

Nouvelle thérapie de l'apnée du sommeil au CHUV: le neurostimulateur du nerf hypoglosse

Drs YANN LITZISTORF^a, SÉBASTIEN GEERING^b, Pr RAPHAEL HEINZER^c et Dr KARMA LAMBERCY^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 1760-4

La neurostimulation du nerf hypoglosse est un nouveau traitement alternatif à la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure: ventilation en pression positive continue) pour les patients présentant un SAOS (syndrome d'apnées obstructives du sommeil) de stade modéré à sévère avec une obstruction pharyngée antéro-postérieure, objectivée lors d'un examen endoscopique en sommeil induit (DISE). L'implantation du dispositif et le suivi sont réalisés au CHUV grâce à une étroite collaboration entre l'Unité SAOS-ronchopathie, la division de chirurgie maxillo-faciale et dentaire et le Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil (CIRS). Dans cet article, nous présentons la technique, ses indications ainsi que les résultats à travers une revue de la littérature récente sur cette technologie qui est pratiquée depuis maintenant cinq ans, principalement aux Etats-Unis et en Europe.

New therapy for sleep apnea at CHUV: hypoglossal nerve stimulation

Neurostimulation of the hypoglossal nerve is a new alternative treatment to CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) for patients with moderate-to-severe OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) with anteroposterior pharyngeal obstruction visualized during a Drug Induced Sleep Endoscopy (DISE). Implantation and follow-up are performed at the CHUV with the collaboration between the SAOS-ronchopathie unit, the maxillofacial and dental surgery division and the center for investigation and research on sleep (CIRS). In this article, we present the technique, its indication and the outcomes through a recent review of the literature. This new device has been used for five years, mainly in the United States and Europe.

INTRODUCTION

Dans les pays occidentaux, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est un trouble du sommeil qui affecte jusqu'à 49% des hommes et 23% des femmes de plus de 40 ans.¹ Non traité, il augmente les risques de maladies cardiovasculaires, de troubles métaboliques comme le diabète, et péjore la concentration et la vigilance. Associée à des mesures d'hygiène de vie et du sommeil, la CPAP (Continuous Positive

Airway Pressure) est le traitement de choix pour les patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère. Toutefois, l'observance de ce traitement est souvent jugée sous-optimale malgré un suivi régulier.

Aujourd'hui, les alternatives proposées à la CPAP sont l'orthèse d'avancement mandibulaire (OAM), le traitement positionnel, l'ostéotomie d'avancement bimaxillaire et les différentes chirurgies du pharynx.² Le neurostimulateur de l'hypoglosse est un nouveau traitement du SAOS qui s'adresse aux patients en échec de CPAP. Son efficacité est désormais prouvée à court et à long termes avec un suivi rapproché des patients sur une période de cinq ans.

La prise en charge multidisciplinaire et l'étroite collaboration entre le Centre du Sommeil (CIRS), l'Unité SAOS et ronchopathie, la division de chirurgie maxillo-faciale et dentaire du CHUV offrent une nouvelle expertise dans l'indication, la mise en place et le suivi de l'implantation de ce neurostimulateur. Dans cet article, nous présentons cette nouvelle technologie, les modalités de l'implantation du dispositif, l'indication et les résultats à travers une revue complète de la littérature.

NEUROSTIMULATEUR DU NERF HYPOGLOSSE

La thérapie par stimulation des voies aériennes supérieures (UAS, Upper Airway Stimulation) est un traitement dynamique et implantable qui provoque une stimulation de faible intensité du nerf hypoglosse de manière synchronisée avec le cycle respiratoire. Le nerf hypoglosse est un nerf purement moteur qui contrôle les muscles et les mouvements de la langue. Une légère stimulation de ce dernier permet de rétablir un tonus musculaire au niveau des voies respiratoires supérieures et de prévenir un collapsus de la base de langue et des tissus du palais mou qui sont à l'origine de l'apnée.

