

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****ENTERRA II**

Neurostimulateur gastrique implantable

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 13 février 2024

Faisant suite à l'examen du 19 décembre 2023, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 16 janvier 2024. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 13 février 2024. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 13 février 2024.

Demandeur / Fabricant : ENTERRA MEDICAL INC (Etats Unis)

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

L'essentiel

Indications retenues	En 3ème ligne de traitement, chez les patients souffrant de gastroparésie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (1ère ligne) et les traitements médicaux de référence (2ème ligne) sont sans effet pendant 3 mois.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Association de mesures hygiéno-diététiques et la prise, pendant 3 mois, de médicaments de référence.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées**Données spécifiques :**

- Une méta-analyse portant sur 730 patients, suivis de 1 à 24 mois, évaluant l'efficacité de l'électrostimulation gastrique sur les symptômes de la gastroparésie et de type gastroparésie ;
- Une étude contrôlée, randomisée, en double-aveugle, en cross-over, portant sur 172 patients atteints de vomissements réfractaires, associés ou non à une gastroparésie, évaluant l'efficacité de l'électrostimulation gastrique, suivis 9 mois ;
- La phase d'extension de l'étude contrôlée randomisée, prospective, multicentrique, en ouvert, portant sur 142 patients, évaluant l'efficacité, la sécurité et le coût-efficacité du système ENTERRA, suivis jusqu'à 24 mois ;

- Une étude monocentrique, non randomisée, simple bras, en ouvert, portant sur 138 patients et évaluant l'efficacité de l'électrostimulation gastrique sur les symptômes réfractaires de la gastroparésie, suivis en moyenne 17 mois ;
- Deux études avec recueil rétrospectif des données, monocentriques, non randomisées, simple bras, portant sur 28 et 37 patients, suivis pour une durée moyenne de 38,7 mois à 10,5 ans, évaluant l'efficacité et la sécurité à long terme de la stimulation gastrique chez les patients atteints de gastroparésie réfractaire ;
- Résultats intermédiaires d'un registre de surveillance prospective, multicentrique, évaluant l'efficacité et la sécurité du système ENTERRA II au long cours.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

- **Spécifications techniques**
- **Modalités de prescription et d'utilisation**

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

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable ENTERRA II est non IRM compatible.

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

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique mise en place sur l'ensemble de la population traitée en conditions réelles d'utilisation, dont l'objectif clinique principal permettra de confirmer l'efficacité sur le long terme du neurostimulateur gastrique implantable ENTERRA II chez des patients atteints de gastroparésie avérée. Les résultats devront documenter l'intérêt du traitement sur :

- L'amélioration des symptômes associés à la gastroparésie, en particulier de la fréquence des nausées et vomissements ;
- La qualité de vie des patients via une échelle spécifique de la pathologie ;

Cette étude devra également permettre de documenter la correction ou la stabilisation de l'état nutritionnel des patients, l'amélioration de l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques, la consommation de traitements médicamenteux et les éventuels gestes endoscopiques et/ou chirurgicaux réalisés avant et après implantation du dispositif ENTERRA II, ainsi que le taux de réinterventions (ablation, changement du stimulateur et/ou des sondes).

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge du neurostimulateur gastrique ENTERRA II.

Population cible

Au total, la population cible est difficile à estimer notamment par manque de données dans la population de patients réfractaires aux traitements de 1ère et 2ème ligne, qui seraient éligibles à un traitement par le neurostimulateur gastrique ENTERRA II. Au vu des données disponibles, la Commission considère qu'elle peut être estimée au maximum à 700 patients.

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	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	7
4. Service attendu (SA)	13
4.1 Intérêt du produit	13
4.2 Intérêt de santé publique	29
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	31
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	31
5.1 Spécifications techniques minimales	31
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	32
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	33
6.1 Comparateur retenu	33
6.2 Niveau d'ASA	33
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	33
8. Durée d'inscription proposée	34
9. Population cible	34

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 – février 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Les références faisant l'objet de la demande sont reprises dans le tableau ci-dessous :

Modèles	Descriptif des produits	Références
ENTERRA II	Neurostimulateur gastrique	37800
ENTERRA kit de sonde	Kit de sonde de neurostimulateur gastrique	4351

1.3 Conditionnement

Unitaire.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Patients souffrant de gastroparésie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (1^{ère} ligne) et les traitements médicaux de référence (métoclopramide et/ou dompéridone) prescrits hors AMM (2^{ème} ligne) sont sans effet pendant 3 mois, l'indication d'électrostimulation gastrique ENTERRA comme traitement de 3^{ème} ligne. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Association de mesures hygiéno-diététiques et la prise, pendant 3 mois, de médicaments de référence (dompéridone et/ou métoclopramide et/ou érythromycine) dans un cadre hors AMM.

1.4.3 ASA revendiquée

ASA de niveau III (modéré).

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 III, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

Le système ENTERRA II est un neurostimulateur gastrique composé de plusieurs éléments :

- **Dispositifs implantables** : comprennent le **neurostimulateur implantable**, qui est la source d'alimentation, et la **sonde** qui délivre une stimulation au sein du tissu visé ;
- **Dispositif de support** : permet l'activation et le paramétrage du système implantable. Il s'agit du **programmateur clinicien** (petit ordinateur spécialisé) et de la **carte d'application** (logiciel).

Neurostimulateur implantable

Le neurostimulateur est composé d'un corps en alliage de titane et de vis de fixation en titane. Il comporte un logiciel protégeant contre une stimulation haute fréquence accidentelle, deux trous de suture pour permettre la fixation du neurostimulateur et un symbole d'identification radio-opaque.

Il est alimenté par une pile cellulaire hybride à l'oxyde de vanadium-argent (HCSVO). Les composants électroniques et la source d'alimentation sont hermétiquement scellés dans un blindage ovale en titane.

Il est implanté dans l'abdomen dans une poche sous-cutanée antérieure à la surface du muscle.

Les caractéristiques physiques du neurostimulateur sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Description	Valeurs
Type de connecteur	Quadripolaire, deux trous
Hauteur	55 mm (2,2 in)
Longueur	60 mm (2,4 in)
Largeur	11,4 mm (0,5 in)
Poids	45 g (1,6 oz)
Volume	28 cm ³
Surface	83,0 cm ³
Source d'alimentation	4,5 ampères-heures, plage de fonctionnement de 3,2 V à 2,2 V, cellule primaire HCSVO (cathode hybride argent-oxyde de vanadium)
Emetteur et récepteur : <ul style="list-style-type: none">- Fréquence de la porteuse- Niveau de sortie- Type	175 kHz < 30 dBμA/m Inductif

Avec des paramètres de stimulation standard, le neurostimulateur a une durée de vie prévue de 4 à 7 ans. Dans de rares situations, si les réglages des paramètres correspondent à une très forte consommation d'énergie, la durée de vie de la batterie peut être inférieure à 3 mois. Les valeurs initiales et de fonctionnement du neurostimulateur sont indiquées ci-dessous.

Paramètre programmable	Valeur initiale	Valeurs d'utilisation et incréments
Amplitude	0 V	0 à 10,5 V avec incrément de 0,1 V
Largeur d'impulsion	330 µs	60 à 450 µs (incrément de 30 µs)
Fréquence	14 Hz	2 à 130 Hz (incrément : 1 Hz de 2 à 10 Hz, 10 Hz de 10 à 130 Hz ; des valeurs spécifiques 14, 28 et 55 Hz sont également disponibles)
Cycles	Marche : 0,1 s ; Arrêt : 5 s	0,1 à 10 s (incrément : 0,1 s de 0,1 à 1 s ; 1 s de 1 à 10 s)

Le dispositif ENTERRA II (modèle 37800) est une évolution du dispositif ENTERRA (modèle 3116). Les différences entre les modèles sont les suivantes :

	ENTERRA II (modèle 37800)	ENTERRA (modèle 3116)
Epaisseur	11,4mm	10mm
Poids	45g	42g
Volume	28cm ³	25cm ³
Source d'alimentation	4,5 ampère/h, plage de fonctionnement de 3,2 à 2,2V. Pile principale HCSVO	3,275 ampère/h, plage de fonctionnement de 3,0 à 2,7V. Pile principal 3,7V, lithium-thionylchloride

Sonde

La sonde est intramusculaire unipolaire, avec une électrode fixe. Elle comporte une suture monofilament non résorbable se terminant par une aiguille d'insertion et une ancre en forme de trompette pré-attachée. La sonde est livrée avec un connecteur de sonde standard à profil bas dans une configuration unipolaire. Le système d'électrodes doit être fixé à l'aide d'une clé dynamométrique fournie avec le neurostimulateur.

Les caractéristiques de la sonde sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Description	Valeurs
Connecteur	Profil bas de 3,2 mm
Résistance du conducteur	2,2 Ω par cm
Longueur	35 cm
Diamètre du corps de la sonde	1,0 mm
Surface sonde	18,7 cm ²
Surface disque de fixation	3,7 cm ²
Extrémité distale de la sonde	
– Nombre d'électrodes	1
– Forme de l'électrode	Cylindrique
– Longueur de l'électrode	10 mm
– Diamètre de la pointe de l'électrode	0,9 mm
– Diamètre de la bobine de l'électrode	0,6 mm
– Monofilament propylène bleu	8,9 mm
– Longueur de l'aiguille d'insertion	32 mm

Extrémité proximale de la sonde

Deux dérivations sont positionnées à 1,0 cm l'une de l'autre et parallèles l'une à l'autre dans la paroi de l'estomac, à la limite du corps antral.

La sonde a une durée de vie prévue de cinq ans.

Dispositifs de support

Le programmeur clinicien est un appareil externe à usage multiple, qui permet de programmer les neurostimulateurs gastriques ENTERRA II. Il s'agit d'un petit ordinateur portable disposant d'un écran tactile pour la saisie des données, d'une tête de télémétrie pour la programmation de l'appareil et d'un port infrarouge pour la communication avec les imprimantes compatibles. Une carte d'application thérapeutique contenant un logiciel utilisé pour programmer le neurostimulateur et se branchant sur le programmeur clinicien est fournie séparément. Le neurostimulateur fournit, par télémétrie, des informations sur les paramètres en vigueur lorsqu'il est utilisé conjointement avec le programmeur médecin.

Chaque programmeur mit à la disposition d'un médecin peut communiquer avec tout stimulateur implanté.

Le programmeur clinicien et la carte d'application ont une durée de vie prévue de cinq ans.

3.3 Fonctions assurées

Le neurostimulateur gastrique ENTERRA II est un dispositif programmable, générant des impulsions électriques de haute fréquence et basse énergie, se propageant jusqu'au muscle gastrique via des électrodes. Il est destiné à la prise en charge des patients atteints de gastroparésie après échec des mesures hygiéno-diététiques et traitements médicamenteux.

La courte durée de l'impulsion (< 1ms) ne modifie ni la motricité gastrique ni le rythme électrique gastrique.

