantations (2,7%) en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dysphagies (2), - vomissements (1), - pseudo-achalasie (1) et - érosion du dispositif/œsophage²⁹ (1). <p>Toutes les explantations ont été réalisées avec succès par laparoscopie ou endoscopie sans séquelle. Après explantation de LINX, une fundoplicature a été réalisée chez 2 patients.</p>			
Etude CALIBER	N=47	<p>15 dysphagies (32%) dont 13 résolutive (sans traitement, par corticoïde oral, dilatation ou intervention chirurgicale)</p> <p>1 spasme œsophagien (2,1%) qui s'est résolu après l'hospitalisation</p>			
Bonavina et al. (2021)	LINX N=459		LINX (n=459)	Fundoplicature (n=163)	
	Fundo N=163				
		Complications peropératoires (%)	1,8 %	1,2 %	
		Complications liées à la procédure (%)	2,0 %	1,8 %	
		Explantation du dispositif/ Réintervention (n,%)	11 (2,4%)	3 (1,9%)	
		en raison de :			
		Dysphagie	5 (45%)	1 (33,3%)	
		RGO continu	2 (18%)		
		Vomissements/Régurgitations	2 (18%)		
		Douleurs gastriques	1 (9,5%)		
		Nécessité d'une IRM	1 (9,5%)		
		Récurrence de hernie		1 (33,3%)	
		Résection sigmoïdienne secondaire à une diverticulite		1 (33,3%)	
<p>Chez deux patients du groupe LINX, une fundoplicature a été réalisée au moment du retrait du dispositif.</p>					
Warren et al.	LINX N=201		LINX (n=201)	Fundoplicature (n=214)	
	Fundo N=214				
			Complications majeures (30 jours)	1 (0,5 %)	3 (1,4 %)
			Complications mineures (30 jours)	14 (7 %)	19 (9 %)
		Explantation / Révision	2 (1 %)	2 (0,9 %)	
<p>Dans le groupe LINX, la complication majeure était une obstruction de la jonction gastro-œsophagienne qui a nécessité un retour au bloc opératoire pour le retrait d'un point de suture crural. Par ailleurs, les explantations étaient dues à des symptômes persistants de RGO chez un patient et à une érosion chez un autre patient. Chez un patient, une fundoplicature a été réalisée à la suite de l'explantation du dispositif.</p> <p>Dans le groupe fundoplicature, les complications majeures étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une obstruction de la jonction gastro-œsophagienne qui a nécessité un retour au bloc opératoire pour une révision de l'enveloppe de fundoplicature, - deux abcès rétro-œsophagiens, associés à la pose d'un filet biologique et d'une colle biologique, nécessitant un drainage chirurgical. <p>Aucun décès n'a été rapporté dans les deux groupes.</p>					
Asti et al.	LINX, N=135	<ul style="list-style-type: none"> - Un patient du groupe LINX a fait un arrêt respiratoire dans la première heure postopératoire et a été réanimé avec succès sans conséquences. 			
	Fundo, N=103	<ul style="list-style-type: none"> - La morbidité postopératoire a consisté en une fibrillation auriculaire (n=1), une rétention urinaire (n=1) et un saignement au niveau d'un trocart (n=1), tous survenus dans le groupe fundoplicature. - La prévalence de la dysphagie était plus élevée chez les patients traités par LINX au suivi de 3 mois (OR 9,42, IC 2,22-20,10). Après un an de suivi, il n'y avait pas de différence dans la prévalence de la dysphagie 			
Méta-analyse de Guidozi et al.		<ul style="list-style-type: none"> - Une dilatation postopératoire supplémentaire a été effectuée dans 7,8 % des cas (164 sur 2112 patients) - Le retrait du dispositif ou une réintervention a été nécessaire dans 3,3 % (69 sur 2098 patients). - Le taux global d'érosion œsophagienne était de 0,3 % (31 sur 11 530 patients signalés). 			

²⁹ Le patient avec érosion du dispositif a présenté une dysphagie et une odynophagie après le retrait. Un examen de l'œsophage a révélé une érosion de l'œsophage.

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur rapportent 908 évènements dans le monde de 2017 à 2021. Le dispositif n'est pas commercialisé en France.