Les premières publications concernant la stimulation électrique de la musculature cervicale pour réduire les résistances inspiratoire et expiratoire remontent à plus de trente ans. Cependant, il faut attendre 2001 pour que la première implantation sur le nerf hypoglosse soit effectuée chez l'humain, avec 8 patients opérés.³ En 2014, le *New England Journal of Medicine* publie l'étude clinique STAR décrivant l'effet de la thérapie par stimulation des voies aériennes supérieures avec le système INSPIRE. Cette nouvelle thérapie a été implantée chez 126 patients avec un suivi à un an obtenant de très bons résultats autant sur la réduction des apnées du sommeil que

^aService d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHUV, 1011 Lausanne, ^bDivision de chirurgie maxillo-faciale, CHUV, 1011 Lausanne, ^cCIRS Centre d'Investigation et de Recherche sur le Sommeil, CHUV, 1011 Lausanne
yann.litzistorf@chuv.ch | sebastien.geering@chuv.ch
raphael.heinzer@chuv.ch | karma.lambercy@chuv.ch

L'équilibre retrouvé.



Admis aux caisses-maladie*
10 % quote-part

Arlevert®

Cinnarizine, Diménhydrinate

La synergie efficace contre les vertiges

- Efficace en cas de vertiges vestibulaires aigus : périphériques, centraux ou combinés^{1,2}
- Significativement plus efficace que la bêtahistine déjà après la 1^{ère} semaine^{3,4,5}
- Amélioration significative dans le déroulement des activités de la vie quotidienne (ADL)⁵

Références : 1. Pytel, J., *et al.*, Efficacy and tolerability of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo: a 4-week, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, outpatient study. *Clin Ther*, 2007, 29(1): p. 84-98. 2. Hahn, A., *et al.*, A fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate for the treatment of patients with acute vertigo due to vestibular disorders : a randomized, reference-controlled clinical study. *Clin Drug Investig*, 2008, 28(2): p. 89-99. 3. Cirek, Z., *et al.*, Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate versus Betahistine in the Treatment of Otogenic Vertigo : A Double-Blind, Randomised Clinical Study. *Clin Drug Investig*, 2005, 25(6): p. 377-89. 4. Otto, V., *et al.*, Treatment of vertebrobasilar insufficiency-associated vertigo with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate. *Int Tinnitus J*, 2008, 14(1): p. 57-67. 5. Scholtz AW., *et al.*, Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Drug Investig*, 2012 Jun 1;32(6):387-99.

Arlevert® C : cinnarizine 20 mg, diménhydrinate 40 mg. **I :** traitement symptomatique des états vertigineux passagers. **PO :** adultes : 1 comprimé 3x/jour ; durée du traitement max. 4 semaines ; enfants et adolescents de moins de 18 ans : déconseillé. **CI :** insuffisance rénale (clairance de la créatinine \leq 25 ml/min), insuffisance hépatique grave, porphyrie, hypersensibilité aux principes actifs, glaucome à angle fermé, crises convulsives, suspicion de pression intracrânienne élevée, abus d'alcool, rétention urinaire, administration concomitante d'antibiotiques aminoglycosides, patients ayant des antécédents de symptômes extrapyramidaux, parkinsonisme, dépression, troubles cardiaques, prise de médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT, grossesse et allaitement. **PR :** prendre après les repas ; prudence en cas de hypo- ou hypertension artérielle, pression intraoculaire élevée, sténose pyloroduodénale, hypertrophie de la prostate, hyperthyroïdie ou coronopathie grave, chez les patients âgés examiner la survenue de symptômes extrapyramidaux et de dépressions pendant traitement. **IA :** éviter prise concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase ; antidépresseurs tricycliques et parasympholytiques, médicaments à effet dépressur sur le système nerveux central, alcool, produits hyper- et hypotenseurs, procabazine, glucocorticoïdes, héparine. **EI :** somnolence, céphalées, sécheresse buccale, douleurs abdominales. **P :** comprimés ; 20, 50, 100 (B* l'im.). [Décembre 2009]. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter le site <http://www.swissmedinfo.ch>.