3.4 Actes associés

Aucun acte permettant l'utilisation de ce dispositif n'est inscrit à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

Une évaluation conjointe des actes et du dispositif médical a été réalisée. Les actes inhérents à l'utilisation du neurostimulateur gastrique ENTERRA II sont décrits dans les tableaux suivants :

Libellés des actes d'implantation proposés	– Implantation sous-cutanée d'un stimulateur gastrique avec pose de sondes pariétales gastriques pour gastroparésie, par coelioscopie
Description de l'acte	<p>L'implantation du neurostimulateur gastrique ENTERRA II se réalise :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sous anesthésie générale dans un bloc opératoire ; – Par chirurgie coelioscopique ; <p>Opérateurs : médecins implanteurs connaissant et maîtrisant les techniques chirurgicales et/ou d'implantation relatives au système ENTERRA II, les caractéristiques opérationnelles et fonctionnelles du système ENTERRA II, le suivi des patients ainsi que l'ajustement des paramètres de stimulation, et anesthésiste.</p> <p>Procédure standardisée de l'intervention :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vérification du fonctionnement du neurostimulateur, avant d'ouvrir l'emballage, en utilisant le programmeur clinicien pour interroger le neurostimulateur et consulter la durée de vie de la batterie ; 2. Création d'un pneumopéritoine à 12mmHg, puis introduction de trois trocarts opérateurs ;

	<ol style="list-style-type: none"> 3. Placement des électrodes par laparotomie de l'abdomen en zone épigastrique. Les électrodes sont placées à 1,0 cm l'une de l'autre et parallèles l'une à l'autre dans la paroi de l'estomac à la limite du corps antral (6 à 8 cm du pylore) ; 4. Une endoscopie gastrique per-opératoire peut être effectuée pour vérifier que les électrodes n'ont pas été placées de façon transmurale. Dans le cas contraire, les électrodes doivent être retirées et repositionnées ; 5. Branchement des électrodes au neurostimulateur pour un premier contrôle des valeurs d'impédance par le programmeur, par rapprochement au neurostimulateur. Les valeurs doivent être entre 200 et 800 Ω. Dans le cas contraire, repositionner l'électrode ; il peut être nécessaire de desserrer les écrous du neurostimulateur pour retirer les connecteurs et les nettoyer ; 6. Lorsque les mesures sont dans la plage 200 à 800 Ω, fixation des électrodes dans la paroi gastrique avec disques en prolène percés de trous de suture ; 7. Création d'une poche sous-cutanée pour le placement du neurostimulateur gastrique, profonde d'1,5 à 2cm, par dissection jusqu'à la surface antérieure du muscle abdominal ; 8. Connexion des sondes au neurostimulateur : insertion des broches de connexion des fils dans les réceptacles du neurostimulateur, puis fixation à l'aide d'une clé dynamométrique ; 9. Placement du neurostimulateur, à une distance minimale de 3 à 4 cm des structures osseuses, à distance des zones de pression et à 20 cm au moins de tout autre stimulateur. 10. Le neurostimulateur doit être placé à une profondeur inférieure ou égale à 4 cm de la surface de la peau ; 11. Vérification de l'intégrité du système, à l'aide du programmeur, afin de s'assurer de l'état de la batterie et de la conformité des impédances mesurées aux valeurs normales attendues ; 12. Achèvement de l'implantation, par fixation du neurostimulateur aux tissus par les trous de suture ; 13. A la fin de l'acte d'implantation ou de remplacement, un contrôle du bon fonctionnement est effectué par l'opérateur avec son programmeur.
Description du plateau technique	Les actes d'implantation, de remplacement et d'explantation doivent être effectués dans un bloc opératoire disposant des équipements et des moyens humains standards pour une chirurgie digestive par abord coelioscopique.
Post opératoire immédiat	Après leur réveil, les patients sont transférés en unité ambulatoire (cas le plus fréquent, sortie à J0), ou dans l'unité d'hospitalisation (si pose de jéjunostomie ou état dégradé). La surveillance post-opératoire est identique à celle effectuée pour tous les patients opérés.
Modalité de suivi des patients	<p>L'activation et le paramétrage de l'électrostimulation sont effectués pendant le séjour à l'hôpital, en fonction de l'état clinique du patient.</p> <p>Dans les 48h suivant l'intervention, une radiographie de l'abdomen est effectuée pour vérifier le bon positionnement des éléments du système.</p> <p>Le suivi de l'électrostimulation est effectué par un médecin (gastro-entérologue ou physiologiste digestif).</p> <p>Le patient est revu en consultation 3 mois après sa sortie, puis selon un rythme dicté par son état de santé.</p> <p>Des actes infirmiers sont nécessaires pour le retrait des points de suture, 8 jours après l'intervention. En cas de pose de sonde de jéjunostomie, des soins infirmiers quotidiens à domicile sont nécessaires. Le retrait de cette sonde est effectué lors d'une consultation avec le chirurgien.</p>
Durée de l'intervention	Durée moyenne opératoire pour l'implantation : 1h30 à 2h
Contre-indications	<p>Les contre-indications figurant au marquage CE sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients non-candidats à des interventions chirurgicales et/ou à l'anesthésie ; – Après la pose du système ENTERRA II, les contre-indications sont les suivantes : – Diathermie à ondes courtes, à micro-ondes ou à ultrasons thérapeutiques – Réalisation d'IRM
Niveau de formation nécessaire	L'implantation du neurostimulateur gastrique ENTERRA II est réservée aux médecins/chirurgiens ayant de l'expérience des techniques chirurgicales et/ou d'implantation du système ENTERRA II, des caractéristiques opérationnelles et fonctionnelles du système ENTERRA II

et une expérience de la prise en charge continue des patients par l'ajustement des paramètres de stimulation.

Aucun seuil minimal de gestes par an n'est requis.

Pour la formation, le fabricant met à disposition des chirurgiens des manuels d'information et des vidéos didactiques pour informer sur les gestes à accomplir. Pour la réalisation des premières interventions, il est recommandé aux chirurgiens de solliciter des confrères expérimentés.

Libellés des actes d'implantation proposés	<ul style="list-style-type: none">– Implantation sous cutanée d'un stimulateur gastrique avec pose de sondes pariétales gastriques pour gastroparésie, par laparotomie
Description de l'acte	<p>L'implantation du neurostimulateur gastrique ENTERRA II se réalise :</p> <ul style="list-style-type: none">– Sous anesthésie générale dans un bloc opératoire ;– Par laparotomie. <p>Opérateurs : médecins planteurs connaissant et maîtrisant les techniques chirurgicales et/ou d'implantation relatives au système ENTERRA II, les caractéristiques opérationnelles et fonctionnelles du système ENTERRA II, le suivi des patients ainsi que l'ajustement des paramètres de stimulation, et anesthésiste.</p> <p>Procédure standardisée de l'intervention :</p> <ol style="list-style-type: none">14. Vérification du fonctionnement du neurostimulateur, avant d'ouvrir l'emballage, en utilisant le programmeur clinicien pour interroger le neurostimulateur et consulter la durée de vie de la batterie ;15. En décubitus dorsal, réalisation d'une courte laparotomie médiane sus ombilicale ;16. Placement des électrodes par laparotomie de l'abdomen en zone épigastrique. Les électrodes sont placées à 1,0 cm l'une de l'autre et parallèles l'une à l'autre dans la paroi de l'estomac à la limite du corps antral (6 à 8 cm du pylore) ;17. Une endoscopie gastrique per-opératoire peut être effectuée pour vérifier que les électrodes n'ont pas été placées de façon transmurale. Dans le cas contraire, les électrodes doivent être retirées et repositionnées ;18. Branchement des électrodes au neurostimulateur pour un premier contrôle des valeurs d'impédance par le programmeur, par rapprochement au neurostimulateur. Les valeurs doivent être entre 200 et 800 Ω. Dans le cas contraire, repositionner l'électrode ; il peut être nécessaire de desserrer les écrous du neurostimulateur pour retirer les connecteurs et les nettoyer ;19. Lorsque les mesures sont dans la plage 200 à 800 Ω, fixation des électrodes dans la paroi gastrique avec disques en prolène percés de trous de suture ;20. Création d'une poche sous-cutanée pour le placement du neurostimulateur gastrique, profonde d'1,5 à 2cm, par dissection jusqu'à la surface antérieure du muscle abdominal ;21. Connexion des sondes au neurostimulateur : insertion des broches de connexion des fils dans les réceptacles du neurostimulateur, puis fixation à l'aide d'une clé dynamométrique ;22. Placement du neurostimulateur, à une distance minimale de 3 à 4 cm des structures osseuses, à distance des zones de pression et à 20 cm au moins de tout autre stimulateur.23. Le neurostimulateur doit être placé à une profondeur inférieure ou égale à 4 cm de la surface de la peau ;24. Vérification de l'intégrité du système, à l'aide du programmeur, afin de s'assurer de l'état de la batterie et de la conformité des impédances mesurées aux valeurs normales attendues ;25. Achèvement de l'implantation, par fixation du neurostimulateur aux tissus par les trous de suture ;26. A la fin de l'acte d'implantation ou de remplacement, un contrôle du bon fonctionnement est effectué par l'opérateur avec son programmeur.
Description du plateau technique	Les actes d'implantation doivent être effectués dans un bloc opératoire disposant des équipements et des moyens humains standards pour une chirurgie digestive par abord laparotomique.
Post opératoire immédiat	Après leur réveil, les patients sont transférés en unité ambulatoire (cas le plus fréquent, sortie à J0), ou dans l'unité d'hospitalisation (si pose de jéjunostomie ou état dégradé). La surveillance post-opératoire est identique à celle effectuée pour tous les patients opérés.

Modalité de suivi des patients	<p>L'activation et le paramétrage de l'électrostimulation sont effectués pendant le séjour à l'hôpital, en fonction de l'état clinique du patient.</p> <p>Dans les 48h suivant l'intervention, une radiographie de l'abdomen est effectuée pour vérifier le bon positionnement des éléments du système.</p> <p>Le suivi de l'électrostimulation est effectué par un médecin (gastro-entérologue ou physiologiste digestif).</p> <p>Le patient est revu en consultation 3 mois après sa sortie, puis selon un rythme dicté par son état de santé.</p> <p>Des actes infirmiers sont nécessaires pour le retrait des points de suture, 8 jours après l'intervention. En cas de pose de sonde de jéjunostomie, des soins infirmiers quotidiens à domicile sont nécessaires. Le retrait de cette sonde est effectué lors d'une consultation avec le chirurgien.</p>
Durée de l'intervention	Durée moyenne opératoire pour l'implantation : 1h30 à 2h
Contre-indications	<p>Les contre-indications figurant au marquage CE sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients non-candidats à des interventions chirurgicales et/ou à l'anesthésie ; – Après la pose du système ENTERRA II, les contre-indications sont les suivantes : – Diathermie à ondes courtes, à micro-ondes ou à ultrasons thérapeutiques – Réalisation d'IRM
Niveau de formation nécessaire	<p>L'implantation du neurostimulateur gastrique ENTERRA II est réservée aux médecins/chirurgiens ayant de l'expérience des techniques chirurgicales et/ou d'implantation du système ENTERRA II, des caractéristiques opérationnelles et fonctionnelles du système ENTERRA II et une expérience de la prise en charge continue des patients par l'ajustement des paramètres de stimulation.</p> <p>Aucun seuil minimal de gestes par an n'est requis.</p> <p>Pour la formation, le fabricant met à disposition des chirurgiens des manuels d'information et des vidéos didactiques pour informer sur les gestes à accomplir. Pour la réalisation des premières interventions, il est recommandé aux chirurgiens de solliciter des confrères expérimentés.</p>
Libellé de l'acte de remplacement ou révision proposé	– Changement d'un stimulateur gastrique sous-cutané
Description de l'acte	<p>Le changement du neurostimulateur gastrique ENTERRA II se réalise :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sous anesthésie générale dans un bloc opératoire ; <p>Opérateurs : médecins implanteurs connaissant et maîtrisant les techniques chirurgicales et/ou d'implantation relatives au système ENTERRA II, les caractéristiques opérationnelles et fonctionnelles du système ENTERRA II, le suivi des patients ainsi que l'ajustement des paramètres de stimulation, et anesthésiste.</p> <p>Procédure standardisée de l'intervention :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En décubitus dorsal, une courte incision est réalisée en regard de la logette du stimulateur ; – Les électrodes sont extériorisées et débranchées de l'ancien stimulateur puis raccordées sur le nouveau stimulateur ; – A la fin de l'acte de remplacement, un contrôle du bon fonctionnement est effectué par l'opérateur avec son programmeur : le programmeur est rapproché de l'électro-stimulateur, les valeurs mesurées doivent se situer entre 200 et 800 Ω. Dans le cas contraire, il peut être nécessaire de changer les électrodes.
Description du plateau technique	Les actes de remplacement doivent être effectués dans un bloc opératoire disposant des équipements et des moyens humains standards pour une chirurgie digestive, ainsi que le programmeur ENTERRA et la clé dynamométrique.
Post opératoire immédiat	Après leur réveil, les patients sont transférés en unité ambulatoire (cas le plus fréquent, sortie à J0), ou dans l'unité d'hospitalisation (si pose de jéjunostomie ou état dégradé). La surveillance post-opératoire est identique à celle effectuée pour tous les patients opérés.
Modalité de suivi des patients	<p>L'activation et le paramétrage de l'électrostimulation sont effectués pendant le séjour à l'hôpital, en fonction de l'état clinique du patient.</p> <p>Dans les 48h suivant l'intervention, une radiographie de l'abdomen est effectuée pour vérifier le bon positionnement des éléments du système.</p>