Tableau 18- Données de matériorigilance dans le monde de 2017 à 2021

Données internationales	2017	2018	2019	2020	2021	TOTAL
Nombre d'évènements rapporté	116	156	228	175	233	908
Type d'évènements rapportés						
Explantation du dispositif (dysphagie, récurrence des symptômes, dispositif discontinu ou non renseigné)		51	162	123	153	489
Explantation du dispositif due à une érosion		3	4	10	9	26
Erosion liée au dispositif			2	2	2	6
Patient présentant un dispositif discontinu (forme atypique) ³⁰		1	7	8	15	31
Patient présentant de la dysphagie après l'implantation		2	11	15	21	49
Patient présentant une récurrence des symptômes du RGO		3	6	5	7	21
Patient présentant un ou plusieurs des symptômes suivants après l'implantation : spasmes œsophagiens, vomissements, douleurs, ballonnements, flatulences, nausées, toux, diarrhée, syndrome de chasse ou salivation écumeuse		2	5	5	5	17
Autres (Evènement rapporté, précision insuffisante ou isolé)	116	94	2	6		218

Parmi les 489 explantations du dispositifs dû à un autre motif que l'érosion :

- 234 étaient dus à une dysphagie,
- 75 à une récurrence des symptômes du RGO,
- 61 à la présence d'un dispositif discontinu.

Par ailleurs le demandeur rapporte un seul évènement de matériorigilance inhérent à la technique opératoire. Au cours de l'intervention le chirurgien aurait admis une erreur intra-opératoire conduisant à une lésion du nerf vague causant des ballonnements sévères chez le patient.

³⁰ Dans certains cas isolés, sous l'effet de la contrainte, la bille de soudure à l'extrémité du fil connecteur traverse l'orifice de maintien situé dans l'étui à perle. Le dispositif LINX devient discontinu car le fil n'est plus attaché à la perle adjacente (le fil n'est pas rompu). Les discontinuités ont été observées uniquement au niveau de l'orifice de maintien de la perle et ne sont pas liées à une défaillance du fermoir.

A titre d'information, en 2018, le dispositif LINX a fait l'objet d'un rappel international de certains lots qui présentaient une non-conformité susceptible d'entraîner le détachement d'une perle de son lien adjacent et de conduire à la rupture de l'anneau. Le dispositif LINX a été commercialisé en France entre juin 2012 et mars 2014 avant son acquisition par JOHNSON & JOHNSON. Tous les dispositifs non implantés concernés ont été retournés au fabricant. L'ANSM a été informée du rappel de produits mais la France n'a pas été concernée par le rappel³¹.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total,

Concernant les données non spécifiques analysées :

- **Les recommandations françaises de 2018 ne positionnent pas la technique d'insertion d'un anneau magnétique autour du sphincter œsophagien dans la stratégie de prise en charge du RGO ;**
- **Les autres recommandations européennes et internationales sont convergentes et positionnent cette technique comme une alternative à la fundoplicature. La SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) précise cependant que l'insertion d'un anneau magnétique n'est pas recommandée pour les patients ayant un IMC supérieur à 35 kg/m ou une motilité œsophagienne significativement altérée.**
- **L'évaluation technologique du NICE de 2023 conclut que les preuves relatives à la sécurité et à l'efficacité de l'insertion laparoscopique d'un anneau magnétique dans le traitement du reflux gastro-œsophagien sont suffisantes pour justifier l'utilisation de cette procédure.**

Concernant les données spécifiques analysées :

- **Etudes non comparatives spécifiques de LINX :**

Les résultats des trois études non comparatives rapportent chez un total de 326 patients implantés avec un dispositif LINX et suivi de 1 an à 5 ans, une amélioration de plus de 50% du score GERD-HRQL chez 84,3% à 97% des patients à 1 an et chez 83 à 94 % des patients à 5 ans. Les limites méthodologiques de ces études rendent l'interprétation des résultats difficile notamment leur caractère non comparatif, le faible effectif de certaines études, la multiplicité et la non-hiérarchisation des critères de jugement secondaires.

