

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****NEURX DPS RA/4****Stimulateur phrénique intra-diaphragmatique****Renouvellement d'inscription****Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 8 avril 2025**

Faisant suite à l'examen du 11 février 2025, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 25 février 2025. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 8 avril 2025. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 8 avril 2025.

Demandeur : SYNAPSE BIOMEDICAL EUROPE (France)**Fabricant** : SYNAPSE BIOMEDICAL, INC (USA)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indication retenue	Traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans le cadre de la prise en charge des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4).
Service Rendu (SR)	Suffisant
Comparateur retenu	Ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie
Amélioration du Service Rendu (ASR)	ASR de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport à l'avis de la Commission du 03/12/2019, les données suivantes ont été analysées :

Données non spécifiques :

- Les recommandations du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (2023) sur la stimulation intramusculaire du diaphragme pour l'insuffisance respiratoire chronique dépendante d'un ventilateur à la suite de lésions médullaires hautes ;
- Les recommandations de l'*American College of Surgeons* (ACS) (2022) sur lésions de la colonne vertébrale ;

Données spécifiques :

- Un courrier daté du 13 juin 2024 sur le recueil exhaustif (étude post-inscription) des patients implantés d'un stimulateur NEURX DPS RA/4 en France (aucun protocole incluant la description statistique envisagée pour ce registre n'a été fourni) ;
- Une étude à collecte rétrospective des données, multicentrique de Wijkstra *et al.* (2022) qui visait à évaluer l'activité diaphragmatique, l'utilisation de NEURX DPS RA/4 et le sevrage de la ventilation mécanique à 12 mois chez 33 patients atteints d'une lésion cervicale.

Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)

- **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 NEURX DPS RA/4 est non IRM compatible.

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

La Commission maintient sa demande de disposer des résultats du suivi exhaustif des patients implantés afin d'évaluer le retentissement de NEURX DPS RA/4 sur la qualité de vie des patients et la morbi-mortalité, via la présentation des résultats de la base de données mise en place par le demandeur et la publication des résultats du registre européen.

Population cible

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans l'indication retenue. La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, le nombre de patients implantés avec NEURX DPS RA/4 est inférieur à 10 sur l'année 2023.

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	5
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	7
4. Service Rendu (SR)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	24
4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)	25
5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)	25
5.1 Spécifications techniques minimales	25
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	25
6. Amélioration du Service Rendu (ASR)	26
6.1 Comparateur retenu	26
6.2 Niveau d'ASR	26
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	27
8. Durée d'inscription proposée	27
9. Population cible	27

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – avril 2025

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Les modèles et références faisant l'objet de la demande sont les suivants :

Modèles	Descriptif des produits	Référence	Fréquence de renouvellement revendiquée
Kit NEURX DPS RA/4	Système complet de stimulation du diaphragme, constitué des parties externes (kit patient, réf 20-0024) et des parties implantables (kit de chirurgie, réf 20-0018)	20-0030	Non applicable
Composants externes renouvelables			
NEURX DPS RA/4 Stimulateur	Stimulateur patient	23-0021	4 ans (si nécessaire)
NEURX DPS RA/4 Câble de connexion	Câble de connexion entre le porte-connecteur et le stimulateur du patient	22-0011	2 câbles par an
NEURX DPS RA/4 Porte-connecteur (boîte de 30)	Bases de connexion auto-adhésives pour assurer la connexion électrique entre le connecteur d'électrodes et le câble patient	22-0004	3 mois
NEURX DPS RA/4 Pile au lithium (boîte de 3)	Pile de remplacement pour le stimulateur du patient	29-0007	1 mois par pile soit 3 mois par boîte

1.3 Conditionnement

Unitaire.

Le système complet NEURX DPS RA/4 comprend :

- des composants implantés (kit chirurgical stérile 20-0018) :
 - 4 électrodes intramusculaires stériles ;
 - 1 électrode indifférente sous-cutanée stérile.
- des composants externes (kit patient 20-0024) :
 - 1 valise de transport ;
 - 2 stimulateurs externes ;
 - 2 câbles patient ;
 - porte-connecteurs (boîte de 30) ;
 - 6 piles au lithium ou 6 piles alcaline ;
 - 1 connecteur testeur ;
 - 1 manuel d'utilisation pour le patient et son entourage ;
 - 1 anodes de surface « inter-connect » ;
 - 1 tournevis.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

« *Traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans le cadre de la prise en charge des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4)* ».

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est la : « *Ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie* ».

1.4.3 ASR revendiquée

Une ASR de niveau II est revendiquée.

2. Historique du remboursement

Le dispositif NEURX DPS RA/4 a été évalué pour la première fois par la commission le 14 avril 2009¹ avec un service attendu suffisant dans le traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe (lésions spinales hautes traumatiques strictement au-dessus de C4 et hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises). Sa prise en charge par l'assurance maladie, sous nom de marque fait suite à l'arrêté du 23/02/2010² (Journal officiel du 12/03/2010).

Le 9 avril 2013³, la Commission a attribué un service attendu insuffisant au système NEURX DPS RA/4 chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique ayant un diaphragme stimuable (à la fois du côté gauche et du côté droit) et qui sont atteints d'une hypoventilation alvéolaire, mais n'ayant pas atteint un seuil de capacité vitale forcée inférieur à 45% de la valeur prédite.

Le 05/04/2016⁴, la commission avait émis un avis favorable quant au renouvellement d'inscription de NEURX DPS RA/4 dans les indications retenues en 2009. Dans son avis du 20/09/2016⁵, la commission s'est prononcée pour un changement de libellé de référence du stimulateur répercuté dans l'avis du 05/04/2016. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 13/02/2017⁶ portant modification des conditions d'inscription et renouvellement d'inscription du stimulateur phrénique NEURX DPS RA/4 (Journal officiel du 15/02/2017).

¹ Avis de la commission du 14 avril 2009 relatif à NEURX DPS RA/4, stimulateur phrénique intradiaphragmatique. Haute Autorité de Santé. 2009. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/cepp-1890_neurxdpsra-4.pdf

² Arrêté du 23 février 2010 relatif à l'inscription du stimulateur phrénique intradiaphragmatique NEURX DPS RA/4 de la société Synapse Biomedical Europe au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 12/03/2010. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

³ Avis de la commission du 9 avril 2013 relatif à NEURX DPS RA/4, stimulateur phrénique intradiaphragmatique. Haute Autorité de Santé. 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/neurx_dps_ra-4_09_avril_2013_4236_avis.pdf

⁴ Avis de la commission du 05 avril 2016 relatif à NEURX DPS RA/4, stimulateur phrénique intradiaphragmatique. Haute Autorité de Santé. 2016. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4884_NEURX_05_avril_2016_\(4884\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4884_NEURX_05_avril_2016_(4884)_avis.pdf)

⁵ Avis de la commission du 20 septembre 2016 relatif à NEURX DPS RA/4, stimulateur phrénique intradiaphragmatique. Haute autorité de santé. 2016. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5168_NeuRx%20DPS%20RA4_20_septembre_2016_%20\(5168\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5168_NeuRx%20DPS%20RA4_20_septembre_2016_%20(5168)_avis.pdf)

⁶ Arrêté du 13 février 2017 portant modification des conditions d'inscription et renouvellement d'inscription du stimulateur phrénique NEURX DPS RA/4 de la société SYNAPSE BIOMEDICAL EUROPE inscrit au titre III de la liste des produits et prestations

La dernière évaluation de NEURX DPS RA/4 par la Commission date du 03/12/2019⁷. La Commission a donné un avis favorable quant au renouvellement d'inscription dans le traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans le cadre de la prise en charge des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4) et à l'ajout d'une référence correspondant aux piles alcalines type C pour alimenter le stimulateur du patient. Ce renouvellement et cette modification des conditions d'inscription font suite à l'arrêté du 09/03/2020⁸ (Journal officiel du 12/03/2020).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb DMIA, notification par The British Standards Institution (n°2797), Pays-Bas.

Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CEE (notification par The British Standards Institution (n°2797), Pays-Bas) dont l'échéance initiale était le 19/11/2022.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues à l'amendement (EU) 2023/607 au règlement (EU) 2017/745, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater et d'être dans le cas de figure suivant :

- Dans le cadre de la transition vers le Règlement (UE) 2017/745 et en vertu de l'article 97.1 du Règlement (UE) 2017/745, l'ANSM (ou toute autre autorité compétente européenne) ne s'est pas opposée à la poursuite de la mise à disposition de ce dispositif, sur son territoire, dans l'attente de sa mise en conformité (obtention d'un marquage CE conforme au règlement).

3.2 Description

NEURX DPS RA/4 est un dispositif intradiaphragmatique de stimulation phrénique. La stimulation est délivrée par 2 électrodes au niveau des points moteurs de chaque héli-diaphragme, à proximité des axones des nerfs phréniques. Chacune des 4 électrodes intramusculaires est reliée au générateur externe qui fournit une stimulation biphasique couplée avec une cinquième électrode commune indifférente tunnellisée jusqu'à la sortie percutanée.

- Composants externes

Le stimulateur externe est un appareil à 4 canaux alimenté sur pile qui contrôle les stimulations et le rythme respiratoire. Le stimulateur fournit une stimulation biphasique, à charge équilibrée, capacitivement couplée à chaque électrode avec une électrode commune indifférente placée sous la surface cutanée. Le stimulateur contrôle la charge délivrée selon des paramètres d'amplitude, de durée, de fréquence, de rampe et de temps d'inspiration, ainsi que de fréquences respiratoires programmées par le médecin. Pour utiliser le stimulateur, le patient doit simplement le connecter et le mettre en marche. Aucune autre commande n'est disponible ni nécessaire à son fonctionnement.

Le médecin utilise une station de réglage clinique pour caractériser la réponse des électrodes selon la stimulation et pour programmer le stimulateur externe avec les paramètres spécifiques du patient. Le

remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 15/02/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

⁷ Avis de la Commission du 03/12/2019 relatif à NEURX DPS RA/4, stimulateur phrénique intradiaphragmatique. Haute Autorité de Santé ; 2020. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6053_NEURX%20DPS%20RA-4_03_d%C3%A9cembre_2019_\(6053\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6053_NEURX%20DPS%20RA-4_03_d%C3%A9cembre_2019_(6053)_avis.pdf)

⁸ Arrêté du 9 mars 2020 portant renouvellement d'inscription du stimulateur phrénique intra-diaphragmatique NEURX DPS RA/4 de la société SYNAPSE BIOMEDICAL Europe inscrit aux titres I et III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 12/03/2020. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

stimulateur reçoit les actualisations des paramètres de stimulation après connexion à la station de réglage clinique grâce à une communication bidirectionnelle par un port d'interface série intégré.

– Composants implantés

L'électrode intramusculaire est une sonde à double hélice dotée d'une surface de stimulation exposée en acier inoxydable 316LVM, d'un nœud et de barbillons en polypropylène renforcé. Le corps de la sonde est isolé au moyen d'un revêtement en fluoropolymère PFA (perfluoroalkoxy) et se termine par une fiche en acier inoxydable 316L dotée d'un manchon en silicone renforcé. La sonde mesure de 50 à 60 cm de long, 0,75 mm.

L'électrode indifférente fournit un chemin de retour de courant commun à l'ensemble des électrodes implantées dans le diaphragme. Elle est implantée dans le tissu sous-cutané de la région thoracique latérale et est tunnélisée jusqu'au site de sortie percutané. La sonde est fabriquée dans le même acier inoxydable 316LVM que l'électrode intramusculaire et la sonde percutanée d'extension. Elle se termine également par une fiche en acier inoxydable 316L d'un côté et par une extrémité non isolée de 7 cm de l'autre, pour l'électrode de retour. Sa longueur totale est de 14 cm environ et son diamètre de 0,75 mm.

– Alimentation

Le générateur d'impulsion est alimenté par une seule pile principale. La capacité de la pile permet au générateur d'impulsion de fonctionner de façon continue pendant 2 à 3 semaines. Une pile interne rechargeable secondaire est fournie pour prolonger le temps de fonctionnement de 8 heures supplémentaires (sécurité en cas d'épuisement de la pile principale au cours du sommeil). Le stimulateur émet un signal sonore pour indiquer qu'il fonctionne sur la source d'alimentation secondaire et que la pile principale doit être remplacée.

3.3 Fonctions assurées

Les dispositifs de stimulation sont des dispositifs d'assistance respiratoire implantés définitivement qui visent à rétablir la contraction du diaphragme. Ils sont destinés aux patients dont la commande respiratoire est atteinte alors que le système neuromusculaire périphérique est intact.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 78), les actes associés à l'implantation de NEURX DPS RA/4 sont référencés sous les chapitres « Électromyographie du cou et du tronc ; Actes thérapeutiques sur le nerf phrénique ; Plastie du diaphragme pour éventration ; Mesure de pression sur le tronc ».

Code	Libellé de l'acte
AHQP007	Électromyographie du diaphragme par électrodes de surface avec épreuve de stimulation phrénique
AHQB031	Électromyographie du diaphragme par électrodes aiguilles, avec épreuve de stimulation du nerf phrénique
AHLA002	Implantation d'électrode de stimulation du nerf phrénique par thoracotomie, avec pose d'un stimulateur externe
AHGA001	Ablation d'électrode de stimulation du nerf phrénique, par thoracotomie

AHKA001	Changement d'électrode de stimulation du nerf phrénique, par thoracotomie
LLMC019	Plastie d'une coupole du diaphragme pour éventration, par cœlioscopie
LLQD001	Mesure de la pression transdiaphragmatique par double ballonnet, par voie œso-phagienne

4. Service Rendu (SR)

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 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué le dispositif NEURX DPS RA/4 à plusieurs reprises :

Avis	14/04/2009 ¹	09/04/2013 ³	05/04/2016 ⁴	03/12/2019 ⁷
Indication	Traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans les indications suivantes : – Lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4) ; – Hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises	– Patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) ayant un diaphragme stimuable (à la fois du côté gauche et du côté droit), ce qui peut être démontré par une contraction volontaire ou par des études de conduction du nerf phrénique, et qui sont atteints d'une hypoventilation alvéolaire, mais n'ayant pas atteint un seuil de capacité vitale forcée (CV) inférieur à 45% de la valeur prédite.	Traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans les indications suivantes : – Lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4) ; – Hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises	Traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans le cadre de la prise en charge des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4)
SA/SR	Suffisant	Insuffisant	Suffisant	Suffisant Insuffisant dans l'indication hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises
Comparateurs retenus	Ventilation mécanique externe	NA	Ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie	Ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie
ASA/ASR	ASA II	NA	ASR II	ASR II
Données fournies	L'évaluation du stimulateur phrénique intradiaphragmatique NEURX RA/4 repose sur les 80 premières implantations faites Etats-Unis, au Canada et en Islande dans le cadre de la procédure FDA Investigational Device Exemption (IDE) : – une série prospective consécutive de 50 patients implantés entre 2000 et 2007 chez des patients atteints de lésion spinale haute traumatique (suivi moyen : 2 ans [0,5-8] ; – trois études chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique : i) étude de faisabilité sur 16 patients ; ii) étude compassionnelle sur 2 patients ; iii) étude pivot observationnelle (inclusions en cours, résultats non rapportés).	Un rapport sur un sous-groupe de patients. L'objectif était de démontrer que le dispositif NEURX DPS RA/4 remplit les conditions pour obtenir auprès de la FDA le statut Humanitarian Device Exemption (HDE) chez les patients atteints de SLA en hypoventilation alvéolaire avec un critère objectif de mise en place de la ventilation mécanique. Les données de 88 patients avec hypoventilation alvéolaire associée à un critère objectif de mise en place d'une ventilation mécanique ont été analysées. Une étude ancillaire à l'étude pivot précédente qui avait pour objectif d'évaluer l'impact de la stimulation phrénique sur le sommeil des patients atteints de SLA. Les patients ont eu une évaluation de leur sommeil à l'inclusion puis à 3 et 7 mois post-implantation.	7 études cliniques, dont 6 sont spécifiques de NEURX DPS RA/4. Il s'agit de 3 études prospectives observationnelles et de 3 études rétrospectives. Dans ces études, le pourcentage de patients utilisant la stimulation phrénique à plein temps (24h/24), c'est-à-dire sevrés de ventilation mécanique externe, est compris entre 40 et 73%.	– une série de cas incluant 9 patients comparant le dispositif de stimulation phrénique intrathoracique ATROSTIM (n=5) au dispositif de stimulation phrénique intra-diaphragmatique NEURX (n=4) ; – une revue systématique portant sur 148 patients implantés par NEURX entre 2000 et 2015 ; – un guide de procédure interventionnelle élaboré par le NICE (2017) ; – une étude observationnelle, monocentrique, avec recueil rétrospectif des données comparant les patients implantés par NEURX (n=40) et les patients sous ventilation mécanique externe (n=61) ; – une étude observationnelle, monocentrique, non comparative avec analyse rétrospective des données portant sur 92 patients implantés par NEURX entre 2000 et 2017 ;