	<p>Le suivi de l'électrostimulation est effectué par un médecin (gastro-entérologue ou physiologiste digestif).</p> <p>Le patient est revu en consultation 3 mois après sa sortie, puis selon un rythme dicté par son état de santé.</p> <p>Des actes infirmiers sont nécessaires pour le retrait des points de suture, 8 jours après l'intervention. En cas de pose de sonde de jéjunostomie, des soins infirmiers quotidiens à domicile sont nécessaires. Le retrait de cette sonde est effectué lors d'une consultation avec le chirurgien.</p>
Durée de l'intervention	Durée moyenne opératoire pour le remplacement : 1 h
Contre-indications	<p>Les contre-indications figurant au marquage CE sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients non-candidats à des interventions chirurgicales et/ou à l'anesthésie ; – Après la pose du système ENTERRA II, les contre-indications sont les suivantes : – Diathermie à ondes courtes, à micro-ondes ou à ultrasons thérapeutiques – Réalisation d'IRM
Niveau de formation nécessaire	<p>Le remplacement du neurostimulateur gastrique ENTERRA II est réservée aux médecins/chirurgiens ayant de l'expérience des techniques chirurgicales et/ou d'implantation du système ENTERRA II, des caractéristiques opérationnelles et fonctionnelles du système ENTERRA II et une expérience de la prise en charge continue des patients par l'ajustement des paramètres de stimulation.</p> <p>Aucun seuil minimal de gestes par an n'est requis.</p> <p>Pour la formation, le fabricant met à disposition des chirurgiens des manuels d'information et des vidéos didactiques pour informer sur les gestes à accomplir. Pour la réalisation des premières interventions, il est recommandé aux chirurgiens de solliciter des confrères expérimentés.</p>

Libellés des actes d'ablation proposés	<ul style="list-style-type: none"> – Ablation d'une sonde de stimulation pariétale gastrique pour gastroparésie, par coelioscopie <p><i>Avec ou sans : ablation du stimulateur sous cutané</i></p>
Description de l'acte	<p>L'ablation du neurostimulateur gastrique ENTERRA II se réalise :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sous anesthésie générale dans un bloc opératoire ; – Par chirurgie coelioscopique ; <p>Opérateurs : médecins implantateurs connaissant et maîtrisant les techniques chirurgicales et/ou d'implantation relatives au système ENTERRA II, les caractéristiques opérationnelles et fonctionnelles du système ENTERRA II, le suivi des patients ainsi que l'ajustement des paramètres de stimulation, et anesthésiste.</p> <p>Procédure standardisée de l'intervention :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En décubitus dorsal, création d'un pneumopéritoine à 12mmHg ; – Introduction de 3 trocarts opérateurs ; – Dissection des électrodes jusqu'à l'estomac pour les libérer ; en cas de migration intragastrique, l'opérateur peut être amené à suturer l'estomac ; – Les électrodes sont coupées, la partie distale est retirée ; – Abord de la loge sous-cutanée pour libérer le neurostimulateur et récupérer la partie proximale des électrodes ; – Vérification de l'hémostase ; – Fermeture aponévrotique et cutanée. <p>Situation d'urgence :</p> <p>L'acte d'ablation peut être réalisé en urgence, en cas d'infection du dispositif, d'hématome, d'hémorragie, d'événtration, d'occlusion (enroulement des sondes autour de l'intestin grêle) ou de douleurs pariétales post-implantation</p>
Description du plateau technique	Les actes d'ablation doivent être effectués dans un bloc opératoire disposant des équipements et des moyens humains standards pour une chirurgie digestive par abord laparotomique ou coelioscopique.
Post opératoire immédiat	Après leur réveil, les patients sont transférés en unité ambulatoire (cas le plus fréquent, sortie à J0), ou dans l'unité d'hospitalisation (si pose de jéjunostomie ou état dégradé). La surveillance post-opératoire est identique à celle effectuée pour tous les patients opérés.
Modalité de suivi des patients	Une radiographie abdominale de contrôle est recommandée dans les 48h suivant l'intervention chirurgicale.

	Des actes infirmiers sont nécessaires pour le retrait des points de suture, 8 jours après l'intervention. Le patient est revu en consultation de chirurgie 3 mois après sa sortie.
Durée de l'intervention	Durée moyenne opératoire pour l'ablation : 1h
Contre-indications	Les contre-indications figurant au marquage CE sont les suivantes : – Patients non-candidats à des interventions chirurgicales et/ou à l'anesthésie ;
Niveau de formation nécessaire	L'ablation du neurostimulateur gastrique ENTERRA II est réservée aux médecins/chirurgiens ayant de l'expérience des techniques chirurgicales et/ou d'implantation du système ENTERRA II, des caractéristiques opérationnelles et fonctionnelles du système ENTERRA II et une expérience de la prise en charge continue des patients par l'ajustement des paramètres de stimulation. Aucun seuil minimal de gestes par an n'est requis. Pour la formation, le fabricant met à disposition des chirurgiens des manuels d'information et des vidéos didactiques pour informer sur les gestes à accomplir. Pour la réalisation des premières interventions, il est recommandé aux chirurgiens de solliciter des confrères expérimentés.

Libellés des actes d'ablation proposés	– Ablation d'une sonde de stimulation pariétale gastrique pour gastroparésie, par laparotomie <i>Avec ou sans : ablation du stimulateur sous cutané</i>
Description de l'acte	L'ablation du neurostimulateur gastrique ENTERRA II se réalise : – Sous anesthésie générale dans un bloc opératoire ; – Par laparotomie Opérateurs : médecins planteurs connaissant et maîtrisant les techniques chirurgicales et/ou d'implantation relatives au système ENTERRA II, les caractéristiques opérationnelles et fonctionnelles du système ENTERRA II, le suivi des patients ainsi que l'ajustement des paramètres de stimulation, et anesthésiste. Procédure standardisée de l'intervention : – En décubitus dorsal, reprise de laparotomie médiane ; – Dissection des électrodes jusqu'à l'estomac ; en cas de migration intra-gastrique, l'opérateur peut être amené à suturer l'estomac ; – Les électrodes sont coupées, la partie distale est retirée ; – Abord de la loge sous-cutanée pour libérer le neurostimulateur et récupérer la partie proximale des électrodes ; – Vérification de l'hémostase ; – Fermeture aponévrotique et cutanée. – – Situation d'urgence : – L'acte d'ablation peut être réalisé en urgence, en cas d'infection du dispositif, d'hématome, d'hémorragie, d'événement, d'occlusion (enroulement des sondes autour de l'intestin grêle) ou de douleurs pariétales post-implantation
Description du plateau technique	Les actes d'ablation doivent être effectués dans un bloc opératoire disposant des équipements et des moyens humains standards pour une chirurgie digestive par abord laparotomique ou coelioscopique.
Post opératoire immédiat	Après leur réveil, les patients sont transférés en unité ambulatoire (cas le plus fréquent, sortie à J0), ou dans l'unité d'hospitalisation (si pose de jéjunostomie ou état dégradé). La surveillance post-opératoire est identique à celle effectuée pour tous les patients opérés.
Modalité de suivi des patients	Une radiographie abdominale de contrôle est recommandée dans les 48h suivant l'intervention chirurgicale. Des actes infirmiers sont nécessaires pour le retrait des points de suture, 8 jours après l'intervention. Le patient est revu en consultation de chirurgie 3 mois après sa sortie.
Durée de l'intervention	Durée moyenne opératoire pour l'ablation : 1h
Contre-indications	Les contre-indications figurant au marquage CE sont les suivantes : – Patients non-candidats à des interventions chirurgicales et/ou à l'anesthésie ;

Niveau de formation nécessaire	<p>L'ablation du neurostimulateur gastrique ENTERRA II est réservée aux médecins/chirurgiens ayant de l'expérience des techniques chirurgicales et/ou d'implantation du système ENTERRA II, des caractéristiques opérationnelles et fonctionnelles du système ENTERRA II et une expérience de la prise en charge continue des patients par l'ajustement des paramètres de stimulation.</p> <p>Aucun seuil minimal de gestes par an n'est requis.</p> <p>Pour la formation, le fabricant met à disposition des chirurgiens des manuels d'information et des vidéos didactiques pour informer sur les gestes à accomplir. Pour la réalisation des premières interventions, il est recommandé aux chirurgiens de solliciter des confrères expérimentés.</p>
Libellés des actes d'ablation proposés	<ul style="list-style-type: none"> – Réglage initial ou reprogrammation d'un stimulateur gastrique sous-cutané
Description de l'acte	<p>Opérateurs : L'activation et son paramétrage initial sont effectués pendant le séjour à l'hôpital par le gastro-entérologue, le chirurgien ou le diabétologue en charge du patient.</p> <p>Procédure standardisée de l'intervention :</p> <p>Le paramétrage de l'électro-stimulateur dans le cadre du suivi ambulatoire du malade implanté est réalisé à la suite d'une consultation par le gastro-entérologue ou le diabétologue en charge du patient.</p> <p>La programmation est réalisée à l'aide du programmeur qui communique avec l'électro-stimulateur par télémetrie par voie transcutanée.</p> <p>Le paramétrage est réalisé en direct par l'opérateur, à l'aide du programmeur, afin de faire varier l'intensité de la stimulation, la durée des impulsions électriques et leurs fréquences.</p>
Description du plateau technique	L'acte ne nécessite aucun plateau technique.
Post opératoire immédiat	L'acte ne nécessite post-opératoire.
Modalité de suivi des patients	L'acte de reprogrammation est réalisé tous les 3 mois la première année suivant l'implantation, puis au moins 1 fois par an pour vérification des batteries.
Contre-indications	– Sans objet
Niveau de formation nécessaire	<p>La programmation du neurostimulateur gastrique ENTERRA II est réservée aux médecins/chirurgiens ayant de l'expérience des techniques chirurgicales et/ou d'implantation du système ENTERRA II, des caractéristiques opérationnelles et fonctionnelles du système ENTERRA II et une expérience de la prise en charge continue des patients par l'ajustement des paramètres de stimulation.</p> <p>Aucun seuil minimal de gestes par an n'est requis.</p> <p>Pour la formation, le fabricant met à disposition des chirurgiens des manuels d'information et des vidéos didactiques pour informer sur les gestes à accomplir. Pour la réalisation des premières interventions, il est recommandé aux chirurgiens de solliciter des confrères expérimentés.</p>

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 spécifiques

Les études ont été réalisées sur le neurostimulateur gastrique ENTERRA. Cependant, compte tenu des similitudes entre les deux systèmes, les données sont extrapolables au système ENTERRA II.

La demande repose sur 13 études spécifiques, dont 6 n'ont pas été retenues :

- L'étude de Timratana et al. (2013)¹, compte tenu de sa faible qualité méthodologique (monocentrique, recueil rétrospectif des données, non randomisée, critères de jugement non définis) et en regard des autres études disponibles ;
- L'étude de Zoll et al. (2019)², compte tenu de sa faible qualité méthodologique (monocentrique, non randomisée, existence d'un biais de sélection lors de la recommandation du traitement, absence de hiérarchisation des critères de jugement, différence dans la sévérité des symptômes entre les groupes de traitement à l'inclusion) ;
- L'étude de Gourcerol et al. (2022)³, compte tenu de sa faible qualité méthodologique (étude observationnelle, avec recueil rétrospectif des données, non randomisée, en ouvert, cohortes de patients issues d'études antérieures, sévérités de la pathologie différentes à l'inclusion, critère de jugement principal basé sur un score dérivé, non validé) ;
- L'étude de Shen et al. (2020)⁴, compte tenu de sa faible qualité méthodologique (recueil rétrospectif des données, monocentrique, non randomisée, faible nombre de patients inclus), et en regard des autres études disponibles.
- L'étude de Fonseca Mora et al. (2021)⁵, compte tenu du fait qu'il s'agit d'une revue systématique de la littérature, descriptive, sans analyse statistique ni évaluation de la comparabilité des études ;
- L'étude d'Elmasry et al. (2021)⁶, compte tenu de l'objectif de l'étude qui était de déterminer des facteurs prédictifs d'une réponse à long terme à la stimulation gastrique dans la gastroparésie.

Les 7 études suivantes ont été retenues :

- L'étude de Saleem et al. (2022)⁷, revue systématique de la littérature associée à une méta-analyse, portant sur 730 patients, évaluant l'efficacité de l'électrostimulation gastrique sur les symptômes de la gastroparésie et de type gastroparésie ;
- L'étude de Ducrotte et al. (2020)⁸, prospective, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en cross-over, portant sur 172 patients atteints de vomissements réfractaires, associés ou non à une gastroparésie, évaluant l'efficacité de l'électrostimulation gastrique ;
- L'étude de Gourcerol et al. (2022)⁹, extension de l'étude de Ducrotte et al.⁸, prospective, multicentrique, en ouvert, portant sur 142 patients, évaluant l'efficacité, la sécurité et le coût-efficacité du système ENTERRA ;

¹ Timratana P, El-Hayek K, Shimizu H, Kroh M, Chand B. Laparoscopic gastric electrical stimulation for medically refractory diabetic and idiopathic gastroparesis. *J Gastrointest Surg* ; 2013 : 461-470.