Zambon Suisse SA, Via Industria 13 - CH-6814 Cadempino, www.zambonpharma.com/ch

Zambon

sur l'amélioration significative de la qualité de vie.⁴ Aujourd'hui, ce traitement est disponible dans plus de 175 centres et on dénombre plus de 5000 patients traités avec succès.

Le système est composé de trois parties implantables (**figure 1**). Il est contrôlé à l'aide d'une télécommande qui permet aux patients d'enclencher le stimulateur au coucher et de l'éteindre au lever. Il est également possible de modifier l'intensité et le mode de stimulation. Le capteur (#3), placé entre les muscles intercostaux, enregistre le rythme respiratoire intrinsèque du patient et le transmet au générateur (#2). Celui-ci délivre une stimulation via une électrode placée sur la partie distale du nerf hypoglosse (#1). Cette stimulation est exclusivement générée pendant l'inspiration et la phase finale de l'expiration lorsque les voies aériennes supérieures sont les plus sensibles à un collapsus. Ainsi, le flux respiratoire est conservé durant tout le cycle, ce qui permet d'éviter les désaturations en oxygène et la destruction du sommeil liées aux apnées. La stimulation est suffisante pour provoquer une augmentation du tonus de la langue, mais également suffisamment douce pour ne pas perturber le sommeil du patient.

IMPLANTATION DU NEUROSTIMULATEUR

Technique

Cette intervention est considérée comme peu invasive dans la mesure où elle ne nécessite que trois petites incisions. La première incision, de 3 cm environ, est réalisée au niveau du cou dans un pli cutané. Elle permet de mettre en évidence le nerf hypoglosse puis ses branches distales qui sont responsables de la protrusion de langue. L'identification de ces branches est effectuée grâce à deux électrodes placées au niveau de la langue. L'électrode de stimulation est finalement appliquée sur le nerf puis le câble reliant l'électrode au générateur est fixé avec deux points de suture.

La deuxième incision, également de 3 cm, est réalisée au niveau pectoral supérieur du côté ipsilatéral à l'incision cervicale. Une petite cavité est créée dans le tissu graisseux afin d'y placer le boîtier électronique comprenant la batterie. L'ensemble est fixé aux tissus profonds par deux points de suture.

La troisième et dernière incision d'environ 3 cm est réalisée au niveau de la cinquième côte, du côté ipsilatéral aux deux

FIG 1	Neurostimulateur du nerf hypoglosse
--------------	--

1: Electrode de neurostimulation en contact avec les fibres distales du nerf XII;
2: Générateur placé dans une logette pectorale; 3: capteur des mouvements respiratoires.



TABLEAU 1	Indication pour le neurostimulateur du nerf hypoglosse
------------------	---

SAOS: syndrome d'apnées obstructives du sommeil; IAH: index d'apnées/hypopnées; CPAP: continuous positive airway pressure (ventilation en pression positive continue); IMC: indice de masse corporelle.

- SAOS modéré à sévère (IAH 15-65/heure)
- Échec de traitement avec la CPAP
- IMC < 35 kg/m²
- Absence de collapsus concentrique

premières incisions, afin de mettre en évidence la musculature intercostale et d'y placer une électrode munie d'un capteur, fixée par deux points de suture. Enfin, les trois incisions sont reliées par tunnelisation sous-cutanée, ce qui permet de relier par câbles le boîtier électronique principal à l'électrode de stimulation du nerf hypoglosse et au capteur intercostal. La bonne position du dispositif est vérifiée durant l'intervention par l'observation de la propulsion de la langue lors de la stimulation du nerf hypoglosse via le boîtier. Les trois incisions sont fermées en deux plans par du fil résorbable. La durée de l'intervention varie entre deux et trois heures et il faut prévoir deux jours d'hospitalisation. Le soir de l'intervention, le patient peut manger et se mobiliser librement.