				– un protocole national de diagnostic et de soins sur le syndrome d'On-dine (2018).
Conditions de renouvellement	Le renouvellement sera subordonné à la présentation des résultats d'une étude permettant d'évaluer le retentissement du stimulateur NEURX RA/4 sur la qualité de vie et la morbi-mortalité	NA	Suivi exhaustif des patients implantés afin d'évaluer le retentissement de NEURX DPS RA/4 sur la qualité de vie des patients et la morbi-mortalité, via la présentation des résultats de la base de données mise en place par le demandeur. « Les données de suivi de tous les patients implantés en France (demandées par la Commission dans son avis du 14 avril 2009), seront recueillies par le biais d'une base de données internationale. Cette base de données, développée par le fabricant, devrait être opérationnelle en 2016 ».	La Commission maintient sa demande de disposer des résultats du suivi exhaustif des patients implantés afin d'évaluer le retentissement de NEURX DPS RA/4 sur la qualité de vie des patients et la morbi-mortalité, via la présentation des résultats de la base de données mise en place par le demandeur.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

La firme a fourni les nouvelles données non spécifiques suivantes :

- Les recommandations du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (2023)⁹ sur la stimulation intramusculaire du diaphragme pour l'insuffisance respiratoire chronique dépendante d'un ventilateur à la suite de lésions médullaires hautes ;
- Les recommandations de l'*American College of Surgeons* (ACS) (2022)¹⁰ sur lésions de la colonne vertébrale ;
- Un rapport de l'*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF) (2022)¹¹ sur les soins respiratoires spécifiques pour les patients atteints de lésions médullaires aiguës et chroniques. *Ce rapport étant rédigé en allemand, il n'est pas retenu, conformément à la doctrine de la Commission.*
- Une étude monocentrique à collecte des données prospective de Kaufman *et al.* (2022)¹² chez 10 patients dont l'objectif était d'évaluer un algorithme de traitement chirurgical intégrant l'implantation d'un stimulateur phrénique intra-diaphragmatique avec différents degrés de reconstruction neuromusculaire. *Compte tenu de son objectif ne portant ni sur l'efficacité ni sur la sécurité des stimulateurs phréniques, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*
- Une étude de Cavka *et al.* (2021)¹³ dont l'objectif était de discuter des progrès dans l'utilisation de la stimulation du diaphragme, de ces effets potentiels et de sa prise en compte en tant que stratégie de réadaptation complémentaire ainsi que de présenter un modèle conceptuel de réadaptation respiratoire. *Compte tenu de son objectif et de l'absence de méthodologie et de gradation des recommandations, cette publication n'est pas retenue par la Commission.*

NICE (2023)

Il s'agit d'une actualisation de ses recommandations de 2017.

Le NICE a procédé à revue de la littérature sur l'efficacité et la sécurité de la stimulation intramusculaire du diaphragme jusqu'au 16 janvier 2023 en consultant les bases de données MEDLINE, PREMEDLINE, EMBASE, COCHRANE, HTA database ainsi que les registres d'essais cliniques. Au total, 6 études dont 3 spécifiques à NEURX DPS RA/4 ont été retenues et analysées :

⁹ NICE. Interventional procedures guidance. Intramuscular diaphragm stimulation for ventilator-dependent chronic respiratory failure from high spinal cord injuries. 2023. Disponible à l'adresse : [IPG762 Intramuscular diaphragm stimulation for ventilator-dependent chronic respiratory failure from high spinal cord injuries: Overview 24/05/2023 \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk/ipg762)

¹⁰ ACS. Spine injury. Best practices guidelines. Trauma quality programs. 2022. Disponible à l'adresse : https://www.facs.org/media/k45gikqv/spine_injury_guidelines.pdf

¹¹ AWMF. S2k-Leitlinie Atmung, Atemunterstützung und Beatmung bei akuter und chronischer Querschnittlähmung. 2022. Disponible à l'adresse : https://register.awmf.org/assets/guidelines/179-011m_S2k_Atmung-Atemunterstuetzung-Beatmung-bei-akuter-und-chronischer-Querschnittlaehmung_2022-11.pdf

¹² Kaufman MR, Bauer T, Campbell S, Rossi K, Elkwood A, Jarrahy R. Prospective analysis of a surgical algorithm to achieve ventilator weaning in cervical tetraplegia. *J Spinal Cord Med.* 2022;45(4):531-535.

¹³ Cavka K, Fuller DD, Tonuzi G, Fox EJ. Diaphragm Pacing and a Model for Respiratory Rehabilitation After Spinal Cord Injury. *J Neurol Phys Ther.* 2021;45(3):235-242.

Étude	Méthode	Critère de jugement (CJ) efficacité	CJ sécurité
Onders <i>et al.</i> (2022) ¹⁴	Étude multicentrique simple bras à collecte prospective des données (N=53) + méta-analyse avec 4 autres études (N=192). Age moyen patients : 36 ans Indication : – Lésion de la moelle épinière cervicale cliniquement stable avec dépendance à la ventilation mécanique ; – âge >18 ans ; – continuité du nerf phrénique bilatéral cliniquement acceptable ; – mouvement du diaphragme avec stimulation visible sous fluoroscopie ; – saturation en oxygène >90%. Dispositif : NEURX DPS RA/4 Durée du suivi non précisée.	Proportion de patients utilisant NEURX DPS RA/4 pour respirer sans assistance respiratoire au moins 4 heures par jour : – Analyse primaire : 96,2% (51/53) (IC95%: 87,0-99,5) – Méta-analyse : 92,2% (IC95%: 82,6-96,7) Proportion de patients utilisant NEURX DPS RA/4 pour respirer sans l'assistance d'un ventilateur pendant 24 heures par jour : 58,5% (31/53) (IC95%: 44,1- 71,9) Les patients de l'étude primaire ont pu atteindre 4 heures d'utilisation continue en 2,6 mois en moyenne (IC95%: 1,9-3,2 mois) et 24 heures d'utilisation continue en 7,6 mois en moyenne (IC95% : 3,6 à 11,7 mois). Pourcentage du volume courant par rapport aux besoins de base : – tous les patients : 48,4% (IC95%: 37,0-59,9) – hommes : 42,1% (IC95%: 29,0-55,1) – femmes : 70,1% (IC95%: 47,7-92,5)	Étude primaire : – Pneumonie : n=4/53 (7,6%) ; 11 épisodes (la stimulation a été reprise après la disparition de la pneumonie, généralement en 1 à 2 semaines). – Infection de la sonde : n=2/53 (3,8%) (résolue avec des antibiotiques) Aucun événement indésirable grave lié au dispositif n'a été signalé au cours de l'étude. Autres études utilisées dans la méta-analyse : Effets indésirables liés au dispositif : – infection au niveau du site de sortie du fil d'électrode (17%) – douleur lors de la stimulation (14%) – problèmes liés au fil d'électrode nécessitant une hospitalisation (13%)
Onders <i>et al.</i> (2018) ¹⁵	Étude à collecte rétrospective des données (N=92 ; incluant 39 patients de l'étude Onders <i>et al.</i> (2022)). Âge moyen au moment de la lésion : 27 ans. Indication : patients souffrant d'une lésion traumatique de la moelle épinière, avec un diaphragme stimuable. Dispositif : NEURX DPS RA/4 Suivi au long terme.	Proportion de patients utilisant un NEURX DPS RA/4 pour respirer sans assistance respiratoire au moins 4 heures par jour : 88,0% (81/92) Proportion de patients utilisant un NEURX DPS RA/4 pour respirer sans l'assistance d'un ventilateur pendant 24 heures par jour : 60,9% (56/92) Cette proportion était plus élevée chez les patients ayant subi l'intervention dans l'année suivant l'accident (72,7% [24/33]) que chez ceux ayant subi l'intervention 2 ans après (51,2% [22/43]). Récupération complète de la respiration avec suppression ultérieure de la stimulation du diaphragme : 5,4% (5/92) ; les 5 patients ont subi l'intervention dans les 6 mois suivant la blessure.	Mortalité : 33,7% (31/92) La cause du décès était inconnue chez 14 patients. Pour les 17 patients restants, la cause du décès comprenait : – infarctus du myocarde (n=2) – homicide (n=1) – mastocytose systémique (n=1) – embolie pulmonaire (n=2) – overdose (n=1) – syndrome de Guillain-Barré (n=1) – débranchement du ventilateur (NEURX ne fonctionnait pas à ce moment-là) (n=1) – convulsions (n=1) – accident vasculaire cérébral (n=1)