- **Etudes comparatives LINX versus IPP :**

Les résultats de l'étude contrôlée randomisée CALIBER réalisée chez 152 patients présentant des régurgitations modérées à sévères malgré un traitement par IPP à simple dose, indiquent à 6 mois, une diminution significative du nombre de patients présentant ces régurgitations après l'implantation d'un dispositif LINX (89%) versus après la prise d'une double dose d'IPP (10%). Une amélioration d'au moins 50% du score GERD-HRQL est rapporté chez 81% des patients du groupe LINX et chez 8% des patients du groupe IPP double dose. Par ailleurs, 91,5% des patients du groupe LINX ont arrêté leur consommation d'IPP à 6 mois.

- **Etudes comparatives LINX versus Fundoplicature**

³¹ Cette action de sécurité est enregistrée à l'ANSM sous le n° R1807474 (<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/endoprothese-oesophagienne-linx-refluxmanagement-system-torax-medical-inc-rappel-de-lots>).

Les résultats des trois études non randomisées et de la méta-analyse de Guidozi et al. rapportent des résultats relatifs aux scores GERD-HRQL, à la consommation en IPP post-opératoire et au contrôle de l'exposition de l'œsophage à l'acidité comparables entre les patients des groupes LINX et fundoplicature jusqu' à 6 ans. Ces mêmes études ont rapporté des résultats en faveur de l'implantation d'un dispositif LINX concernant la capacité à éructer et vomir et la présence de flatulences ou ballonnements en post-opératoire.

Les limites méthodologiques de ces études rendent toutefois l'interprétation des résultats difficile (leur caractère rétrospectif pour certaines, la multiplicité des critères de jugements et leur non-hiérarchisation, ainsi que la non-comparabilité des groupes en termes de sévérité du RGO dans une étude).

Aucune étude contrôlée randomisée LINX versus fundoplicature n'est disponible.

Dans les études analysées, les patients ayant une hernie hiatale de plus de 3 cm, des troubles de motricité œsophagienne, un IMC > 35 kg/m², une œsophagite de grade C ou D ou un œsophage de Barrett ont été inclus en très faible nombre dans le groupe LINX (2 études sur 7) voir totalement exclus (5 études sur 7). Ces patients sont pourtant, selon les recommandations actuelles, éligibles à la fundoplicature.

Malgré le fait que l'American College of Gastroenterology considère que la dissection minime requise pour l'implantation du dispositif LINX, par rapport à la fundoplicature, améliore la facilité technique, réduit le temps opératoire et la durée du séjour hospitalier, et que certaines études aient rapportées un taux de procédures réalisées en ambulatoire plus élevé après l'implantation d'un dispositif LINX par rapport à la fundoplicature, aucune étude n'a permis de démontrer un impact organisationnel de LINX versus la fundoplicature. En effet, les indicateurs choisis sont des critères exploratoires des études et la transposabilité de ces résultats au système français n'est pas démontrée.

Enfin, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'ensemble des études analysées étaient des dysphagies (32% à 68%). Selon la méta-analyse de Guidozi et al., il n'y avait pas de différence entre les patients des groupes LINX et fundoplicature en ce qui concerne la prévalence de la dysphagie postopératoire. Par ailleurs, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 908 événements dans le monde de 2017 à 2021 : 57% de ces événements (515/908) étaient des explantations principalement en raison de dysphagies, récurrence des symptômes, ou encore de « dispositif discontinu ». L'analyse de la base de données MAUD (FDA) et des données de sécurité du fabricant, effectuée dans le cadre de l'étude Demarchi et al., est convergente avec les données de matériovigilance transmise et rapporte un taux d'explantations de 2,2 % entre 2013 et 2020. Parmi, ces 609 explantations, 27 (4,4%) étaient dues à une érosion de l'œsophage. Des taux d'explantation et d'érosion plus importants étaient observés après implantation d'un dispositif LINX de petite taille (13 et 14 perles). Les dispositifs de 10, 11 et 12 perles ne sont plus commercialisés à l'international et n'ont pas été pris en compte dans cette étude.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements du reflux gastro-oesophagien ont pour objectif ³²:

- Le soulagement des symptômes
- La cicatrisation des lésions (risque d'oesophagite)
- La prévention des récives

La prise en charge du RGO comprend plusieurs moyens thérapeutiques³³ :

- **Un traitement non pharmacologique, avec prescription de mesure hygiéno-diététique :**
 - o Réduction pondérale, éviction du tabac,
 - o Surélévation de la tête du lit, limitation des efforts physiques et de la position allongée juste après un repas, ...
 - o Limitation de certains aliments notamment le soir : plats très épicés, repas riche en graisses et copieux, des boissons alcoolisées, agrumes, boissons gazeuses, ...).