Un mois après la chirurgie, le patient est convoqué au CIRS afin de recevoir les instructions pour l'utilisation quotidienne du dispositif et sa première mise en fonction. L'intensité de la stimulation est alors progressivement augmentée pour que le tonus musculaire empêche le collapsus des VAS, sans toutefois provoquer une sensation de douleur qui compromettrait l'endormissement. Dès lors, débute la phase d'habituation durant laquelle le patient allume le système le soir en se couchant et l'éteint le matin. Il est également possible d'ajuster les paramètres thérapeutiques définis par le CIRS. Une polysomnographie de contrôle est effectuée à trois mois afin d'évaluer l'efficacité du traitement.

Le boîtier implantable (INSPIRE 3028) est de petite taille, similaire à celle d'un pacemaker. Il est compatible avec la réalisation d'IRM cérébrale et des extrémités. Une lecture transcutanée du boîtier, doté d'une mémoire, permet d'effectuer un suivi précis de l'observance thérapeutique. Quant à la batterie, elle possède une durée de vie estimée à 10-15 ans. Une fois le système fonctionnel, les contrôles s'effectuent tous les six mois pour évaluer l'observance thérapeutique, l'état de la batterie et effectuer des réglages si cela s'avère nécessaire.

Indications

La thérapie par stimulation des voies aériennes supérieures au moyen du dispositif INSPIRE est un traitement alternatif que l'on peut proposer aux patients chez qui le traitement par CPAP s'est soldé par un échec. Les candidats éligibles à l'implantation du neurostimulateur doivent également répondre aux critères suivants (**tableau 1**): index d'apnées/hypopnées (IAH) entre 15 et 65/heure, un IMC inférieur à 35 kg/m² et un collapsus non concentrique du vélopharynx. Le bilan avant la pose du neurostimulateur comprend une polysomnographie, un examen clinique et une endoscopie du sommeil.

L'endoscopie du sommeil (DISE: Drug Induced Sleep Endoscopy) est un outil d'analyse des sites de rétrécissement des voies aériennes supérieures, responsables du ronflement et des obstructions pharyngées. Cet examen dynamique apporte des informations supplémentaires à l'examen clinique et peut changer l'approche thérapeutique dans environ 50% des cas.⁵ La DISE se pratique en ambulatoire au bloc opératoire ou dans une salle d'endoscopie équipée à cet effet.

RÉSULTATS

Les patients qui ont bénéficié d'une stimulation des voies aériennes supérieures avec la technique décrite ci-dessus rapportent des améliorations significatives telles qu'une diminution de la somnolence diurne (figure 2) et une reprise de leurs activités quotidiennes. Les conjoints des patients traités sont également satisfaits puisque 90% d'entre eux