¹⁴ Onders RP, Khansarinia S, Ingvarsson PE, Road J, Yee J, Dunkin B, et al. Diaphragm pacing in spinal cord injury can significantly decrease mechanical ventilation in multicenter prospective evaluation. *Artif Organs*. 2022;46(10):1980-1987.

¹⁵ Onders RP, Elmo M, Kaplan C, Schilz R, Katirji B, Tinkoff G. Long-term experience with diaphragm pacing for traumatic spinal cord injury: Early implantation should be considered. *Surgery*. 2018;164(4):705-711.

		Échec du sevrage de la ventilation mécanique : 5,4% (5/92) ; 1 patient était sous respirateur depuis 25 ans et présentait une scoliose importante. Survie médiane globale : 22,2 ans	– ostéomyélite septique (n=1) – pneumonie (n=1) – hyperthermie maligne (n=1) – arrêt des soins (n=2)
Monden <i>et al.</i> (2022) ¹⁶	Étude à collecte rétrospective des données (N=28). Age moyen patients : 34 ans Indication : Patients atteints de tétraplégie haute dépendante d'un ventilateur et auxquels on a implanté un stimulateur phrénique. Dispositif : non précisé. Suivi moyen de 3,1 ans.	Temps médian passé à utiliser le stimulateur phrénique par jour : 15,0 heures (6,0 à 23,5 h) 14,3% (4/28) des patients avaient repris une respiration indépendante, sans stimulation diaphragmatique ni ventilation mécanique, au moment de l'entretien, passant une durée médiane de 5,5 heures (1,0 à 14,5 h) à respirer de manière indépendante par jour. La plupart des patients avaient encore recours à la ventilation mécanique lorsqu'ils n'utilisaient pas leur stimulateur phrénique. Effet du stimulateur phrénique sur la qualité de vie : – Activités améliorées : 60,7% (17/28) – Déplacements facilités : 40,7% (11/28) – Plus difficile de se déplacer : 7,4% (2/28) – Emploi/productivité facilités : 35,7% (10/28) – Pas de changement dans l'emploi/la productivité : 64,3% (18/28) Lorsqu'on a demandé aux patients d'indiquer ce qu'ils n'aimaient pas dans le DPS, 5 d'entre eux ont décrit son effet négatif sur la parole (limitation du nombre de mots qu'un patient pouvait prononcer sans faire de pause, mauvaise qualité de la voix, impossibilité de parler). La plupart des patients (96%) étaient heureux d'avoir été implantés et 86% se sont déclarés satisfaits (certains patients ont depuis repris la ventilation mécanique mais ont apprécié l'opportunité d'essayer un stimulateur phrénique).	Complications dans les 2 semaines suivant l'implantation : 17,9% (5/28) (rupture de sonde/mauvais placement de sonde (n=2), temps de cicatrisation supplémentaire après l'opération (n=1), pneumothorax (n=1), réaction indésirable au stimulateur (n=1)). Chirurgie supplémentaire nécessaire pour complications ou dysfonctionnement du stimulateur : 25,0% (7/28) (réparations ou repositionnement des fils (n=5), retrait du stimulateur (n=1), pneumothorax (n=1)). Complications continues (> 2 semaines) : – Douleur : 14,3% (4/28) – Infection aux sites des fils : 14,3% (4/28) – Pneumonie/aspiration : 21,4% (6/28) – Spasticité : 17,8% (5/28) Post-implantation : – La fréquence des épisodes d'aspiration était plus faible chez 2 patients, plus élevée chez 1 patient et identique chez 24 patients. – La fréquence des infections ou des pneumonies était plus faible chez 4 patients, plus élevée chez 3 patients et identique chez 20 patients.
Wijkstra <i>et al.</i> (2022) ¹⁷	Étude à collecte rétrospective des données (N=33). Age moyen patients : 33 ans (2 à 65 ans) Indication : patients âgés d'au moins 1 an présentant une lésion de la moelle épinière cervicale ayant entraîné une dépendance	Temps médian passé à utiliser le stimulateur phrénique par jour : – 6 mois : 11 heures (2 à 18 h ; n=26) – 12 mois : 14 heures (4 à 24 h ; n=22) Proportion de patients utilisant un stimulateur pendant au moins 4 heures par jour :	Événements indésirables : – Décès : 15,2% (5/33 ; 2 euthanasies, 2 pneumonies, fièvre d'origine inconnue) – Hospitalisation : 15,2% (5/33 ; 3 pneumonies, 1 drainage pleural pour infection, 1 thrombose veineuse profonde)

¹⁶ Monden KR, Coker J, Charlifue S, Bennett SJ, Draganich C, Coons D, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Ventilator-Dependent High Tetraplegia Managed With Diaphragmatic Pacing Systems. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(4):773-778.

¹⁷ Wijkstra PJ, van der Aa H, Hofker HS, Curto F, Giacomini M, Stagni G, et al. Diaphragm Pacing in Patients with Spinal Cord Injury: A European Experience. *Respiration.* 2022;101(1):18-24.

	totale ou partielle à l'égard de la ventilation mécanique. Dispositif : NEURX DPS RA/4 Suivi à 12 mois.	– 6 mois : 73,1% (19/26) – 12 mois : 77,3% (17/22) Proportion de patients utilisant un stimulateur pendant au moins 15 heures par jour : – 6 mois : 42,3% (11/26) – 12 mois : 50,0% (11/22) Proportion de patients utilisant un stimulateur pendant 24 heures par jour, sans ventilation mécanique : – 6 mois : 23,1% (6/26) – 12 mois : 36,4% (8/22) Proportion de patients utilisant un stimulateur phrénique pour la stimulation nocturne : – 6 mois : 46,2% (12/26) – 12 mois : 57,1% (12/21)	Événements respiratoires non liés à la procédure ou au dispositif : 45,5% (15/33 ; 9 pneumonies, 2 pneumothorax, 2 atélectasies, 1 congestion bronchique, 1 arrêt respiratoire) Événements liés au dispositif ou à la procédure : 21,2% (7/33) ; 2 capnothorax, 1 pneumothorax, 1 révision du stimulateur nécessitant une hospitalisation, 1 éruption du fil du stimulateur, 1 hémorragie au niveau du site d'accès, 1 co-contraction du muscle abdominal.
Garara <i>et al.</i> (2016) ¹⁸	Revue systématique incluant 2 études multicentriques à collecte des données rétrospective, 8 séries de cas et 2 rapports de cas (N=186). Age moyen patients : 22 à 39 ans (de 16 à 74 ans) Indication : patients adultes souffrant d'une lésion cervicale traumatique haute et dépendants d'un ventilateur. Dispositif : non précisé. Suivi à 6 mois et 2 ans.	Succès technique : La procédure a échoué chez 1 patient, en raison d'une mauvaise appréciation de la conduction du nerf phrénique préopératoire. Libération complète de la ventilation mécanique : entre 40% et 72,7% des patients ont totalement arrêté l'assistance respiratoire (à l'exclusion des rapports de cas).	Événements signalés : – capnothorax et pneumothorax postopératoires chez 42% des patients. Tous ont été traités avec succès par l'observation, une simple aspiration ou un drain thoracique. – Infection postopératoire (n=2) (1 infection superficielle de la plaie traitée par des antibiotiques oraux et par le raccourcissement et la terminaison des électrodes tunnellisées et 1 infection retardée de la plaie due à un granulome de suture au niveau du site de connexion superficielle du fil qui a été traitée par l'externalisation des électrodes). – Stimulateur phrénique interagissant avec un stimulateur cardiaque interne préexistant (n=1) – Aspiration intermittente de nourriture pendant les repas, attribuée à la contraction du diaphragme provoquant une forte pression négative dans les voies aériennes (n=1) (une valve de Passy-Muir a été utilisée pour gérer avec succès les symptômes).