² Zoll B, Jehangir A, Edwards M, Petrov R, Hughes W, Malik Z et al. Surgical treatment for refractory gastroparesis : Stimulator, pyloric surgery or both ? *Journal of gastrointestinal surgery*. 2019 ;

³ Gourcerol G, Gonzalez JM, Bonaz B, Fontaine S, Zerbib F, Mion F et al. Gastric electrical stimulation versus per-oral pyloromyotomy for the treatment of nausea and vomiting associated with gastroparesis : An observational study of two cohorts. *Neurogastroenterology & motility* ;2023

⁴ Shen S, Luo H, Vachaparambil C, Mekaroonkamol P, Abdelfatah M, Xu G et al. Gastric Peroral endoscopic pyloromyotomy versus gastric electrical stimulation in the treatment of refractory gastroparesis : a propensity score-matched analysis of long term outcomes. *Endoscopy* ; 2020 :349-358

⁵ Fonseca Mora M, Milla Matute C, Aleman R, Castillo M, Giambartolomei G, Schneider A et al. Medical and surgical management of gastroparesis : a systematic review. *Surgery for Obesity and related diseases*. 2021 : 799-814.

⁶ Elmasry M, Hassan H, Mathur P, Stocker A, Atassi H, Saleem S et al. Baseline predictive factors for foregut and hindgut response to long-term gastric electrical stimulation using augmented energy. *Neurogastroenterology & motility* ; 2022.

⁷ Saleem S, Aziz M, Khan AA, Williams MJ, Mathur P, Tansel A et al. Gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis or gastroparesis-like symptoms : A systemic review and meta-analysis. *Neuromodulation Journal* ; 2022 : 1-8

⁸ Ducrotté P, Coffin B, Bonaz B, Fontaine S, Bruley Des Varannes S, Zerbib F et al. Gastric Electrical Stimulation reduces refractory vomiting in a randomized crossover trial. *Gastroenterology*. 2020 :506-514

⁹ Gourcerol G, Coffin B, Bonaz B, Hanaire H, Bruley Des Varannes, Zerbib F et al. Impact of Gastric Electrical Stimulation on Economic burden of refractory vomiting : A French nationwide multicentre study. *Clinical Gastroenterology and hepatology*. 2022 :1857-1866

- L'étude de Heckert et al. (2015)¹⁰, prospective, monocentrique, non randomisée, simple bras, en ouvert, portant sur 138 patients et évaluant l'efficacité de l'électrostimulation gastrique sur les symptômes réfractaires de la gastroparésie ;
- L'étude de Hedjouje et al. (2020)¹¹, avec recueil rétrospectif des données, monocentrique, non randomisée, simple bras, portant sur 50 patients et évaluant l'efficacité et la sécurité à long terme de la stimulation gastrique chez les patients atteints de gastroparésie réfractaire ;
- L'étude de Shada et al. (2018)¹² avec recueil rétrospectif des données, non comparative, non randomisée, simple bras, portant sur 23 patients, et rapportant les résultats à long terme de la stimulation gastrique pour la prise en charge de la gastroparésie réfractaire ;
- Le registre « PSR »¹³ de surveillance prospective, multicentrique, évaluant l'efficacité et la sécurité du système ENTERRA II au long cours ; un rapport intermédiaire¹⁴ du registre a été fournie.

Etude de Saleem et al. (2022)⁷

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature associée à une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés évaluant l'efficacité de l'électrostimulation gastrique pour la prise en charge de la gastroparésie et des symptômes de type gastroparésie.

La méta-analyse a été menée selon la méthode PRISMA et plusieurs bases de données ont été consultées (PubMed, Scopus, Cochrane, Web of science Embase et Science Direct), sur la période allant de 2000 à 2021. Les études étaient inclus selon les critères suivants :

- Patients de plus de 18 ans ;
- Etudes comparant l'efficacité d'une stimulation électrique de haute fréquence pour la gastroparésie réfractaire ou des vomissements réfractaires par rapport à un groupe contrôle ;
- Etudes pour lesquelles des modèles d'études cas-témoins avec des essais contrôlés randomisés et des études de cohortes ont été utilisés pour obtenir des preuves de haute qualité ;
- Etude écrite en anglais ;
- Tous les résultats sont acceptables.

Les études étaient exclus selon les critères suivants :

- Etude non écrite en anglais, résumé de congrès, étude non publiée ou données in vitro.

L'extraction des données a été réalisée par deux auteurs, et un troisième intervenait en cas de divergence.

Les risques de biais et l'hétérogénéité des études ont été évalués selon la méthode Cochrane.

Les critères de jugement étaient les suivants :

- Le score total des symptômes (TSS) après 4 jours, 2 mois, 4 mois et 1 an ;
- La fréquence des vomissements par semaine (WVF) ;
- Le score total des symptômes avant et après traitement (pré et post TSS) ;

¹⁰ Heckert J, Sankineni A, Hughes W, Harbison S, Parkman H et al. Gastric Electric Stimulation for refractory gastroparesis : A prospective analysis of 151 patients at a single center. *Dig Dis Sci* ; 2016 : 168-175

¹¹ Hedjouje A, Huet E, Leroi AM, Desprez C, Melchior C, Gourcerol G. Efficacy of gastric electrical stimulation in intractable nausea and vomiting at 10 years : A retrospective analysis of prospectively collected data. *Neurogastroenterology & Motility*. 2020 ;32 :e13949

¹² Shada A, Nielsen A, Marowski S, Helm M, Funk L, Kastenmeier A et al. Wisconsin's Enterra therapy experience : A multi-institutional review of gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Surgery* ; 2018 : 760-765.

¹³ Protocole. Clinical Investigation Plan : Product Surveillance Registry (PSR) Platform Base ; Version 9, 13/08/2020.

¹⁴ Rapport d'évaluation Clinique. PSR 2023 GES CER Content ; version 3.0, 15/03/2023

- La gravité des nausées avant et après traitement (pré et post NSS) ;
- La gravité des vomissements avant et après traitement (pré et post VSS) ;
- Le nombre de vomissements hebdomadaires avant et après traitement (pré et post WVF) ;
- Le score de qualité de vie évalué par le questionnaire SF-36 ;
- La vidange gastrique après 2 et 4 heures.

Les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle à effet aléatoire, même lorsque l'hétérogénéité était faible.

Cette méta-analyse a inclus 9 études, portant sur 730 patients au total. La durée de suivi des études était comprise entre 1 et 24 mois ; le risque global de biais était modéré. Les caractéristiques des études étaient les suivantes :

	Design	Suivi
Abell et al. ¹⁵	Contrôlée (vs placebo), randomisée, en cross over, double aveugle (1 mois) puis en ouvert	1, 2, 6 et 12 mois
Luo et al. ¹⁶	Contrôlée (vs placebo), randomisée, simple aveugle	N/A
Cutts et al. ¹⁷	Contrôlée (vs traitement médicamenteux)	12, 24 et 36 mois
Frokjaer et al. ¹⁸	Contrôlée, randomisée, simple bras	1 mois
Abell et al. ¹⁹	Contrôlée (vs placebo), randomisée, double aveugle, en cross over	2 ans
Mc Callum et al. ²⁰	Contrôlée (vs placebo), randomisée, en cross over, double aveugle (3 mois) puis en ouvert	12 mois
Abell et al. ²¹	Contrôlée par appariement des propensions	48 semaines
Ducrotte et al. ²²	Contrôlée (vs placebo), randomisée, en cross over, double aveugle	4-5 mois
Mc Callum et al. ²³	Contrôlée (vs placebo), randomisée, en cross over, double aveugle (3 mois) puis en ouvert	12 mois

Différents modèles du neurostimulateur gastrique ENTERRA ont été évalués dans les études inclus, différents du modèle faisant l'objet de la demande ; les paramètres initiaux du neurostimulateur étaient identiques dans toutes les études.

Résultats

Les résultats ont été divisés selon le type d'étude, à savoir les études contrôlées randomisées en aveugle et les études en ouvert.

Etudes contrôlées randomisées en aveugle (7 études)

¹⁵ Abell T, McCallum R, Hocking M et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* ; 2003 ;125 : 421-428.

¹⁶ Luo J, Al-Juburi A, Rashed A et al. Gastric electric stimulation is associated with improvement in pancreatic exocrine function in humans. *Pancreas*. 2004 ; 29 :e41-44

¹⁷ Is gastric electrical stimulation superior to standard pharmacologic therapy in improving GI symptoms, health-care resources, and long-term healthcare benefits ? *Neurogastroenterology Motil*. 2005 ;17 :35-43

¹⁸ Frokjaer JB, Ejksjaer N, Rask P et al. Central neuronal mechanisms of gastric electrical stimulation in diabetic gastroparesis. *Scand J Gastroenterol*. 2008 ;43 :1066-1075

¹⁹ Abell TL, Johnson WD, Kedar A et al. A double-masked, randomized, placebo-controlled trial of temporary endoscopic mucosal gastric electrical stimulation for gastroparesis. *Gastrointest endosc*.2011 ;74 : 496-503

²⁰ McCallum RW, Snape W, Bordy F, Wo J, Parkman HP, Nowak T. Gastric electrical stimulation with enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study. *Clin gastroenterol Hepatol*. 2010 ; 8 : 947-e116

²¹ Effectiveness of gastric electrical stimulation in gastroparesis : results from a large prospectively collected database of national gastroparesis registries. *Neurogastroenterol motil*. 2019 ;31 :e13714

²² Ducrotte p, Coffin B, Bonaz B et al. Gastric electrical stimulation reduces refractory vomiting in randomized crossover trial. *Gastroenterology*. 2020 ;158 :506-514

²³ McCallum RW, Sarosiek I, Parkman HP et al/ Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms of idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol motil*. 2013 ;25 :815-e636.

Le tableau ci-dessous rapporte les résultats relatifs aux différences moyennes entre les symptômes évalués avec le neurostimulateur gastrique par rapport au placebo :

	Différence moyenne – IC _{95%}	p-value	I ²
TSS total	- 0,71 [-1,27 ; -0,16]	0,01	70%
– TSS à 4 jours	- 3,47 [-6,17 ; - 0,77]	0,01	47%
– TSS à 2 mois	- 0,72 [-1,88 ; 0,45]	0,23	83%
– TSS à 4 mois	- 0,33 [-0,52 ; -0,14]	0,0007	0%

Etudes en ouvert (3 études)

Le tableau ci-dessous rapporte les résultats relatifs aux différences moyennes des symptômes évalués avant et après traitement par électrostimulation gastrique :

	Différence moyenne – IC _{95%}	I ²
– Pré et post TSS à 12 mois	6,07 [4,50 ; 7,63]	35%
Pre et post NSS à 12 mois	1,14 [0,95 ; 1,34]	17%
Pré et post VSS à 12 mois	1,30 [1,18 ; 1,42]	0%
Pré et post WVF à 12 mois	15,59 [10,29 ; 20,9]	28%
Qualité de vie SF-36 :		
– Fonctionnement physique	-10,40 [-17,85 ; -2,94]	86%
– Santé mentale	-9,36 [-17,95 ; -0,77]	87%
Vidange gastrique pré et post traitement	18,15% [13,05 ; 23,35]	0%

Les résultats de cette méta-analyse doivent toutefois être interprétés avec précaution pour les raisons suivantes : les études n'incluaient pas uniquement des patients atteints de gastroparésie réfractaire, les scores utilisés dans les études et les durées de suivis étaient variés, les critères de jugement étaient multiples et non hiérarchisés. Concernant les études randomisées en double aveugle, le score TSS total à 12 mois n'est pas précisé, et les études incluses présentaient une hétérogénéité modérée à élevée. Enfin, la consommation de traitements concomitants, notamment anti-émétiques et/ou prokinétiques, pouvant avoir un effet sur l'efficacité du traitement, n'est pas précisé dans cette méta-analyse.

Etude Ducrotté et al. (2020)⁸

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (19 centres en France), randomisée, en double aveugle, en cross-over, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'électrostimulation gastrique et analyser l'étendue des changements dans le confort digestif des patients, le contrôle du diabète chez les patients diabétiques et l'amélioration de la qualité de vie, chez des patients atteints de vomissements réfractaires, associés ou non à une gastroparésie.

Les patients étaient inclus selon les critères suivants :

- Patients souffrants de vomissements et/ou nausées chroniques (durée > 12 mois) idiopathiques, associés à un diabète de type 1 ou 2, ou post-chirurgicaux ;
- Absence d'obstruction mécanique ou de cause neurologique ;
- Symptômes réfractaires aux traitements anti-émétiques et pro-kinétiques (dompéridone, métoclopramide, erythromycine).

Les patients de plus de 70 ans ou atteints d'un autre trouble de la motilité digestive étaient exclus de l'étude.