La Haute Autorité de Santé³⁴ souligne que les patients ayant un RGO sans symptômes cliniques ni lésions œsophagiennes ne requièrent pas de traitement médical. La prescription d'un traitement pharmacologique ne doit être envisagée que face à des symptômes évocateurs d'un RGO (pyrosis, brûlures gastriques postprandiales, régurgitations acides), et en complément des mesures hygiéno-diététiques.

- **Un traitement pharmacologique, avec :**
 - o Un antiacide; ou
 - o Un alginate; ou
 - o Un antisécrétoire gastrique avec un IPP ou un anti-H2.

Un traitement médicamenteux à base d'antiacide à la demande peut soulager les symptômes. Seul un médicament inhibant la sécrétion acide gastrique (IPP) est efficace pour soulager les symptômes et cicatriser les lésions de la muqueuse œsophagienne, y compris chez les femmes enceintes. Le choix du traitement pharmacologique ainsi que de sa posologie tient compte de plusieurs facteurs tels que la fréquence des symptômes (journalier, plurihebdomadaire...) et leurs retentissements sur la qualité de vie, la fréquence des rechutes après l'arrêt d'un traitement, ou encore la présence de lésions œsophagiennes. L'intérêt de poursuivre un traitement ou d'un traitement au long court doit être réévalué au cas par cas, en concertation avec les patients, en prenant en compte les risques liés à la polymédication, les interactions médicamenteuses, les incertitudes sur la tolérance et l'efficacité au long cours. La Haute Autorité de Santé dans le cadre de son guide de bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons de 2022³⁵ précise les modalités de prescription et d'arrêt d'un traitement par IPP en fonction de la présence ou non de complications du RGO.

En cas d'« échec » du traitement médical³²: le RGO doit être documenté avant d'envisager une intervention chirurgicale car :

- Le plus souvent les symptômes « réfractaires » ne sont pas liés au RGO. La pH-impédancemétrie sous traitement est l'examen recommandé pour analyser la nature des symptômes persistants sous IPP.

³² [Prise en charge du reflux gastro-oesophagien – Conseils de pratique – Société Nationale Française de Gastro-Entérologie 2018](#)

³³ [Avis de la Commission de Transparence du 1er juin 2022 relatif à NEXOCET](#). HAS, 2022.

³⁴ [Avis de la Commission de Transparence du 16 septembre 2022 relatif à MOPRAL et ZOLTUM](#). HAS, 2022.

³⁵ [Guide de bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons](#). HAS. 2022

- Les résultats de la chirurgie sont moins bons en cas de symptômes atypiques. Il est essentiel de documenter le RGO (œsophagite, pH-métrie) et si possible le lien de causalité entre RGO et symptômes atypiques (analyse de la concordance symptomatique)

- Un traitement chirurgical

Le traitement chirurgical correspond à la fundoplicature. La fundoplicature consiste à enrouler la partie supérieure de l'estomac autour de la partie inférieure de l'œsophage. Elle permet de corriger les anomalies anatomiques responsables du reflux gastro-œsophagien en renforçant la barrière anti-reflux et vise à apporter un soulagement permanent du reflux. La laparoscopie est la voie d'abord de référence pour le traitement chirurgical du RGO.

Selon la Haute Autorité de Santé³³, le traitement chirurgical ne doit s'envisager qu'en cas :

- d'œsophagite réfractaire ou
- de symptômes gênants persistants comme des régurgitations fréquentes.

Un bilan pré-opératoire précis est nécessaire avec pH-métrie +/- manométrie œsophagienne.

L'implantation du dispositif LINX est une alternative au traitement chirurgical par fundoplicature (traitement de seconde intention).