¹⁸ Garara B, Wood A, Marcus HJ, Tsang K, Wilson MH, Khan M. Intramuscular diaphragmatic stimulation for patients with traumatic high cervical injuries and ventilator dependent respiratory failure: A systematic review of safety and effectiveness. *Injury*. 2016;47(3):539-44.

Dong *et al.* (2021)¹⁹

Étude de cas (N=1).

Age du patient : 22 ans

Indication : le patient présentait une quadriplégie rapidement progressive, avec un infarctus aigu de la moelle épinière secondaire à des embolies fibrocartilagineuses provenant d'un disque, compliqué par une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique chronique.

Dispositif : non précisé.

Suivi à 1 mois.

Le dispositif a été implanté avec succès sans aucune complication.

Deux mois après l'implantation du stimulateur, le patient a développé de fréquentes contractions ventriculaires prématurées suivies d'une fibrillation ventriculaire et d'un arrêt cardiaque. La circulation a été rétablie après une réanimation cardiopulmonaire prolongée par un algorithme de réanimation cardiaque avancée comprenant de nombreux chocs. Un défibrillateur cardiaque implantable simple chambre a été implanté et la tension du stimulateur a été réduite.

¹⁹ Dong T, Chami T, Janus S, Hajjari J, Fernandez AS, Josephson R. Diaphragmatic pacemaker-induced ventricular tachycardia leading to cardiac arrest: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5(9):ytav352.

Les conclusions du NICE sont les suivantes :

« Le niveau de preuve est limité en raison du manque de données à long terme et l'absence d'essai clinique de qualité. Les données suggèrent que cette procédure peut améliorer la qualité de vie et permettre aux patients de se passer de ventilateur pendant un certain temps chaque jour. Les données relatives à la sécurité comprennent des rapports d'infection du site d'insertion des électrodes et des cas de pneumonie, mais il n'est pas certain que la pneumonie soit directement causée par la procédure. D'autres études sont nécessaires pour obtenir davantage de données sur la sécurité et les résultats à long terme.

Les lésions de la moelle épinière étant gravement invalidantes, cette procédure est l'une des rares options qui pourraient permettre aux patients, dépendant d'une ventilation mécanique, de se passer de ventilateur pendant un certain temps. Cette procédure est donc recommandée mais uniquement dans des dispositions particulières²⁰ ».

American College of Surgeons (ACS) (2022)

Les recommandations de l'ACS chez les patients sous ventilation avec des lésions médullaires hautes (C4 ou au-dessus) sont les suivantes :

- La stimulation du diaphragme chez les patients atteints de lésions médullaires hautes doit être considérée afin de planifier des stratégies de ventilation à long terme et de déterminer le potentiel de sevrage du ventilateur du patient.

L'ACS recommande différentes techniques pour aider les patients atteints de lésions cervicales hautes à se sevrer de la ventilation mécanique :

- L'optimisation de l'hygiène pulmonaire et des médicaments ;
- L'utilisation de la ventilation à haut volume ;
- La ventilation non invasive.

Au total, la stimulation phrénique est une alternative à la ventilation mécanique chez les patients avec des lésions médullaires hautes et des nerfs phréniques intacts.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- Un courrier daté du 13 juin 2024 sur le recueil exhaustif²¹ (étude post-inscription) des patients implantés d'un stimulateur NEURX DPS RA/4 en France (aucun protocole incluant la description statistique envisagée pour ce registre n'a été fourni) ;
- Une étude à collecte prospective des données, multicentrique de Onders *et al.* (2022)¹⁴ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de NEURX DPS RA/4 chez 53 patients dépendants de la ventilation mécanique suite à une lésion de la moelle épinière avec un suivi à 12 mois. Cette

²⁰ Dispositions particulières : il existe des incertitudes quant à la sécurité ou à l'efficacité d'une procédure. Nous recommandons également des dispositions spéciales si des risques de dommages graves sont connus. Ces risques devront être soigneusement expliqués au patient avant qu'il ne prenne une décision.

Une recommandation de dispositions spéciales met l'accent sur la nécessité d'un consentement éclairé. Cela concerne à la fois le patient (ou le soignant) et le personnel médical de haut niveau, tel que le responsable de la gouvernance clinique de l'établissement.

Les cliniciens qui utilisent ces procédures doivent collecter des données, par le biais d'un audit ou d'une recherche. Si aucune méthode de collecte de données n'est déjà disponible, nous publierons un outil d'audit en même temps que le guide.

²¹ Perrouin-Verbe B. Courrier - Rapport de synthèse des patients implantés d'un stimulateur diaphragmatique phrénique par voie intra-diaphragmatique (intra-peritoneal diaphragm pacing stimulator (IP-DPS). 13 juin 2024.

étude étant déjà analysée dans le rapport technologique du NICE et incluant une série de patients (N=39) déjà analysés dans le précédent avis de la Commission⁷ (Onders et al. 2018¹⁵), elle n'est pas détaillée à nouveau.

- Une étude à collecte rétrospective des données, multicentrique de Wijkstra et al. (2022)¹⁷ qui visait à évaluer l'activité diaphragmatique, l'utilisation de NEURX DPS RA/4 et le sevrage de la ventilation mécanique à 12 mois chez 33 patients atteints d'une lésion cervicale.
- Une étude à collecte des données rétrospective, monocentrique de Kerwin et al. (2020)²² dont l'objectif était d'évaluer si l'implantation de NEURX DPS RA/4 chez 40 patients atteints de lésions aiguës de la moelle épinière cervicale pouvait réduire les coûts hospitaliers par rapport aux patients n'ayant pas été traités par NEURX DPS RA/4. *Compte tenu de son objectif ne portant ni sur l'efficacité ni sur la sécurité de NEURX DPS RA/4, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*
- Une étude multicentrique à collecte des données rétrospective de Monden et al. (2022)¹⁶ qui visait à explorer la qualité de vie et les complications des patients après l'implantation d'un système de stimulation phrénique intra-diaphragmatique chez 31 patients. *Cette étude ne précisant pas le nom du dispositif implanté et étant déjà analysée dans le rapport technologique du NICE, elle n'est pas détaillée à nouveau et est considérée comme non spécifique.*
- Un rapport de cas de Yokota et al. (2022)²³ qui visait à présenter les résultats de l'implantation du dispositif NEURX DPS RA/4 chez un unique patient. *Conformément au guide de dépôt LPPR, cette publication n'est pas retenue par la Commission.*

Étude post-inscription – Rapport du 13 juin 2024

Il s'agit d'une étude observationnelle de recueil prospectif de patients tétraplégiques hauts implantés avec le système de stimulation phrénique intra-diaphragmatique NEURX DPS RA/4 dont l'objectif est d'évaluer le retentissement de NEURX DPS RA/4 sur la qualité de vie et la morbi-mortalité des patients tétraplégiques hauts suivis à 3 ans.

Méthode

Les sujets inclus dans la base de données sont les patients dépendant d'une ventilation mécanique externe présentant une lésion spinale haute (strictement au-dessus de C4) traumatique ou autre et implantés avec NEURX DPS RA/4.

Les critères de jugement ne sont pas définis.

Aucune description des analyses statistiques n'a été faite.

Les données du bilan de pré-inclusion ont été recueillies rétrospectivement après l'implantation du stimulateur tandis que les données post-implantation ont été recueillies prospectivement pour les patients nouvellement implantés et rétrospectivement pour les patients déjà implantés.

A la date du rapport, les patients ont été suivis en moyenne 2,35 ans (0,7 à 3,5).