Cette étude comportait différentes phases :

Sélection des patients (4 mois)	Implantation du neurostimulateur gastrique	Randomisation des patients
<ul style="list-style-type: none"> - Vérification des critères d'inclusion/exclusion - Evaluation prospective des symptômes (examen clinique, endoscopie gastro-intestinale, mesure de la vidange gastrique) 	<ul style="list-style-type: none"> - Juste avant implantation, évaluation des patients (symptômes, statut nutritionnel, niveaux d'anxiété et de dépression avec l'<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>²⁴, qualité de vie) ; examen clinique des complications diabétiques chez les patients diabétiques ; - Neurostimulateur en mode OFF pendant 1 mois post-implantation 	Patients répartis dans 2 bras de traitements : <ul style="list-style-type: none"> - 4 mois avec un neurostimulateur actif, suivis de 4 mois avec un électrostimulateur inactif ; - 4 mois avec un neurostimulateur inactif, suivis de 4 mois avec un électrostimulateur actif

Le neurostimulateur gastrique évalué était le système ENTERRA. Le changement d'état du neurostimulateur était réalisé par un 3ème intervenant afin de maintenir le double aveugle.

Après implantation, des visites de suivi étaient réalisées à 1 mois, 5 mois et 9 mois. Au cours de ces visites, une évaluation des symptômes, du statut nutritionnel, de la qualité de vie, de l'anxiété/dépression (Score HADS²⁴) et une évaluation de la vidange gastrique par test respiratoire²⁷ étaient réalisées.

Les critères de jugement principaux, non hiérarchisés étaient :

- La diminution de la fréquence des épisodes de vomissement, évalués à l'aide d'une échelle non validée de 5 points, allant de 0 (plusieurs épisodes de vomissements par semaine) à 4 (absence de vomissement) ;
- L'amélioration de la qualité de vie, évaluée par le score GIQLI²⁵.

Les critères de jugement secondaires, non hiérarchisés étaient les suivants :

- Les symptômes digestifs ;
- Le statut nutritionnel ;
- La vidange gastrique ;
- Le contrôle du diabète.

L'analyse a été réalisée en intention de traiter. Les variables quantitatives ont été évaluées par test de Student ou de Wilcoxon ; les variables qualitatives ont été évaluées par test du chi-deux ou de Fisher. Le taille de l'échantillon calculée était de 150 patients au minimum.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le tableau suivant :

	Population totale (n=172)	Patients diabétiques (n=72)	Patients non diabétiques (n=100)
Age , moyenne ± SD	46±12	47±12 ans	44±13
Hommes/femmes , %	34,3/65,7	45,8/54,2	26/74
Durée des symptômes , moyenne ± SD	5,1±5,9	4,9±5,7	5,3±6,0
Score de vomissement , % :			
- 0	39,1	31,9	44,3
- 1	19,5	22,2	17,5
- 2	10,7	16,7	6,2
- 3 ou 4	30,8	29,2	31,9
Score GIQLI , moyenne ± SD	64,8±18,5	69,0±19,5	61,6±17,1

²⁴ Depression, Anxiety, and Stress Scale 21 : Mesure de l'état émotionnel avec 3 sous-échelles comportant chacune 7 items : dépression (DASS 21-D), anxiété (DASS 21-A) et stress (DASS 21-S).

²⁵ Score GIQLI : score digestif de qualité de vie comprenant 36 items portant sur les symptômes, le statut physique, les émotions, les problèmes sociaux et l'effet des traitements médicaux. Chaque question peut être notée de 0 (symptôme ou état permanent) à 4 (symptôme absent). Le score total est compris entre 0 et 144, un score élevé reflétant une meilleure qualité de vie.

Patients recevant un traitement pour les nausées/vomissements, %	96	95	95
IMC (kg/m ²), moyenne ± SD	22,7±5,5	24,7±5,3	21,2±5,1
Durée de la perte de poids en années, moyenne±SD	3,1±3,8	2,9±3,8	3,2±3,7
Perte de poids depuis le début des symptômes en kg, moyenne±SD	12,0±10,0	12,1±10,6	12,0±9,7
Score HADS ²⁴ , moyenne ± SD	16,5±8,0	17,6±8,1	15,7±7,8
Retard de vidange gastrique, %	78,7	84,3	74,7

La population diabétique avait un poids moyen et un IMC moyen significativement supérieure par rapport à la population non diabétiques. La comparabilité des 2 populations n'a pas été évaluée pour les autres caractéristiques à l'inclusion.

Résultats

23 patients ont exclus de l'étude au cours de la période de cross-over, suite à la première phase de traitement de 4 mois. Aucun effet de report n'a été identifié lors de la période de cross-over.

Critères de jugement principaux

Les résultats relatifs à la **fréquence des vomissements** sont les suivants :

	Population totale (n=172)			Patients diabétiques (n=72)			Patients non diabétiques (n=100)		
	Mode activé	Mode inactivé	p-value	Mode activé	Mode inactivé	p-value	Mode activé	Mode inactivé	p-value
Score de vomissement, % :									
– 0 – 2 (≥ 1 épisode de vomissement/mois)	50,3	64,4	0,0006	44,4	60,3	0,025	54,7	67,4	0,007
– 3 ou 4 (< 1 épisode de vomissement/mois)	49,7	35,6		55,6	39,7		45,3	32,6	

Le score de vomissement moyen dans la population totale était significativement inférieur lorsque le neurostimulateur gastrique était activé (2,2±1,7 vs 1,8±1,7, p=0,0009). Pendant la période « activé », 30,6% des patients ont rapporté une amélioration de 1 point sur le score (0 à 4) de vomissements par rapport à la période « inactivé ». A l'inverse, 16,5% des patients ont rapporté une amélioration pendant la période « inactivé » et 53% des patients ont rapporté une absence de modification du score de vomissements entre les périodes « inactivé » et « activé ».

L'amélioration de la fréquence des vomissements lorsque le neurostimulateur gastrique est activé a également été observée chez les patients ayant une gastroparésie avérée (score moyen : 2,3±1,7 vs 1,9±1,7) et ceux n'ayant pas de gastroparésie (score moyen : 2,0±1,8 vs 1,5±1,7). Cependant, les proportions de patients selon le score de vomissement dans chacun de ces groupes n'étaient pas précisées.

Les résultats relatifs à **la qualité de vie** sont présentés ci-dessous :

	Population totale (n=172)			Patients diabétiques (n=72)			Patients non diabétiques (n=100)		
	Mode activé	Mode inactivé	p-value	Mode activé	Mode inactivé	p-value	Mode activé	Mode inactivé	p-value
Score GIQLI, moyenne±SD	73,3±23,0	71,1±22,6	0,06	77,3±24,8	75,0±24,9	0,23	70,4±21,2	68,3±20,5	0,15

Aucune différence significative relative au score GIQLI lorsque le neurostimulateur gastrique est activé ou inactivé n'a été identifiée entre les différentes populations de l'étude.

Critères de jugement secondaires

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires (statut nutritionnel, contrôle du diabète, anxiété, vidange gastrique) n'ont pas rapporté de différence significative lorsque le neurostimulateur gastrique était activé ou inactivé.

Effets indésirables

Au total, 101 événements indésirables ont été rapportés au cours de cette étude, dont 45 liés au traitement ou au dispositif. Le dispositif a dû être retiré chez 3 patients.

Type d'événement indésirable	Nombre de patients (n=45)
Douleur abdominale au site d'implantation	28 (62%)
Infections au niveau de la poche abdominale	16 (36%)
Hématome	1 (2%)

D'un point méthodologique, cette étude présente certaines limites, notamment la multiplicité des critères de jugement principaux, l'absence de hiérarchisation des critères de jugements secondaires et de contrôle du risque alpha, durée de suivi courte, l'absence de contrôle de la comparabilité des groupes à l'inclusion.

Etude Gourcerol et al. (2022)⁹

Cette étude est une extension de l'étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en cross over de Ducrotte et al.⁸, analysée précédemment. Il s'agit d'une étude prospective en ouvert, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et le coût-efficacité du système ENTERRA.

A la fin de la période de cross-over de l'étude de Ducrotte et al.⁸, tous les neurostimulateurs implantés ont été programmé en mode actif. Des visites de suivi ont été réalisées à 12, 18 et 24 mois.

Les critères de jugement non hiérarchisés étaient les suivants :

- Efficacité du traitement par neurostimulateur gastrique ENTERRA, évaluée par calcul du score de GIQLI²⁵ et à l'aide d'une échelle visuelle analogique non graduée (de 0 à 10). Le score de GIQLI a été calculé à 12, 18 et 24 mois ;
- Statut nutritionnel, évalué par le poids et l'IMC des patients ;
- Analyse coût-efficacité du traitement par neurostimulateur gastrique ENTERRA. Les données de l'étude relatives à ce critère ne seront pas présentées.

Les caractéristiques des patients inclus dans la phase d'extension sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Pop totale (n=142)	Diabétiques (n=82)	Non diabétiques (n=60)
Age , moyenne ± SD	44,2±12,7 ans	45,3±12,2 ans	43,4±13,1 ans
Sexe : n(%)			
- Femmes	90 (63,4)	32 (53,3)	58 (70,7)
- Hommes	52 (36,6)	28 (46,7)	24 (29,3)
Durée des symptômes , médiane [IQ]	3,0 [2,0 – 5,0]	3,3 [2,0 – 7,0]	3,0 [2,0 – 6,0]
Fréquence des symptômes , n (%) :			
- Plusieurs fois/jour	89 (62,7)	31 (51,7)	58 (70,7)
- Quotidien	24 (17,0)	12 (20,0)	12 (14,6)
- Plusieurs fois/semaine	23 (16,2)	13 (21,7)	10 (12,2)
- Hebdomadaire	6 (4,2)	4 (6,7)	2 (2,4)

Résultats

Efficacité du traitement

Les résultats relatifs à l'**efficacité** du traitement sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Population totale (n=142)	Diabétiques (n=82)	Non diabétiques (n=60)
GIQLI, moyenne±SD			
– A l'inclusion	65,9±19,1	71,2±19,7	61,9±17,7
– Dernière valeur connue	78,0±26,1	78,5±26,2	77,7±26,2
Fréquence des vomissements, n(%) :			
– > 1 vomissement/mois			
• A l'inclusion	98 (69,5)	41 (68,3)	57 (70,4)
• Dernière valeur connue	62 (44,0)	19 (31,7)	43 (53,1)
– < 1 vomissement/mois			
• A l'inclusion	43 (30,5)	24 (29,6)	19 (31,7)
• Dernière valeur connue	79 (56,0)	38 (46,9)	41 (68,3)
Echelle visuelle non graduée			
– A 9 mois	4,0±3,1	3,3±3,1	4,9±2,9
– Dernière valeur connue	5,6±3,2	5,4±3,4	6,0±2,8

Une amélioration du statut nutritionnel a été constatée entre la fin de la période d'extension et l'inclusion.

Evénements indésirables

Au cours de cette phase d'extension, 80 patients (56,3%) ont subi au moins un événement indésirable, dont 36 (25,4%) liés au dispositif. Les principaux événements indésirables constatés étaient les suivants :

- Troubles gastro-intestinaux (n=39, 27,5%)
- Douleur au site d'implantation (n=30, 21,1%)
- Infection de la poche sous-cutanée (n=16, 11,3%)

Aucune complication n'a entraîné un retrait du dispositif.

D'un point méthodologique, cette phase d'extension présente des limites, notamment la multiplicité des critères de jugement, non hiérarchisés, le caractère en ouvert, et variabilité de la valeur de référence (comparaison à la valeur initiale ou à M9 selon les critères de jugement).