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission n'a pas trouvé d'intérêt thérapeutique au système LINX. En effet, l'implantation d'un dispositif LINX étant un traitement de seconde intention, la Commission regrette l'absence d'étude comparative randomisée LINX versus fundoplicature. De plus, elle souligne la très faible inclusion voir la non-inclusion dans les études fournies des patients ayant une hernie hiatale de plus de 3 cm, des troubles de motricité œsophagienne, un IMC > 35 kg/m², une œsophagite de grade C ou D ou un œsophage de Barrett. Ces patients sont pourtant, selon les recommandations actuelles, éligibles à la fundoplicature.

Par ailleurs, le dispositif LINX étant prévu pour rester implanté à vie chez les patients, des données relatives aux complications sur le long terme (plus de 5 ans) sont manquantes, notamment le taux d'érosion et les conséquences cliniques d'une explantation pour le patient.

Ainsi, la Commission considère que les données fournies à l'appui de cette demande d'inscription, outre leurs limites d'interprétation, ne sont pas suffisantes en termes d'efficacité et de sécurité, pour positionner le dispositif LINX comme une alternative à la fundoplicature.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Physiologiquement, plusieurs mécanismes permettent d'éviter le reflux gastro-œsophagien³³:

- le système musculaire lisse via le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) ;
- le système musculaire strié constitué par les piliers du diaphragme entourant l'orifice hiatal, avec un rôle important de la portion intra abdominale de l'œsophage, l'angulation naturelle entre l'œsophage et l'estomac (angle de His) qui participent également à cette continence.

Le Reflux Gastro-Œsophagien est dû à une défaillance des mécanismes anti-reflux naturels. Bien que sa physiopathologie soit multifactorielle, une défaillance de la partie inférieure de l'œsophage, au niveau du muscle du diaphragme et du sphincter inférieur de l'œsophage, l'explique dans près de 80 % des cas, le principal mécanisme étant constitué par des relaxations transitoires inappropriées du SIO.

Le RGO est une maladie chronique due à la remontée passive d'une partie du contenu gastrique, qui passe la jonction gastro-œsophagienne (cardia) et remonte le long de l'œsophage, parfois jusqu'à la bouche. Le plus souvent, les remontées acides avec des symptômes survenant après les repas n'entraînent pas de complications lorsqu'elles sont brèves et occasionnelles.

Le reflux est un phénomène physiologique, et le RGO est considéré comme pathologique si les remontées acides sont importantes, prolongées et/ou fréquentes, provoquant des symptômes altérant la qualité de vie des patients ou des lésions de la muqueuse œsophagienne. Le RGO peut être favorisé par l'obésité ou une surcharge pondérale au niveau abdominal et une hernie hiatale. La grossesse, des médicaments (par exemple : progestérone, dérivés nitrés inhibiteurs calciques, certains antiasthmatiques ...) pourraient provoquer ou aggraver un RGO. Le tabac et l'alcool sont également des facteurs prédisposants discutés.

Deux symptômes sont très évocateurs du RGO :

- les brûlures rétro-sternales ascendantes : pyrosis (sensations de brûlure dans le thorax) survenant en post-prandial ou dans certaines positions comme penché en avant ou allongé,
- les régurgitations acides et/ou alimentaires jusque dans la gorge.

Des douleurs épigastriques existent chez ¼ des sujets ayant un RGO. D'autres symptômes sont plus atypiques : toux chronique, douleurs thoraciques évoquant un angor, douleurs épigastriques (aigreurs d'estomac) sans pyrosis, manifestations ORL (laryngites/pharyngites, douleurs et sensation de corps étranger (globus) dans la gorge.

D'autres symptômes sont plus atypiques : toux chronique, douleurs thoraciques évoquant un angor, douleurs épigastriques (aigreurs d'estomac) sans pyrosis, manifestations ORL (laryngites/pharyngites, douleurs et sensation de corps étranger (globus) dans la gorge.