Résultats

Au total, depuis 2021, 6 patients ont été implantés dans le CHU de Nantes :

- 3 patients durant leur primo-rééducation pour la prise en charge de leur tétraplégie ;
- 1 patient transféré d'un autre centre de la région pour pose du stimulateur dans le cadre de sa primo-rééducation ;

²² Kerwin AJ, Diaz Zuniga Y, Yorkgitis BK, Mull J, Hsu AT, Madbak FG, et al. Diaphragm pacing decreases hospital charges for patients with acute cervical spinal cord injury. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2020;5(1):e000528.

²³ Yokota K, Masuda M, Koga R, Uemura M, Koga T, Nakashima Y, et al. Diaphragm pacing implantation in Japan for a patient with cervical spinal cord injury: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(26):e29719.

- 2 autres patients vivant à leur domicile.

Les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

	N=6
Sexe	5 hommes ; 1 femme
Âge moyen au moment de la lésion médullaire	41 ans (17 à 53)
Etiologie de la lésion	– 5 traumatiques – 1 vasculaire (ischémie)
Niveau neurologique de la lésion (dernier niveau sain)	– 5 patients C2 – 1 patient C3
Caractère complet ou incomplet (Grade AIS²⁴)	– 5 complets grade AIS A – 1 incomplet grade AIS B (incomplet sensitif)
Statut ventilatoire pré-implantation	– 4 patients dépendants d'un respirateur 24h/24h (ventilation invasive sur trachéotomie) – 2 patients avaient des possibilités de ventilation spontanée l'un de 8h/24h et l'autre de 18h/24h (préservation partielle d'un hemi-diaphragme)
Délai moyen d'implantation post-lésion (années)	– 5,56 ans (1,3 à 13)

Tous les patients ont bénéficié d'une stimulation phrénique. Tous, sauf un, avaient des réponses bilatérales diaphragmatiques à cette stimulation, dont un des réponses très faibles. Un patient n'avait pas la moindre réponse à droite (section du nerf phrénique dans la cadre d'une tentative de réinnervation du nerf phrénique à droite) et une très faible réponse à gauche.

Chez ces deux derniers patients (réponses bilatérales très faibles chez un ; absence de réponse à droite et faible réponse à gauche chez l'autre), l'indication de l'implantation de NEURX DPS RA/4 a été compassionnelle sur demande du patient.

- Utilisation de NEURX DPS RA/4 et durée de sevrage du respirateur par 24h

Un total de 2 patients est aujourd'hui sevré 24h/24 et 2 autres patients pourraient l'être mais ont fait le choix de maintenir une part de ventilation mécanique (confort).

N=6	Durée de la ventilation mécanique préopératoire	Utilisation du DPS et autonomie ventilatoire/24h	Ventilation mécanique résiduelle/24h et indication
Patient n°1	24h/24h	24h/24h	0h
Patient n°2	16h/24h	18h/24h	6h la nuit (pour le confort), sevrage complet possible
Patient n°3	24h/24h	22h/24h	2h (pour le confort), sevrage complet possible
Patient n°4	24h/24h	0h	24h/24h (usage du DPS en compassionnel)
Patient n°5	6h/24h	24h/24h	0h
Patient n°6	24h/24h	2h/24h	22h/24h (usage du DPS en compassionnel)

²⁴ Échelle ASIA (grade AIS) : échelle de classification des lésions médullaires selon les déficiences engendrées, cotée de A (défiance complète, aucune fonction motrice ni sensitive au niveau des segments sacrés) à E (normale, fonctions motrices et sensitives normales).

– Evènements respiratoires pré- et post-implantation

Une diminution des complications respiratoires post-implantation est observée chez tous les patients implantés, à l'exception du patient n°2 souffrant de nombreuses comorbidités (BPCO, consommation de tabac, prescription inappropriée de morphiniques pour douleurs neuropathiques).

N=6	Pré-implantation	Post-implantation
Patient n°1	1 atélectasie (1ère année post-lésion) 1 pneumopathie (1ère année post-lésion)	0
Patient n°2	2 pneumopathies (1ère année post-lésion)	2 pneumopathies à 34 et 36 mois post-implantation
Patient n°3	1 atélectasie (2ème année post-lésion)	0
Patient n°4 (compassionnel)	Pas d'évènement dans les 3 ans précédant l'implantation	0
Patient n°5	2 pneumopathies sur 2 ans	0
Patient n°6 (compassionnel)	2 atélectasies la 1ère année post-lésion	0

– Autres évènements indésirables

Aucune complication per-opératoire n'a été rapportée.

Aucun sepsis, aucune complication ni dysfonction du matériel n'a été observée.

Un patient (patient n°2) a attesté d'une recrudescence de ses douleurs neuropathiques lésionnelles préexistantes après l'implantation du DPS (jugées non liées à la stimulation).

– Qualité de vie

Le rapport note que « tous les patients implantés attestent une amélioration de la phonation, du goût et de l'olfaction post-implantation ainsi que de leur qualité de vie et de leur image de soi. La gêne auditive notamment nocturne provoquée par la ventilation mécanique, pour le patient et le/la conjoint(e) disparaît également grâce au stimulateur ».

Commentaires

Les résultats de ce recueil prospectif de patients français implantés par NEURX DPS RA/4 suggère une possibilité de sevrage de la ventilation mécanique > 12h et une diminution des complications respiratoires post-implantation. Les indications des patients inclus sont superposables à l'indication revendiquée à l'exception des deux patients (2/6) ayant bénéficié de l'implantation compassionnelle du dispositif. Néanmoins, ce registre inclut un très faible nombre de patients. Par ailleurs, aucun protocole décrivant les critères de jugement et la méthode d'analyse statistique des données, ni rapport d'étude n'ont été fournis. Aucune échelle de qualité de vie n'appuie les revendications du rapport d'étude. À noter que des discordances entre le « protocole » et le courrier joint ont été constatées, notamment sur le site d'implantation du dispositif NEURX DPS RA/4 (CHU de Nantes au lieu de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris) et sur le nombre de patients qui devaient être rétrospectivement intégrés au registre (aucune inclusion rétrospective signalée dans le rapport). En conclusion, en l'état, l'étude post-inscription ne répond pas à la demande de la Commission de disposer de données sur la qualité de vie des patients et la morbi-mortalité.

Étude de Wijkstra et al. (2022)

L'étude de Wijkstra et al. (2022) a été incluse dans le rapport technologique du NICE. Néanmoins, cette étude portant sur le registre européen de patients implantés par NEURX DPS RA/4, elle est détaillée ci-dessous.

Il s'agit d'une étude à collecte rétrospective des données, multicentrique, qui visait à évaluer l'activité diaphragmatique, l'utilisation de NEURX DPS RA/4 et le sevrage de la ventilation mécanique à 12 mois chez 33 patients atteints d'une lésion cervicale.

Cette publication porte sur le registre européen (Italie, Espagne et Pays-Bas).

Méthode

Les patients inclus étaient âgés d'au moins 1 an et ont subi une lésion cervicale ayant entraîné une dépendance totale ou partielle à l'égard de la ventilation mécanique. Les critères d'exclusion comprenaient l'absence de réponse du diaphragme à la stimulation et toute comorbidité significative, troubles psychiatriques ou isolement social complet.

L'éligibilité des patients au dispositif NEURX DPS RA/4 a porté sur une évaluation de la stimulabilité du diaphragme. Chaque centre a utilisé son propre protocole. Les patients dont le diaphragme n'était pas stimuable n'ont pas reçu de système NEURX DPS RA/4.

Les critères de jugement n'étaient pas définis.

Résultats

Au total, depuis décembre 2007, 46 patients (20 en Espagne, 16 en Italie et 10 aux Pays-Bas) ont été évalués en vue d'une implantation de NEURX DPS RA/4. Parmi eux, 13 patients n'ont pas été implantés pour les raisons suivantes :

- diaphragmes non stimulables lors de la cartographie des points moteurs (53,8%) ;
- échec des tests de conduction du nerf phrénique (30,8%) ;
- 2 (15,4%) patients n'étaient pas des candidats appropriés pour le système NEURX :
 - 1 patient avec une pression transdiaphragmatique de 30% considérée comme trop élevée pour le dispositif ;
 - 1 patient avec une apnée obstructive du sommeil qui pourrait s'aggraver avec le dispositif.