Bibliographie d'études spécifiques

Type d'étude - Objectif	Critères d'inclusion - Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																														
<p>Heckert et al. (2015)¹⁰</p> <p>Etude prospective, monocentrique, simple bras, en ouvert</p> <p>Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> évaluer l'efficacité de l'électrostimulation gastrique (GES) sur les symptômes réfractaires de gastroparésie. <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> Déterminer l'amélioration de symptômes spécifiques de la gastroparésie Déterminer les facteurs cliniques déterminants et liés au patient ayant une incidence sur le résultat. 	<p><i>Critères d'inclusion :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Retard de vidange gastrique documenté, Symptômes réfractaires aux traitements prokinétiques et anti-émétiques. <p>Visites de suivi réalisées à 6 semaines, 3, 6, 9 et 12 mois après implantation.</p> <p><i>Critères de jugement non hiérarchisés :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Amélioration des symptômes gastro-intestinaux, évaluée par le score PAGI-SYM²⁶ avant implantation, puis lors des visites de suivi ; Détermination de facteurs ayant une incidence sur le résultat du traitement, à l'aide du questionnaire <i>Patient Activation Measure</i>²⁷ ; Evaluation de l'efficacité du traitement par le 	<p>Les données issues des questionnaires lors de la dernière visite de suivi ont été utilisées pour les analyses.</p> <p>Au total, 151 patients atteints de gastroparésie réfractaire ont été inclus dans l'étude, et 13 patients sont sortis de l'étude (données de suivi non disponibles).</p> <p>Les caractéristiques des patients étaient les suivantes.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Inclusion (n=151)</th> <th>Suivi (n=138)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre de patients</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>– Femmes</td> <td>120</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>– Hommes</td> <td>31</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Âge moyen, ans</td> <td>38,2±11,8</td> <td>38,7±11,7</td> </tr> <tr> <td>Durée moyenne de suivi, mois</td> <td colspan="2">17±11</td> </tr> <tr> <td>Origine de la gastroparésie</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>– Diabétique</td> <td>72</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>– Idiopathique</td> <td>73</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>– Autre</td> <td>6</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>		Inclusion (n=151)	Suivi (n=138)	Nombre de patients			– Femmes	120	110	– Hommes	31	28	Âge moyen, ans	38,2±11,8	38,7±11,7	Durée moyenne de suivi, mois	17±11		Origine de la gastroparésie			– Diabétique	72	65	– Idiopathique	73	68	– Autre	6	5	<ul style="list-style-type: none"> Amélioration des symptômes <p>Les résultats ont rapporté une amélioration de tous les symptômes suite au traitement par le neurostimulateur gastrique ENTERRA :</p> <ul style="list-style-type: none"> Amélioration moyenne de plus d'un point du score PAGI-SYM pour les nausées, la satiété précoce et la perte d'appétit ; Amélioration moyenne entre ½ et 1 point du score PAGI-SYM pour la plénitude de l'estomac, la douleur abdominale supérieure, les vomissements, les hauts le cœur, la satiété post-prandiale et les ballonnements ; Amélioration moyenne de moins d'1/2 point du score PAGI-SYM pour la constipation, la diarrhée et la distension abdominale. <p>104 patients (75%) ont estimé que leurs symptômes s'étaient améliorés ; 34 (25%) que leurs symptômes étaient identiques ou avaient empiré :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Population totale</th> <th>Gastroparésie diabétique</th> <th>Gastroparésie idiopathique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amélioration des symptômes, n (%)</td> <td>104 (75%)</td> <td>55 (85%)</td> <td>46 (68%)</td> </tr> <tr> <td>Score CPGAS, moyenne±SD</td> <td>2,4±0,3</td> <td>3,4±0,4</td> <td>1,7±0,4</td> </tr> <tr> <td>CPGAS ≥ 4</td> <td>60 (43%)</td> <td>36 (55%)</td> <td>24 (35%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Tolérance :</i></p> <p>15 patients ont déclaré avoir ressenti une douleur au niveau du site d'implantation (11%).</p>		Population totale	Gastroparésie diabétique	Gastroparésie idiopathique	Amélioration des symptômes, n (%)	104 (75%)	55 (85%)	46 (68%)	Score CPGAS, moyenne±SD	2,4±0,3	3,4±0,4	1,7±0,4	CPGAS ≥ 4	60 (43%)	36 (55%)	24 (35%)	<p>Etude rapportant une amélioration des symptômes après GES.</p> <p>Population de l'étude similaire à la population cible revendiquée.</p> <p>Limites méthodologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> Monocentrique, Simple bras, en ouvert Critères de jugement multiples, non hiérarchisés Absence de contrôle du risque alpha
	Inclusion (n=151)	Suivi (n=138)																																																
Nombre de patients																																																		
– Femmes	120	110																																																
– Hommes	31	28																																																
Âge moyen, ans	38,2±11,8	38,7±11,7																																																
Durée moyenne de suivi, mois	17±11																																																	
Origine de la gastroparésie																																																		
– Diabétique	72	65																																																
– Idiopathique	73	68																																																
– Autre	6	5																																																
	Population totale	Gastroparésie diabétique	Gastroparésie idiopathique																																															
Amélioration des symptômes, n (%)	104 (75%)	55 (85%)	46 (68%)																																															
Score CPGAS, moyenne±SD	2,4±0,3	3,4±0,4	1,7±0,4																																															
CPGAS ≥ 4	60 (43%)	36 (55%)	24 (35%)																																															

²⁶ Patient Assessment of Upper Gastrointestinal symptoms Severity Index (PAGI-SYM) : évalue la sévérité des 9 symptômes du score GSCI ainsi que la douleur abdominale, la constipation et la diarrhée, au cours des 15 derniers jours. La sévérité des symptômes est évaluée par le patient à l'aide d'une échelle, de 0 (absence) à 5 (très sévère).

²⁷ Questionnaire composé de 13 items, permettant de quantifier la connaissance de sa pathologie par le patient, et sa confiance pour se prendre en charge sa santé et pathologies chroniques.

patient, à l'aide du score CPGAS²⁸

Hedjoudje et al. (2020)¹¹

Étude avec recueil rétrospectif des données, monocentrique, non randomisée, simple bras.

Objectif :

Évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de la stimulation gastrique chez les patients atteints de nausées et vomissements réfractaires.

Critères d'inclusion :

- Nausées et/ou vomissements réfractaires à deux traitements médicamenteux (prokinétiques et anti-émétiques) depuis au moins 12 mois
- Endoscopie gastro-intestinale haute normale
- Vidange gastrique évalué par test respiratoire³⁷

Critère de jugement principal :

Diminution des nausées et/ou vomissements, défini par une diminution d'au moins 1 point du score GIQLI²⁵ relatif aux nausées/vomissements, après 10 ans de suivi

Au total, 50 patients ont été inclus dans l'étude.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	Population totale	Diabétiques	Non diabétiques
Nombre de patients	50	22	28
Âge, moyenne±SD	45,6±13,6	49,4±13,4	42,6±13,4
Sexe :			
- Femmes	30(60%)	10(45,5%)	20(71,4%)
- Hommes	20(40%)	12(54,5%)	8(28,6%)
Durée de suivi moyenne±SD	10,5 ± 3,7 ans	9,02 ± 2,71 ans	11,5 ± 4,0 ans

Au cours du suivi, 7 dispositifs ont été explantés (5 pour inefficacité, 2 pour événements indésirables), 2 patients sont décédés et 4 sont sortis de l'étude.

Efficacité et qualité de vie

Amélioration du critère de jugement principal rapportée chez 27 patients (54%) après 10 ans de suivi.

Les résultats relatifs aux différents items du score GIQLI sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

	Avant implantation (n=37)	Après implantation (n=37)
Nausée, moyenne (SD)	2,46 (1,39)	1,35 (1,25)
Vomissements, moyenne (SD)	3,35 (1,25)	1,49 (1,61)
Douleur épigastrique, moyenne (SD)	2,22 (1,42)	1,76 (1,28)
Ballonnements, moyenne (SD)	2,51 (1,30)	1,70 (1,39)
Satiété précoce, moyenne (SD)	3,05 (1,22)	1,76 (1,36)
Régurgitations, moyenne (SD)	2,35 (1,65)	1,57 (1,41)
Score GIQLI, moyenne (SD)	69,68 (20,80)	86,41 (28,72)

Tolérance

- Aucun cas d'infection post-chirurgicale ;
- Deux décès, sans lien avec un dispositif défectueux ;
- Douleurs du site d'implantation du dispositif (2)

Etude rapportant les résultats d'efficacité et de sécurité du traitement par stimulation gastrique sur le long terme.

Population de l'étude similaire à la population cible revendiquée

Limites méthodologiques :

- Monocentrique
- Recueil rétrospectif des données
- Faible nombre de patients inclus dans l'analyse finale

²⁸ Clinical Patient Grading Assessment Scale : questionnaire d'évaluation par le patient de l'efficacité du traitement au regard des symptômes des 2 dernières semaines, à l'aide d'une échelle qualitative de 15 points, les valeurs variant de -7 (très aggravé) à +7 (très amélioré). Un score égal à 4 indique que les symptômes des patients sont modérément améliorés.

Shada et al. (2018)¹²

Etude avec recueil rétrospectif des données, non randomisée, simple bras

Objectif : Rapporter les résultats à long terme de l'électrostimulation gastrique pour la prise en charge de la gastroparésie réfractaire

Critères d'inclusion

- Gastroparésie d'origine diabétique ou idiopathique,
- Implanté avec un dispositif ENTERRA entre octobre 2005 et juin 2016,
- Résistants aux traitements prokinétiques,
- Retard de vidange gastrique confirmé.
- **Critères de jugement**
- Sévérité des symptômes et la qualité de vie du patient, évalués par le score GCSI²⁹ en post-implantation, par comparaison au score pré-opératoire ;
- Utilisation de prokinétiques et d'opioïdes avant et après implantation.
- Questionnaires administrés aux patients en pré-opératoire, puis à 6 mois, 1 an, puis annuellement post-implantation (jusqu'à 5 ans).

Les données relatives à la prise de prokinétiques et d'opioïdes étaient collectées de manière rétrospective d'après les dossiers médicaux des patients et lors de rendez vous de suivi téléphonique.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :

	Gastroparésie diabétique (n=64)	Gastroparésie idiopathique (n=55)
Sexe :		
- Hommes	23	6
- Femmes	41	49
Âge (ans)	46±12	44±14
IMC	28,9±7,2	29,6±7,4

La population diabétique comprenait significativement plus d'hommes (p<0,002) que la population idiopathique. Les groupes étaient similaires par ailleurs.

Au cours du suivi, 18 patients sont décédés.

Le questionnaire GCSI n'a été administré qu'à 24% des patients avant implantation.

Durée moyenne de suivi=39±32 mois (pas de différence entre les deux groupes)

- **Sévérité des symptômes**
- Amélioration du score GCSI après implantation du neurostimulateur gastrique par rapport au score initial, dans les 2 groupes de population

Score GCSI	Diabétique (n=13)	Idiopathique (n=15)
Préopératoire, moyenne±SD	30,7±5,9	35,1±7,0
- Score à 1an post-op, moyenne±SD	17,2±11,0	21,7±11,1
- Score à 2 ans post-op, moyenne±SD	22,2±10,4	25,3±9,7

- **Prise d'opioïdes et de prokinétiques**

Diminution de la prise d'opioïdes et de prokinétiques, après implantation du neurostimulateur gastrique

	Avant implantation	Après implantation
Prise d'opioïdes, %	38,3%	23,0%
Prise de prokinétiques, %	53,1%	29,2%

Etude rapportant les données d'efficacité à plus long terme

Population de l'étude similaire à la population cible revendiquée

Limites méthodologiques :

- Non randomisée,
- Recueil rétrospectif des données,
- Critères de jugement non hiérarchisés,
- Faible nombre de patients inclus

²⁹ Gastroparesis Cardinal Symptom Index : score permettant d'évaluer la sévérité des symptômes associés à la gastroparésie au cours des 15 derniers jours, comprenant 3 sous échelles : nausée/vomissements (3 items), satiété post-prandiale/satiété précoce (4 items), ballonnements (2 items), chaque item étant noté de 0 (absence de symptôme) à 5 (symptômes très sévères). Le score total est compris entre 0 (absence de symptôme) et 45 (symptômes très sévères).

Registre PSR : protocole¹³ et rapport intermédiaire¹⁴

Il s'agit d'un registre (PSR) multicentrique, non randomisé, prospectif, avec un design permettant d'inclure facilement de nouveaux produits de la société à la suite de leur mise sur le marché.

Le demandeur indique que les dispositifs du système ENTERRA ont été ajoutés à ce PSR en avril 2018.

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité du système ENTERRA, afin de démontrer l'amélioration de la réponse clinique globale après 6 mois. Une analyse de l'objectif principal est prévue lorsque les données de suivi à 6 mois de 50 patients ont été obtenues.

L'objectif de sécurité est de rapporter tous les événements indésirables liés au dispositif, à la thérapie et à la procédure tous les ans pendant au moins 5 ans.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Autorisation et/ou consentement du patient ou de son représentant légal ;
- Le patient a ou est destiné à recevoir ou être traité avec un produit commercialisé par la firme et éligible au PSR ;

Les données collectées à inclusion sont les suivantes :

- Indications du dispositif ;
- Données démographiques ;
- Antécédents médicaux ;

Les visites de suivi sont prévues environ tous les 6 mois la première année, puis environ tous les 12 mois par la suite. Le suivi doit avoir lieu au minimum après 12 mois si les soins cliniques de routine n'incluent pas la visite initiale de 6 mois.