Non traité, le RGO peut entraîner une dégradation de la qualité de vie et des complications parfois révélatrices de l'existence d'un RGO chronique : œsophagite érosive (inflammation liée à une perte de substance de la muqueuse œsophagienne correspondant endoscopiquement à des érosions ou des ulcérations siégeant dans la partie inférieure de l'œsophage), anémie ferriprive en rapport avec des hémorragies digestives, et plus rarement sténose peptique (rétrécissement du diamètre de l'œsophage), endobrachyoesophage (œsophage de Barrett) favorisant un adénocarcinome du bas œsophage.

Une altération significative de la qualité de vie a été rapportée chez les patients atteints de RGO (troubles du sommeil et de l'alimentation, des activités de la vie quotidienne).

Le reflux gastro œsophagien est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et peut parfois entrainer de graves complications.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Chez l'adulte, une enquête, datant de 2006³⁶, auprès de médecins généralistes, indiquaient que 10% des patients avaient un RGO (les symptômes étaient au moins hebdomadaires chez 73%). La prévalence, plus élevée chez les hommes (11,1 %) que chez les femmes (9,3 %), augmentait jusqu'à la tranche d'âge 50-59 ans puis diminuait ensuite.

³⁶ Stanislas Bruley Des Varannes, Lizzie Marek, Benoist Humeau, Marc Lecasble, Raymond Colin. Gastroesophageal reflux disease in primary care: Prevalence, epidemiology and Quality of Life of patients. Gastroentérologie Clinique et Biologique, Volume 30, Issue 3, 2006, Pages 364-370.

D'après une étude publiée en 2017³⁷, la prévalence du RGO en France chez les patients ayant au moins des symptômes une fois par semaine est inférieure à 10%.

Selon la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie³⁸, 10 % de la population a des symptômes de RGO, 5 à 10 % des adultes de façon quotidienne ; 30 à 40 % des sujets se plaignent occasionnellement de pyrosis et/ou de régurgitations.

4.2.3 Impact

LINX répond à un besoin déjà couvert par la fundoplicature.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique de LINX ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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 LINX sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

³⁷ Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. Gut. 2017

³⁸ Société nationale française de Gastro-Entérologie. Reflux gastro-œsophagien (RGO). Paris : SNFGE ; 2018.
<https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Etude CALIBER Suivi à 6 mois Bell R, Lipham J, Louie B, Williams V, Luketich J, Hill M, et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus double-dose proton pump inhibitors for management of moderate-to-severe regurgitation in GERD: a randomized controlled trial. Gastrointest Endosc. 2019 Jan;89(1):14-22.e1. Suivi à 12 mois Bell R, Lipham J, Louie BE, Williams V, Luketich J, Hill M, Richards W, Dunst C, Lister D, McDowell-Jacobs L, Reardon P, Woods K, Gould J, Buckley FP 3rd, Kothari S, Khaitan L, Smith CD, Park A, Smith C, Jacobsen G, Abbas G, Katz P. Magnetic Sphincter Augmentation Superior to Proton Pump Inhibitors for Regurgitation in a 1-Year Randomized Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;18(8):1736- 1743.e2.
Type de l'étude	Etude ouverte, contrôlée randomisée en crossover
Date et durée de l'étude	Les patients ont été inclus dans l'étude entre juillet 2015 et février 2017.
Objetif de l'étude	Comparer l'efficacité de l'augmentation de la dose d'IPP par rapport à l'implantation d'un dispositif LINX chez des patients présentant un RGO et des régurgitations modérées à sévères malgré un traitement par IPP administré 1 fois par jour.

Méthode

Critères de sélection	Les critères d'inclusion étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none">- Patients âgés d'au moins 21 ans,- Patients présentant des régurgitations modérées à sévères (selon le questionnaire Foregut Symptom Questionnaire (FSQ)) malgré un traitement par IPP administré une fois par jour depuis au moins 8 semaines,- Patients recherchant une alternative chirurgicale pour traiter les régurgitations,- IMC < 35 kg/m²- Patients présentant une pH-métrie anormale (jugée par le score de DeMeester ou par le pourcentage de temps à un pH)- Motilité œsophagienne normale- Hernie hiatale ≤ 3 cm- Absence d'œsophage de Barrett ou d'œsophagite de grade C ou D selon la classification de Los Angeles
Cadre et lieu de l'étude	21 centres aux Etats-Unis
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none">- Groupe LINX : implantation du dispositif LINX par laparoscopie.- Groupe IPP double dose : Oméprazole 20 mg deux fois par jour A la suite du cross over, un troisième groupe sera analysé : <ul style="list-style-type: none">- Groupe IPP dose réduite (simple dose) : Oméprazole 20 mg une fois par jour
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients chez lesquels les régurgitations étaient contrôlées à 6 mois, évalué par le questionnaire FSQ. Le contrôle était défini par l'absence de régurgitations ou des régurgitations légères.