Parmi les 33 patients implantés, 26 et 22 patients ont effectué les visites de suivi à 6 et 12 mois respectivement. Cinq patients sont décédés pendant le suivi et 3 patients ont arrêté d'utiliser le dispositif.

Les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

Caractéristiques	Statut du patient		
	Implanté (N=33)	Non implanté (N=13)	Tous les patients (N=46)
Genre, n (%)			
Homme	24 (72,7%)	10 (76,9%)	34 (73,9%)
Femme	9 (27,3%)	3 (23,1%)	12 (26,1%)
Age au moment de l'accident, en années			
Moyenne $\pm$ écart-type	33,0 $\pm$ 19,9	24,6 $\pm$ 20,2	30,6 $\pm$ 20,2
Médiane (écart interquartile)	35,3 (17,1 ; 45,9)	17,9 (11,6 ; 33,0)	29,0 (17,0 ; 45,6)
Min/Max	2,4/65,1	1,2/65,8	1,2/65,8
Lésion médullaire causée par un traumatisme, n (%)	N=32	N=13	N=45

Oui	26 (81,3%)	10 (76,9%)	36 (80,0%)
Non	6 (18,7%)	3 (23,1%)	9 (20,0%)
Niveau de lésion médullaire, n (%)	N=32	N=13	N=45
C0	0	1 (7,7%)	1 (2,2%)
C1	8 (25,0%)	2 (15,4%)	10 (22,2%)
C1/C2	4 (12,5%)	0	4 (8,9%)
C2	8 (25,0%)	6 (46,2%)	14 (31,1%)
C3	3 (9,4%)	2 (15,4%)	5 (11,1%)
C3/C4	1 (3,1%)	0	1 (2,2%)
C4	7 (21,9%)	2 (15,4%)	9 (20,0%)
C4/C5	1 (3,1%)	0	1 (2,2%)
Type de blessure, n (%)	N=32	N=13	N=45
Complète	22 (68,8%)	11 (84,6%)	33 (73,3%)
Incomplète	10 (31,2%)	2 (15,4%)	12 (26,7%)
Ventilation mécanique par jour, en heures	N=32	N=12	N=44
Moyenne ± écart-type	21,9 ± 4,7	20,2 ± 7,1	21,5 ± 5,4
Médiane (écart interquartile)	24 (23 ; 24)	24 (21 ; 24)	24 (23 ; 24)
Min/Max	8/24	6/24	6/24
n ≥ 20 h/jour, n (%)	27 (84,4%)	9 (75,0%)	36 (81,8%)
n < 20 h/jour, n (%)	5 (15,6%)	3 (25,0%)	8 (18,2%)
Durée entre la lésion médullaire et l'implantation du système ou le test du nerf phrénique, en jours	N=33	N=12	N=45
Moyenne ± écart-type	1 407 ± 2 091	1 310 ± 1 474	1 381 ± 1 930
Médiane (écart interquartile)	581 (257 ; 1 498)	854 (146 ; 1 719)	581 (243 ; 1 612)
Min/Max	103/10 346	107/4 315	103/10 346

La majorité des blessures étaient traumatiques (80%) et situées au niveau C3 ou au-dessus (77,8%). La plupart d'entre eux avaient besoin d'une ventilation mécanique ≥ 20h/jour (81,8%).

– Utilisation du dispositif NEURX DPS RA/4

	A 6 mois (N=26)	A 12 mois (N=22)
Durée de l'autonomie ventilatoire, en heures/jour		
Moyenne ± écart-type	11,3 h/jour ± 9,1	13,6 h/jour ± 9,7
Médiane (écart interquartile)	11h/jour (2 ; 18)	14 h/jour (4 ; 24)
Min/Max	0/24	1/24
≥ 4h/jour, n (%)	19 (73,1%)	17 (77,3%)
≥ 15h/jour, n (%)	11 (42,3%)	11 (50,0%)
24h/jour, n (%)	6 (23,1%)	8 (36,4%)
Stimulation de nuit, n (%)	12/26 (46,2%)	12/21 (57,1%)

A 12 mois, 8 (36,4%) patients ont été complètement libérés de l'utilisation de la ventilation mécanique.

– Évènements indésirables

Nombre de patients présentant un évènement indésirable	N (%)
Décès	
– Euthanasie	2 (6,1%)
– Pneumonie	2 (6,1%)
– Fièvre d'origine inconnue	1 (3,0%)
Hospitalisation, n (%)	
– Pneumonie	3 (9,1%)
– Drainage pleural dû à une infection	1 (3,0%)
– Thrombose veineuse profonde	1 (3,0%)
Évènements respiratoires (non liés à la procédure/dispositif)	
– Pneumonie	9 (27,3%)*
– Pneumothorax	2 (6,1%)
– Atélectasie	2 (6,1%)
– Congestion des bronches	1 (3,0%)
– Arrêt respiratoire	1 (3,0%)
Évènements liés à la procédure et/ou au dispositif	
– Capnothorax	2 (6,1%)
– Pneumothorax	1 (3,0%)
– Révision du système NEURX nécessitant une hospitalisation	1 (3,0%)
– Éruption du fil du système NEURX	1 (3,0%)
– Hémorragie (site d'accès)	1 (3,0%)
– Co-contraction du muscle abdominal	1 (3,0%)

* Deux patients ont présenté deux cas distincts de pneumonie.

Il convient de noter que la pneumonie a été l'évènement le plus observé (7/11 ; 63,6%) chez les patients au cours des trois premiers mois suivant l'implantation (période où ils utilisaient la ventilation mécanique pendant des périodes allant de 16 à 24 heures par jour). La plupart des cas de pneumonie ont répondu à l'antibiothérapie, mais 3 ont nécessité une hospitalisation et 2 patients en sont décédés (à 134 et 369 jours post-implantation).

Commentaires

Cette étude rapporte un sevrage de la ventilation mécanique chez 36,4% des patients à 12 mois. Les évènements indésirables observés sont ceux communément rencontrés dans les études. Toutefois, cette étude comporte de nombreuses limites telles que son caractère rétrospectif, l'absence de définition des critères de jugement évalués et de données sur la qualité de vie des patients implantés.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

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

Matériorvigilance

Les données issues de la matériorvigilance transmises par le demandeur rapportent, entre 2019 et 2024 :

- Aucun évènement en France et en Europe.
- Dans le monde, une incidence de 0,82% d'évènements avec principalement des cas de tachyarythmie et arrêt cardiaque résolus par la reprogrammation des réglages du dispositif ainsi que des dysfonctionnements du stimulateur, résolus par le remplacement du dispositif.

À noter qu'aucun évènement n'a été signalé sur l'année 2024.

4.1.1.5 Données manquantes

Des données sur l'évaluation de la qualité de vie et de la morbi-mortalité des patients utilisant le dispositif de stimulation phrénique intra-diaphragmatique en vie réelle restent manquantes.

4.1.1.6 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation de NEURX DPS RA/4, une évaluation technologique du NICE, un courrier rapportant les premiers résultats de l'étude post-inscription et la publication du registre européen ont été retenus et analysés.

Le rapport du NICE souligne le manque de données robustes à long terme et recommande l'utilisation des dispositifs de stimulation intramusculaire du diaphragme dans des dispositions particulières encadrées.

La Commission souligne les limites méthodologiques de l'étude post-inscription et du registre européen notamment en raison du caractère rétrospectif du recueil des données. Sur ces deux études, le taux de patients implantés avec le stimulateur NEURX DPS RA/4 et sevrés de la ventilation mécanique 24h/24h était compris entre 33,3% et 36,4%.

En l'état, l'étude post-inscription ne répond pas à la demande de la Commission de disposer de données sur la qualité de vie et la morbi-mortalité des patients.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les patients ayant des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4) sont dépendants, totalement ou partiellement, d'une ventilation mécanique externe (généralement en pression positive intermittente via une trachéotomie). La stimulation phrénique constitue une alternative à cette ventilation externe. Il s'agit d'un traitement palliatif.