Lors des visites de suivi, des données relatives à la réponse clinique globale et des données relatives au dispositif sont collectées.

Un patient est considéré comme perdu de vue dès lors que deux tentatives de contact sont infructueuses.

Une analyse des données collectées entre le 24 avril 2018 et le 31 janvier 2023 a été réalisée.

Trois centres européens (1 en Allemagne, 2 au Royaume Uni) ont inclus des patients (N=50).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :

	Nombre de patients (N=50)
Indication :	
- Gastroparésie diabétique	30 (60%)
- Gastroparésie idiopathique	15 (30%)
- Autre	5 (10%)
Sexe :	
- Femmes	29 (58%)
- Hommes	21 (42%)
Age, moyenne (SD), intervalle	41,6 ans (14,6), [18 – 70]
Durée de la maladie, moyenne (SD), intervalle	9,6 ans (7,6), [0,1 – 33,6]
Durée du suivi, moyenne (SD), intervalle	2,1 ans (1,4), [0 – 4,4]

Les dispositifs évalués étaient le neurostimulateur ENTERRA II (modèle 37800) et électrodes (modèle 4351).

Résultats

Réponse clinique globale

Les résultats intermédiaires relatifs à la réponse clinique sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Durée de suivi	Nombre de patients	Amélioration	Inchangée	Dégradation
6 mois	36	24 (66,7%)	8 (22,2%)	4 (11,1%)
12 mois	32	26 (81,3%)	3 (9,4%)	3 (9,4%)
24 mois	30	25 (83,3%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)
36 mois	22	17 (77,3%)	4 (18,2)	1 (4,5%)
48 mois	7	7 (100%)	0	0

*taille de l'échantillon < 20 personnes

Événements indésirables

Au total, 4 événements indésirables et 2 défaillances du dispositif ont été rapportés au cours de la période d'analyse.

Type d'événement	Nombre de patients	Patients nécessitant une intervention chirurgicale suite à l'événement
Infection	4 (8%)	1 (2%) : explantation du neurostimulateur et des électrodes
Délogement de la sonde	1 (2%)	1 (2%) Repositionnement de l'électrode
Impédance élevée	1 (2%)	0

Deux patients sont décédés au cours de la période d'analyse, sans lien avec le dispositif, la thérapie ou l'implantation.

Les inclusions dans ce registre se poursuivent.

4.1.1.2 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études analysées sont détaillées dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matérovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur concernant le dispositif ENTERRA II portent sur la période comprise entre 2017 et 2022. Ces données sont mentionnées dans le tableau ci-dessous :

Année	2017	2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL
Monde							
Nombre total d'événements rapportés	370	346	304	259	262	272	1813
Nombre d'événements rapportés au nombre d'unités vendues	17%	11%	7%	6%	6%	5%	8%
Types d'événements rapportés							
Absence de décès ou de détérioration grave de l'état de santé	195	172	175	140	118	142	942
Détérioration grave de l'état de santé du patient, d'un utilisateur ou d'une autre personne	173	172	129	119	144	130	867
Décès du patient, d'un utilisateur ou d'une autre personne	2	2	0	0	0	0	4
Europe							

Nombre total d'événements rapportés	154	198	423	313	321	372	1781
Nombre d'événements rapportés au nombre d'unités vendues	3%	1%	0%	3%	1%	1%	1%
Types d'événements rapportés							
Absence de décès ou de détérioration grave de l'état de santé	1	0	1	0	1	0	2
Détérioration grave de l'état de santé du patient, d'un utilisateur ou d'une autre personne	3	2	0	7	2	4	18
Décès du patient, d'un utilisateur ou d'une autre personne	1	0	0	2	0	0	3
France							
Nombre total d'événements rapportés	35	53	135	76	72	122	493
Nombre d'événements rapportés au nombre d'unités vendues	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%
Types d'événements rapportés							
Absence de décès ou de détérioration grave de l'état de santé	0	0	0	0	0	0	0
Détérioration grave de l'état de santé du patient, d'un utilisateur ou d'une autre personne	0	1	0	2	0	4	7
Décès du patient, d'un utilisateur ou d'une autre personne	0	0	0	0	0	0	0

4.1.1.3 Données manquantes

Des données objectivant l'efficacité du traitement chez des patients atteints de gastroparésie **avérée**, notamment sur l'amélioration de la fréquence des nausées et vomissements, de l'état nutritionnel, et de l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques, ainsi que des données de qualité de vie des patients à plus long terme restent nécessaires. D'autre part, il est nécessaire de disposer de données concernant la consommation de traitements médicamenteux par les patients et les taux de réinterventions (ablation, changement du stimulateur) à la suite de l'implantation du dispositif ENTERRA II.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, la demande repose sur des données spécifiques du neurostimulateur gastrique ENTERRA II :

- Une **méta-analyse** évaluant l'efficacité de l'électrostimulation gastrique sur les symptômes de la gastroparésie et de type gastroparésie. Cette méta-analyse a rapporté une amélioration des différents symptômes de la gastroparésie (totaux, nausées, vomissements, vidange gastrique) et sur la qualité de vie des patients, avec le traitement par électrostimulation gastrique par rapport à un placebo. Les résultats de cette méta-analyse doivent toutefois être interprétés avec précaution, compte tenu des limites qu'elle présente. Tout d'abord, la méta-analyse n'incluait pas uniquement des patients atteints de gastroparésie réfractaire, les scores utilisés dans les études et les durées de suivis étaient variés, les critères de jugement étaient multiples et non hiérarchisés. Concernant les études randomisées en double aveugle, le score TSS total à 12 mois n'était pas précisé, et les études inclus présentaient une hétérogénéité élevée. Par ailleurs, il est à noter que la consommation de traitements concomitants, notamment anti-émétiques et/ou prokinétiques, pouvant avoir un effet sur l'efficacité du traitement, n'est pas précisé dans cette méta-analyse ;
- **Une étude contrôlée, randomisée**, en double aveugle, en cross-over, multicentrique, évaluant l'efficacité de l'électrostimulation gastrique et l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de vomissements réfractaires. Cette étude a rapporté une amélioration de la fréquence

des vomissements lors de l'activation du neurostimulateur gastrique ENTERRA. En revanche, aucune différence statistiquement significative concernant la qualité de vie n'a été rapportée lorsque le dispositif était activé. Les limites de cette étude, notamment méthodologique (multiplicité du critère de jugement principal, absence de hiérarchisation des critères de jugement secondaires et de contrôle du risque alpha, durée de suivi courte) limitent l'interprétation des résultats. Par ailleurs, cette étude portait sur des patients souffrant de vomissements réfractaires, associés ou non à une gastroparésie.

- **La phase d'extension de cette étude**, menée en ouvert, confirme sur le plus long terme l'amélioration constatée lors de la phase en aveugle des symptômes. Cependant, des limites méthodologiques sont à souligner (étude en ouvert, critères de jugement multiples, non hiérarchisés, efficacité évaluée à différentes visites de suivi (comparaison de l'efficacité par rapport à l'inclusion ou à M9, sans justification)) ;
- Une **bibliographie d'études non spécifiques**, portant sur une population similaire à celle revendiquée. Une étude prospective a rapporté une amélioration des symptômes avec le neurostimulateur gastrique, et deux études avec recueil rétrospectif des données ont rapporté une amélioration de la qualité de vie et des symptômes, une diminution de la prise concomitante de traitements médicamenteux, et la sécurité de l'électrostimulation gastrique, sur le long terme (recul de 39 mois à 10 ans). Cependant, ces études présentaient des limites méthodologiques (monocentriques, simple bras, en ouvert, critères de jugements multiples, non hiérarchisés, faible nombre de patients inclus), rendant leur interprétation limitée.
- Un **registre** qui s'inscrit dans la surveillance post-commercialisation du dispositif, ayant pour objectif de poursuivre l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du dispositif ENTERRA II. Les résultats du rapport intermédiaire rapportent notamment une amélioration de la réponse clinique globale (tests et questionnaires non spécifiés) à différents temps de suivi des patients inclus (6, 12, 24 et 36 mois).

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les thérapies disponibles dans la prise en charge de la gastroparésie sont nombreuses :

- Les règles hygiéno-diététiques, reposant sur la prise de petits repas fréquents et favorisant les liquides aux solides ;
- Les traitements médicamenteux prokinétiques et anti-émétiques, tels que le métoclopramide (antagoniste du récepteur dopaminergique D2) ou la dompéridone (antagoniste du récepteur dopaminergique D2) utilisés hors AMM ;
- Les traitements endoscopiques et chirurgicaux tels :
 - L'électrostimulation gastrique (GES), consistant à implanter 2 électrodes dans la paroi antrale de la grande courbure de l'estomac ;
 - L'injection de toxine botulique dans le pylore ;
 - La pyloromyotomie par voie endoscopique (G-POEM), consistant en une incision de la muqueuse en amont du pylore, puis à la réalisation d'un tunnel par dissection, permettant la réalisation d'une pyloromyotomie remontant sur la musculature antrale. Le tunnel est ensuite fermé par des clips ;
 - La gastrectomie, totale ou partielle ;
 - La pyloroplastie.

Les **recommandations européennes³⁰ de consensus (ESNM et UEG)** pour la prise en charge de la gastroparésie sont les suivantes :

En 1ère ligne de traitement, les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées pour la prise en charge de la gastroparésie. Les traitements médicamenteux sont recommandés en 2ème ligne de traitement, les traitements prokinétiques ayant le niveau de consensus le plus élevé (75%), puis les traitements anti-émétiques (43%). Il est à noter que les traitements anti-émétiques et prokinétiques de référence pour le traitement de la gastroparésie (métoclopramide, dompéridone, érythromycine) ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

Il n'y a pas de consensus sur l'efficacité des inhibiteurs de la pompe à proton (10%), ni sur les différents types de traitements anti-émétiques. Différents types de traitements sont recommandés en 3ème ligne de traitement, dont l'électrostimulation gastrique (GES), traitement ayant obtenu le niveau de consensus le plus élevé (38%), devant la myotonie pylorique endoscopique (28%), la gastrectomie partielle (18%), ou les injections de toxine botulique (13%).

Les **recommandations américaines élaborées par la société américaine de gastro-entérologie (AGA)³¹** sont les suivantes :

Les recommandations de traitement établies dépendent des symptômes prédominants (nausées/vomissements ou douleurs abdominales/sensations d'inconfort), ainsi que de la gravité du retard de vidange gastrique mesuré à la scintigraphie par la rétention gastrique constatée à 4 heures. Une gastroparésie de faible intensité est définie par une rétention de 10-15%, d'intensité modérée entre 15-35%, et d'intensité sévère en cas de rétention supérieure à 35%.

En 1ère ligne de traitement, un régime alimentaire liquide est recommandé ; une alimentation entérale par sonde est recommandée en 2ème ligne de traitement. L'électrostimulation gastrique (GES) est recommandée par l'AGA en 3ème ligne de traitement, uniquement si les symptômes prédominants sont des nausées/vomissements, et si la rétention gastrique est d'intensité sévère. Enfin la pyloromyotomie endoscopique (G-PEOM) est recommandée en 4ème ligne de traitement.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au neurostimulateur gastrique ENTERRA II pour le traitement des patients atteints de gastroparésie réfractaire aux mesures hygiéno-diététiques et aux traitements médicamenteux.

La Commission souligne le manque de données robustes rapportant l'efficacité du traitement chez des patients atteints de gastroparésie **avérée**, ainsi que sur la consommation de traitements médicamenteux associés et les taux de réinterventions.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Le dispositif ENTERRA II est indiqué dans le cadre de la prise en charge de la gastroparésie, après échec des mesures hygiéno-diététiques et traitements médicamenteux de référence. La gastroparésie est définie comme la conjonction de nausées ou de vomissements de plus de 3 mois, parfois associés à une sensation de plénitude et de satiété précoce, et d'une vidange gastrique retardée.

³⁰ Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J et al. ESNM Gastroparesis Consensus Group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. United European Gastroenterol J. 2021 ; vol 9 : 287-306.

³¹ Lacy BE, Tack J, Gyawali CP. AGA Clinical Practice update on management of medically refractory gastroparesis : Expert review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022. Vol 20 : 491-500.

Une endoscopie digestive haute, jusqu'au duodénum, permet d'affirmer ou non l'existence d'une possible cause obstructive, métabolique, neurologique, toxique ou psychiatrique aux troubles digestifs cliniques. L'absence d'une de ces causes est en faveur de la gastroparésie.

Une imagerie radiologique supplémentaire peut être utilisée pour exclure une obstruction en cas de doute.