Critères de jugement secondaires	<p>Les critères de jugement secondaires à 6 mois étaient multiples :</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'évolution des scores GERD-HRQL et RDQ, et le pourcentage de patient ayant une réduction d'au moins 50% du score GERD-HRQL par rapport à l'inclusion – Le contrôle de l'exposition de l'œsophage à l'acidité défini par le nombre d'épisodes de reflux et le pourcentage de temps avec un pH < 4. – L'évolution de la consommation des inhibiteurs de la pompe à protons.
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon a été calculée selon les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Un contrôle des régurgitations chez au moins 70% des patients du groupe LINX et une différence inter-groupe de 30%, – Une puissance de 85%. <p>Selon ces hypothèses, 108 patients devaient être randomisés et suivis 6 mois. 152 patients ont été inclus afin d'assurer la randomisation de suffisamment de patients et d'au moins 50 patients dans le groupe LINX.</p>
Méthode de randomisation	Randomisation 2 (IPP double dose) : 1 (dispositif LINX).
Méthode d'analyse des résultats	<p>Le critère de jugement principal a été analysé dans la population des patients randomisés ayant débuté le traitement par IPP double dose ou ayant complété la procédure d'implantation du dispositif LINX.</p> <p>Les autres analyses ont été réalisées dans la population des patients disposant d'une évaluation à 6 mois.</p> <p>Une analyse en intention de traiter (ITT) a également été réalisée</p> <p>Pour les critères relatifs aux symptômes, les différences inter-groupes ont été analysées par un test du chi-2 de Pearson.</p> <p>Les paramètres catégoriels sont présentés par leur nombre et leur fréquence ; les paramètres continus normaux et anormaux ont été exprimés sous forme de moyenne (écart-type) ou de médiane (intervalle interquartile [IQR]).</p> <p>La sécurité a été évaluée par l'incidence des événements indésirables liés au traitement.</p>

Résultats

Nombre de sujets analysés	<p>Pour l'analyse du critère de jugement principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe LINX : 50 patients inclus. Chez 3 patients, le dispositif LINX n'a pas été implanté (2 patients ont retiré leur consentement et chez 1 patient le dispositif n'a pas été implanté en raison de difficultés de dimensionnement). L'analyse a porté sur 47 patients – Groupe IPP double dose : 102 patients inclus. Un patient a été perdu de vue avant d'avoir débuté le traitement. L'analyse a porté sur 101 patients. <p>A 6 mois, les patients du groupe IPP double dose avaient la possibilité d'être traités par le dispositif LINX en cas de persistance de régurgitations modérées à sévères et s'ils présentaient à la pH-impédancemétrie, ≥ 57 épisodes de reflux par 24 heures malgré la poursuite du traitement par IPP double dose. Chez les patients qui ne remplissaient pas ces critères, le traitement par IPP était poursuivi, mais à la dose réduite de 20 mg/jour.</p> <p>Ainsi pour le suivi à 12 mois, l'analyse à porter sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe LINX initial : 44 patients – Groupe LINX cross over : 31 patients – Groupe IPP simple dose : 48 patients <p>Les auteurs présentent également des données comparatives en fonction du traitement final reçu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe LINX total : 75 patients (44+31) – Groupe IPP simple dose : 48 patients 									
Durée du suivi	Suivi à 6 et 12 mois									
Caractéristiques des patients et	<p>Caractéristiques des patients à l'inclusion</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>LINX (n=50)</th> <th>IPP (n=102)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age moyen (an)</td> <td>46 (21-76)</td> <td>46 (21-72)</td> </tr> <tr> <td>IMC (kg/m2)</td> <td>28 (4,3)</td> <td>28 (4,1)</td> </tr> </tbody> </table>		LINX (n=50)	IPP (n=102)	Age moyen (an)	46 (21-76)	46 (21-72)	IMC (kg/m2)	28 (4,3)	28 (4,1)
	LINX (n=50)	IPP (n=102)								
Age moyen (an)	46 (21-76)	46 (21-72)								
IMC (kg/m2)	28 (4,3)	28 (4,1)								