Les patients implantés en France n'utilisent généralement que partiellement le stimulateur (utilisation diurne), principalement en raison de l'absence d'alarme d'efficacité. En pratique, le choix d'une ventilation mécanique externe nocturne est laissé au patient.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données fournies demeurent incomplètes au vu de la demande réitérée par la CNEDIMTS en 2019 mais ne remettent toutefois pas en cause l'intérêt du stimulateur NEURX DPS RA/4.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les dispositifs de stimulation phrénique sont des dispositifs d'assistance respiratoire implantée définitive, destinés aux patients dont la commande respiratoire est atteinte alors que le système neuromusculaire périphérique est intact. Il s'agit notamment des patients ayant subi un traumatisme médullaire haut, quelle qu'en soit la cause (accident, chirurgie...), tétraplégiques et dépendants d'une ventilation artificielle sous trachéotomie.

Les pathologies concernées sont des affections graves qui engagent le pronostic vital. Elles induisent une dépendance ventilatoire totale ou partielle, ce qui engendre une altération majeure de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

→ Lésions médullaires hautes traumatiques

En 2007 en France, l'incidence des lésions médullaires traumatiques est de l'ordre de 1 200 nouveaux cas par an (environ 20 nouveaux cas par an et par million d'habitants), leur prévalence se situant autour de 50 000²⁵. Parmi les blessés médullaires, environ 50% deviennent tétraplégiques²⁶, et parmi ceux-ci il existe une dépendance ventilatoire dans environ la moitié des cas en raison d'une atteinte cervicale haute²⁷.

4.2.3 Impact

Le seul traitement actuellement proposé aux patients ayant une altération centrale de la fonction respiratoire est la substitution à la fonction physiologique par un ventilateur mécanique externe, altérant la qualité de vie chez ces patients ayant déjà un handicap lourd. La stimulation phrénique implantée permet d'élargir l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des patients dépendants d'une ventilation mécanique externe.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu du caractère de gravité des lésions médullaires hautes traumatiques et du handicap lourd engendré par cette pathologie dans la population française, le dispositif de stimulation phrénique intra-diaphragmatique NEURX DPS RA/4 a un intérêt de santé publique.

²⁵ Haute Autorité de Santé. Paraplégie (lésions médullaires). Guides ALD. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.

²⁶ Albert, T., Ravaut, JF. & the Tetrafigap group. Rehabilitation of spinal cord injury in France: a nationwide multicentre study of incidence and regional disparities. *Spinal Cord* 43, 357–365 (2005).

²⁷ Quesnel A, Veber B, Proust F, Agasse E, Beuret Blanquart F, Verin E. What are the perspectives for ventilated tetraplegics? A French retrospective study of 108 patients with cervical spinal cord injury. *Ann Phys Rehabil Med*. 2015 Apr;58(2):74-7.

4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de NEURX DPS RA/4 sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans les indications suivantes :

Traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans le cadre de la prise en charge des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4).

5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La Commission maintient les recommandations relatives aux conditions de prescription et d'utilisation telles qu'elles sont décrites sur la LPPR :

« La prise en charge est assurée pour les patients :

- âgés d'au moins 1 an dépendant au moins partiellement d'une ventilation mécanique externe ;
- ayant une réponse diaphragmatique à la stimulation phrénique démontrant l'intégrité du motoneurone C4 ;
- indemnes d'une pathologie pulmonaire intrinsèque altérant les échanges gazeux ;
- indemnes de troubles psychiatriques significatifs, y compris de tout état dépressif sévère ;
- ayant un état nutritionnel correct.

Une coordination dans les centres implantateurs est nécessaire pour le bilan pré-implantation, l'implantation et le suivi.

La décision de l'implantation est pluridisciplinaire et prend en compte les résultats des tests électrophysiologiques, l'état clinique du patient et le contexte psychosocial.

L'équipe pluridisciplinaire intervenant dans la décision de l'implantation doit comprendre un pneumologue et/ou physiologiste, un psychologue, une assistante sociale, un chirurgien, un anesthésiste-réanimateur, un médecin traitant et, selon les indications, un médecin de médecine physique et de réadaptation pour les lésions spinales hautes traumatiques.

Le bilan pré-implantation repose sur l'analyse de la réponse diaphragmatique à la stimulation phrénique :

- électromyographie diaphragmatique de surface pour vérifier l'intégrité de la conduction phrénique ;
- mesure mécanique attestant de l'origine diaphragmatique de l'EMG recueilli, idéalement, par la mesure de la pression trans-diaphragmatique, à défaut, par la mesure concomitante de la dépression intrathoracique, mesurable via la pression œsophagienne ou la pression trachéale et de la circonférence abdominale.

Après l'hospitalisation, il est recommandé de mettre en place un environnement technique à domicile identique à celui des patients trachéotomisés et ventilés moins de 12 heures par jour.

Un seul ventilateur mécanique est nécessaire, ainsi qu'un ballon de ventilation manuelle auto gonflable.

La mise à disposition du patient d'un saturomètre et d'un spiromètre mesurant le volume courant cycle à cycle est recommandée.

En cas de survenue de panne, l'entreprise doit remplacer en urgence le stimulateur phrénique, en sachant qu'il y a 2 stimulateurs dans le kit du patient.

Après le délai de garantie, les réparations doivent être prises en charge par l'entreprise.

L'implantation peut être réalisée par tout chirurgien viscéral ayant des compétences en coelioscopie et formé à l'implantation intra diaphragmatique des électrodes par compagnonnage. La cartographie per-opératoire doit être réalisée par le chirurgien, assisté d'un opérateur formé (pour délivrer les stimuli et annoncer la valeur de pression). Cet opérateur peut être un technicien de la firme commercialisant le dispositif, ou un personnel médical ou non médical formé.

L'implantation des électrodes est faite par coelioscopie à l'aide d'un kit d'implantation spécifique proposé par l'industriel. Ce kit permet d'effectuer une cartographie per-opératoire pour repérer les meilleurs sites de stimulation, visuellement et quantitativement c'est-à-dire ceux au niveau desquels la stimulation provoque une meilleure contraction du diaphragme et donc l'augmentation de pression abdominale la plus importante. Ces sites sont repérés par marquage au crayon chirurgical, puis les électrodes (deux électrodes filaires par hémidiaphragme) sont implantées dans le diaphragme. Aucune dissection du nerf phrénique n'est donc nécessaire.

En cas de contre-indication (exceptionnelle) à une coelioscopie, la mise en place des électrodes est réalisable par laparotomie ».

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable NEURX DPS RA/4 est non IRM compatible.

La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)²⁸.

6. Amélioration du Service Rendu (ASR)

6.1 Comparateur retenu

Le comparateur retenu par la Commission est la ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie.

6.2 Niveau d'ASR

Malgré les limites des études fournies (notamment les résultats partiels de l'étude post-inscription), la Commission considère que NEURX DPS RA/4 est susceptible d'apporter un bénéfice clinique en termes de plages de sevrage ventilatoire. Les pathologies concernées sont rares et graves, engendrant un handicap lourd.

²⁸ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service rendu (ASR IV) de NEURX DPS RA/4 par rapport à la ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie.

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

La Commission maintient sa demande de disposer des résultats du suivi exhaustif des patients implantés afin d'évaluer le retentissement de NEURX DPS RA/4 sur la qualité de vie des patients et la morbi-mortalité, via la présentation des résultats de la base de données mise en place par le demandeur et la publication des résultats du registre européen.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints de lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4) et susceptibles de bénéficier du stimulateur phrénique intradiaphragmatique NEURX DPS RA/4.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi du dispositif et d'autre part, sa place dans la stratégie thérapeutique. La Commission ne dispose pas de donnée épidémiologique fiable concernant l'indication retenue.

Au total, moins de 10 patients ont bénéficié d'un stimulateur phrénique en France en 2023, selon les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) exploitées à partir du programme national DIAMANT piloté par l'ARS Ile de France²⁹.

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans l'indication retenue. La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, le nombre de patients implantés avec NEURX DPS RA/4 est inférieur à 10 sur l'année 2023.

²⁹ DIAMANT : Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANT est un outil d'analyse de l'offre de soins, selon trois axes : activité hospitalière, finances et ressources humaines. Il s'appuie sur différentes bases de données dont celle du PMSI.