Deux tests sont validés pour établir le diagnostic définitif :

- Le test par scintigraphie³⁶ : positif si une rétention de la phase solide du repas est supérieure à 10% après 4 heures
- Le test de vidange gastrique respiratoire³⁷ : positif quand le taux de CO₂ respiratoire, mesuré par spectrométrie de masse recueilli sur des échantillons respiratoires, dépasse le seuil de référence.

La gastroparésie est une maladie chronique, invalidante, associée à des co-morbidités psychosociales, une réduction de la qualité de vie, et des dépenses importantes supportées par les patients et les systèmes de santé^{30,31}. Cette pathologie a le statut de maladie orpheline³².

Dans la pratique clinique, la gastroparésie est considérée comme une pathologie difficile à prendre à charge, compte tenu du fait qu'il y a des incertitudes en termes de définition, de spectre des symptômes, de diagnostic et qu'il y a peu d'interventions pour lesquelles l'efficacité a été établie³⁰.

Les étiologies de la gastroparésie sont multiples. Sans pathologie associée, la gastroparésie est dite idiopathique. Elle peut être associée à un diabète sucré, consécutive à la prise de médicaments (antihypertenseurs, anticholinergiques, opioïdes, anti-dépresseurs tricycliques, hypoglycémifiants, ciclosporine), à une intervention chirurgicale (vagotomie, lésion du nerf vague lors d'une fundoplication, oesophagectomie, gastrectomie, pancréatectomie, bypass Roux-en-Y, transplantation cardiaque ou pulmonaire), à une infection (Epstein-Barr, virus varicelle-zona, trypanosoma cruzi), à une myopathie (dystrophie myotonique, maladie de Duchenne), ou bien associée à une maladie de Parkinson, une sclérodermie, une sclérose en plaque.

Les vomissements répétés constituent un handicap particulier pour la stabilisation des patients diabétiques. Dans les cas extrêmes, les vomissements de la gastroparésie peuvent entraîner une déshydratation voire une perte de poids obligeant la mise en place d'une assistance entérale voire parentérale en milieu hospitalier.

La gastroparésie est une maladie rare et chronique à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Les données épidémiologiques relatives à la gastroparésie sont encore limitées à ce jour, notamment car il est nécessaire de réaliser des tests de vidange gastrique afin d'établir un diagnostic avec certitude. De plus, la gastroparésie est une pathologie dont les symptômes peuvent se chevaucher dans une large mesure avec ceux d'autres pathologies gastriques, dont la dyspepsie fonctionnelle³¹.

Les données épidémiologiques disponibles pour la gastroparésie proviennent d'études portant sur la population américaine^{33,34}, dans lesquelles un diagnostic de gastroparésie était établi et documenté. Ces études rapportent que la prévalence de la gastroparésie dans la population générale est comprise

³² ORPHANET : Gastroparésie idiopathique (ORPHA : 558411). [Orphanet: Gastroparésie idiopathique](#)

³³ Ye Y, Jiang B, Manne S, Moses PL, Almansa C, Bennette D et al. Epidemiology and outcomes of gastroparesis, as documented in general practice records, in the United Kingdom. Gut. 2021 ; 70(4) : 644-653.

³⁴ Jung HK, Choung RS, Locke GR, Schlek CD, Zinsmeister AR, Szarka LA et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. Gastroenterology. 2009 ; 236(4) :1225-33

entre 21,5 et 24,2/100 000, et l'incidence de 6,3/100 000/an, plus importantes chez la femme que chez l'homme (ratio d'environ 3:1 à 4:1 selon les études).

Il est à noter que la transposition de ces données d'épidémiologie, portant sur la population américaine, à la population française nécessite une certaine nuance, compte tenu du fait que la gastroparésie est une pathologie fréquemment associée au diabète ou à la prise d'opioïdes, plus répandus aux Etats Unis.

Enfin, concernant les différentes étiologies de la gastroparésie, il a pu être établi que 30 à 50% des patients sont atteints de gastroparésie idiopathique, 25% diabétique, 22% due à la prise de médicaments, et 7% post-chirurgicale³⁵.

4.2.3 Impact

Plusieurs thérapies existent, basées sur des mesures hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux pour la prise en charge de la gastroparésie en 1ère ligne de traitement, ou chirurgicaux pour la prise en charge de la gastroparésie réfractaire.

Néanmoins, à ce jour, peu de stratégies thérapeutiques ont réellement montré leur efficacité pour la prise en charge de la gastroparésie réfractaire, et aucun dispositif médical n'est admis au remboursement en France dans cette indication.

Dans ce contexte, le dispositif ENTERRA II répond à un besoin thérapeutique partiellement couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de l'impact de la gastroparésie sur la qualité de vie des patients, et de l'efficacité limitée des différentes thérapies disponibles en cas de gastroparésie réfractaire, le système ENTERRA II a un intérêt de santé publique.

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 suffisant pour l'inscription de ENTERRA II sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante :

En 3ème ligne de traitement, chez les patients souffrant de gastroparésie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (1ère ligne) et les traitements médicaux de référence (2ème ligne) sont sans effet pendant 3 mois.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

³⁵ Moshiree B, Potter Mi, Talley N. Epidemiology and pathophysiology of gastroparesis. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America ; 2019 : 1-14.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Prescription

La prise en charge des patients porteurs de gastroparésie est effectuée le plus souvent par les gastroentérologues ou par les diabétologues compte tenu de la forte prévalence de cette pathologie chez les diabétiques.

En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux, une endoscopie haute est effectuée. Si elle est normale, un test de vidange gastrique (scintigraphie³⁶ ou test respiratoire³⁷) est effectué. S'il est positif, le diagnostic de gastroparésie est posé.

A ce stade, un traitement par électrostimulation gastrique est envisageable, sous conditions :

- Absence de prise d'opioïdes pendant les 3 derniers mois ;
- Absence de contre-indication à la chirurgie ;
- Absence d'anorexie mentale ;
- Âge supérieur à 18 ans.

Les patients doivent être pris en charge dans des centres labellisés dans la prise en charge des maladies rares digestives (MaRDI)³⁸.

L'indication de traitement par neurostimulateur gastrique doit être établie lors d'une réunion pluridisciplinaire (RCP) après évaluation approfondie de la situation du patient. Cette RCP devra inclure au minimum un chirurgien, un gastroentérologue, un diabétologue, un nutritionniste et un psychiatre et/ou psychologue.

Les patients sont orientés par le gastroentérologue vers une équipe de chirurgie digestive comprenant un opérateur formé à l'implantation du neurostimulateur ENTERRA II. Le fabricant met à disposition des médecins et chirurgiens des ressources d'information sur le dispositif médical, les procédures chirurgicales et les réglages d'électrostimulation. Un accompagnement des opérateurs par des techniciens spécialisés est nécessaire, lors des premières interventions, afin de garantir l'implantation adéquate du matériel, et son utilisation (réglages ultérieurs) de façon optimale.

L'activation du neurostimulateur gastrique et son paramétrage initial sont effectués pendant le séjour à l'hôpital par le gastro-entérologue ou le diabétologue en charge du patient.

Suivi

Le suivi post-opératoire inclus :

- Les soins infirmiers des plaies à domicile jusqu'au retrait des points de suture ;
- Une consultation médicale en chirurgie de suivi à 3 mois ;
- Une consultation médicale en gastro-entérologie ou en diabétologie à 3 mois ;
- Une consultation médicale en chirurgie pour retrait d'une sonde de jéjunostomie le cas échéant, sur indication posée du gastro-entérologue ou du diabétologue.

Le suivi à long terme est effectué par un gastroentérologue, qui dispose de programmeur du neurostimulateur. Au cours du suivi, le gastroentérologue s'assurera du bon fonctionnement du stimulateur, adaptera les paramètres le cas échéant.

³⁶ Le test de vidange gastrique par scintigraphie est le test de référence, qui mesure à l'aide d'une gamma-caméra la décroissance de la radioactivité dans l'aire gastrique après l'ingestion d'un repas solide isotopique standardisé. Une rétention normale est inférieure à 10% 4 heures après l'ingestion.

³⁷ Alternative non irradiante au test par scintigraphie, reposant sur l'ingestion d'un biscuit contenant une quantité standardisée d'acide octanoïque marqué au carbone 13 du jaune d'œuf. Lors de sa métabolisation dans l'intestin, l'acide octanoïque entraîne une augmentation du taux de ¹³CO₂ respiratoire mesuré par spectrométrie de masse sur recueil des échantillons respiratoires.

³⁸ Bulletin officiel Santé Protection Sociale Solidarité. Ministère de la santé et de la prévention ; 29/12/2023 : 122-395. <https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2023/2023.24.sante.pdf> .

Un suivi est réalisé **tous les 3 mois la première année** suivant l'implantation.

Une **surveillance annuelle** des batteries est conseillée.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable ENTERRA II est non IRM compatible.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Le comparateur retenu est l'association de mesures hygiéno-diététiques et la prise, pendant 3 mois, de médicaments de référence.

6.2 Niveau d'ASA

La pathologie concernée est rare et invalidante pour les patients. Le besoin est partiellement couvert, il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

La Commission considère que le système ENTERRA II est susceptible d'apporter un bénéfice sur les symptômes des patients atteints de gastroparésie réfractaire aux mesures hygiéno-diététiques et aux traitements médicamenteux de référence.

Les données disponibles mettent en évidence un effet favorable du neurostimulateur ENTERRA II sur différents symptômes évalués, tels que la fréquence des vomissements. Cependant, les études fournies comportent des limites méthodologiques, notamment en raison de la multiplicité et l'absence de hiérarchisation des critères de jugement évalués.

Par ailleurs, la Commission souligne le fait que certaines études incluaient des patients présentant des vomissements réfractaires, sans diagnostic de gastroparésie avérée, et note le nombre limité de données disponibles sur la consommation de médicaments des patients, avant et après l'implantation du système ENTERRA II.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service attendu (ASA IV) de ENTERRA II par rapport à l'association de mesures hygiéno-diététiques et la prise, pendant 3 mois, de médicaments de référence.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique mise en place sur l'ensemble de la population traitée en conditions réelles d'utilisation, dont l'objectif clinique principal permettra de confirmer l'efficacité sur le long terme du neurostimulateur gastrique implantable ENTERRA II chez des patients atteints de gastroparésie avérée. Les résultats devront documenter l'intérêt du traitement sur :

- L'amélioration des symptômes associés à la gastroparésie, en particulier de la fréquence des nausées et vomissements ;
- La qualité de vie des patients via une échelle spécifique de la pathologie ;

Cette étude devra également permettre de documenter la correction ou la stabilisation de l'état nutritionnel des patients, l'amélioration de l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques, la

consommation de traitements médicamenteux et les éventuels gestes endoscopiques et/ou chirurgicaux réalisés avant et après implantation du dispositif ENTERRA II, ainsi que le taux de réinterventions (ablation, changement du stimulateur et/ou des sondes).

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge du neurostimulateur gastrique ENTERRA II.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible du neurostimulateur gastrique implantable ENTERRA II correspond aux patients souffrant de gastroparésie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (1^{ère} ligne) et les traitements médicaux de référence (2^{ème} ligne) sont sans effet pendant 3 mois.

Les seules données épidémiologiques disponibles concernent la prévalence de la gastroparésie et ne permettent pas de connaître la proportion de patients réfractaires aux traitements de 1^{ère} et 2^{ème} ligne, qui seraient éligibles à un traitement par le neurostimulateur gastrique ENTERRA II.

En France, les seules données disponibles reposent sur une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Ont été recherchés sur les cinq dernières années, le **nombre de patients** :

- ayant subi une injection de toxine botulique par endoscopie (code HELE900)
- ayant subi une pylorotomie par coelioscopie (code HFPC001)
- ayant subi une pyloroplastie (codes HFMC003 et HFMA004)

	2018	2019	2020	2021	2022
Injection de toxine botulique (HELE900)	369	326	297	303	260
Pylorotomie par coelioscopie (HFPC001)	109	105	115	139	122
Pyloroplastie :					
- Par coelioscopie (HFMC003)	65	80	70	81	55
- Par laparotomie (HFMA004)	163	130	108	105	97
Total	706	641	590	628	534

A noter que tous les bénéficiaires pris en compte dans le tableau ci-dessus n'étant pas atteints d'une gastroparésie, cela a pu conduire à une surestimation de la population cible.

Au total, la population cible est difficile à estimer notamment par manque de données dans la population de patients réfractaires aux traitements de 1^{ère} et 2^{ème} ligne, qui seraient éligibles à un traitement par le neurostimulateur gastrique ENTERRA II. Au vu des données disponibles, la Commission considère qu'elle peut être estimée au maximum à 700 patients.