com-parabilité des groupes	Type d'œsophagite (%)	N=49	N=100
	Absente	30 (61,2)	66 (66,0)
	Grade A	10 (20,4)	24 (24,0)
	Grade B	9 (18,4)	10 (10,0)
	Œsophage de Barrett, (%)	1,7	
	Hernie hiatale > 3 cm, n	N=50	N=102
	Absence, n (%)	21 (42)	52 (51)
< 3 cm, n (%)	29 (58)	50 (49)	
% de temps passé à pH	11,5 (7,8-14,5)	9,3 (7,0-13,2)	
Score de DeMeester, médiane et interquartiles	40,3 (28,1- 53,0)	30,9 (24,3-39,5)	
Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux groupes à l'exception du score de DeMeester qui était significativement différent entre les 2 groupes randomisés			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Résultats relatifs au critère de jugement principal à 6 mois :		
	Nombre de patients (%)	LINX (n=47)	IPP double dose (n=101)
	Absence de régurgitations modérées à sévères à 6 mois (selon le score FSQ)	42 (89%)	10 (10%)
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Résultats relatifs aux critères de jugements secondaires à 6 mois :		
		LINX (n=47)	IPP (n=87)
	Le score total du questionnaire GERD-HRQL (moyenne ± écart-type)		
	– Inclusion	24	25
	– A 6 mois	6	24
	Score de régurgitations RDQ³⁹		
	– Inclusion	4,2	4,4
	– A 6 mois	1,6	4,3
	Diminution d'au moins 50% du score GERD-HRQL (%)	81%	8%
		(n=42)	(n=79)
	Nombre d'épisodes de reflux par jour mesuré par la pH-métrie	22,5	49,0
	Pourcentage de temps avec un pH < 4	2	5
	Contrôle de l'exposition à l'acidité (% de patients)	89	75%
	(n=47)	(n=87)	
Arrêt du traitement par IPP (%)	91,5%	N. A	

³⁹ 1=pas de symptômes et 6=symptômes sévères

Résultats à 12 mois (LINX, n=44, LINX cross over n=31, IPP dose réduite, n=48) :

	LINX cross over (n=31)	IPP dose réduite (n=48)
Soulagement des régurgitations modérées à sévères (n,%)	29 (94%)	8(17%)
Eliminations de toutes les régurgitation (n,%)	21 (68%)	1(2%)
Scores des régurgitations selon le RDQ (moyenne, IC)	0 (0-1,125)	Pas de différence par rapport à l'inclusion (valeur non précisée)
Scores des brûlures d'estomac selon le RDQ (moyenne, IC)	0 (0-0,5)	Pas de différence par rapport à l'inclusion (valeur non précisée)
Score GERD-HRQL (moyenne, IC)	4 (1-7)	Pas de différence par rapport à l'inclusion (valeur non précisée)
Amélioration >50% du score GERD-HRQL (n,%)	25 (80,6%)	(Valeur non précisée)
Score DeMeester normal (n,%)	21 (70%)	26 (54%)

Effets indésirables

- 15 dysphagies (32%) dont 13 résolutive (sans traitement, par corticoïde oral, dilatation ou intervention chirurgicale)
- 1 spasme œsophagien (2,1%) qui s'est résolu après l'hospitalisation

Commentaires

Les limites de cette étude résident sont les suivantes :

- La durée de suivi courte (12 mois)
- L'exclusion des patients avec une hernie hiatale de plus de 3 cm, une Œsophagite de grade C ou plus, un indice de masse corporelle > 35 kg/m², un Œsophage de Barrett ou des troubles de la motricité. Ces patients sont cependant éligibles à la fundoplicature
- Le choix de la posologie des IPP dans le groupe IPP tient compte des recommandations de la FDA. Celles-ci ne sont pas en adéquation avec les recommandations de l'HAS.