FIG 2 Evolution de la somnolence selon l'échelle d'Epworth⁶

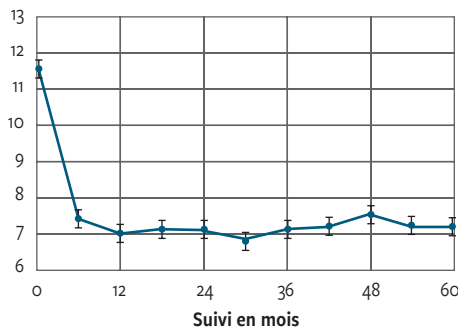


FIG 3 Evolution de l'index d'apnées et d'hypopnées par heure⁶

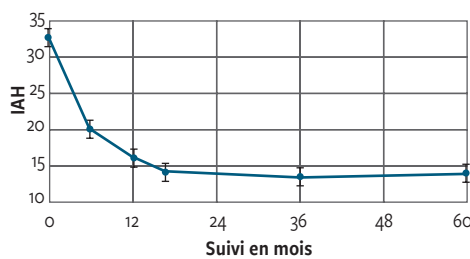
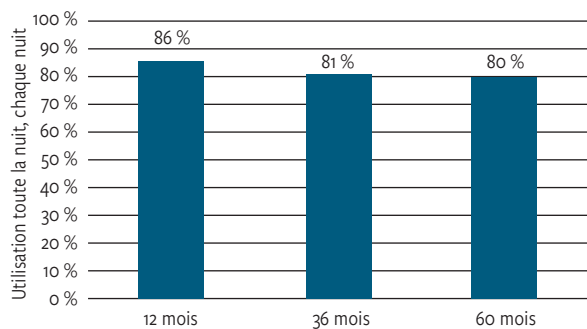


FIG 4 Observance thérapeutique⁶



signalent une atténuation, voire une disparition complète des ronflements. En ce qui concerne les mesures objectives, nous observons une réduction de l'IAH de 79% (figure 3) et une bonne adhérence thérapeutique, avec 80% (figure 4) des patients qui utilisent le traitement toutes les nuits.⁶ On observe également une amélioration de l'architecture du sommeil.⁷

Les études récentes montrent que ces améliorations sont maintenues sur les 5 ans qui suivent l'implantation du dispositif. Parmi les 126 patients initialement implantés, 12 n'ont pas complété le suivi jusqu'à 60 mois. Durant les deux premières années, 3 patients ont été explantés car ils n'ont pas répondu à la thérapie.

Quant aux effets secondaires, à court terme on dénombre deux patients avec une faiblesse de la langue et trois patients avec des difficultés à s'alimenter ou à parler. Ces effets étaient transitoires et avaient disparu lors de visite finale.⁸ A plus long terme, 6% des patients évoquent une sensation d'inconfort liée à la stimulation et 3% relatent des périodes de réveil ou d'insomnie. Notons également 3% de lésions de frottement sur la langue liées à la stimulation.

Afin de démontrer l'efficacité de la thérapie, la stimulation a été volontairement interrompue pendant 6 mois chez un groupe de patients. Chez ces derniers, on a observé une réapparition de certains symptômes et une augmentation de l'IAH. Ainsi, l'efficacité de cette thérapie est démontrée.⁹

Contrairement à d'autres interventions chirurgicales comme les pharyngoplasties ou la chirurgie de la base de la langue, cette thérapie a l'avantage de conserver l'anatomie des voies aériennes supérieures et d'agir sur tous les niveaux de l'obstruction pharyngée simultanément.

CONCLUSION

Avec un recul de 5 ans, la thérapie par stimulation des voies aériennes supérieures INSPIRE se révèle être un traitement concluant. En respectant rigoureusement les critères de sélection des patients, l'efficacité est prouvée sur le long terme avec des résultats probants sur l'IAH et la compliance. Au CHUV, grâce à l'expertise d'une prise en charge multidisciplinaire, nous pouvons désormais proposer cette thérapie comme une réelle alternative à la CPAP pour les SAOS de degré modéré à sévère.

Conflit d'intérêts: Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Lors d'échec de traitement avec la CPAP, il est important d'adresser le patient à une équipe spécialisée afin d'évaluer les alternatives thérapeutiques.
- Une endoscopie du sommeil effectuée par l'ORL permet de cibler le traitement. Le neurostimulateur du nerf hypoglosse est un nouvel outil thérapeutique disponible et efficace pour une population de patients sélectionnés

- 1 Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310-8.
- 2 Geering S, Broome M, Heinzer R, Lambercy K. Apnées du sommeil: modalités diagnostiques et thérapeutiques en cas d'échec de la CPAP. *Rev Med Suisse* 2018;14:1751-4.
- 3 Schwartz AR, Bennett ML, Smith PL, et al. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:1216-23.
- 4 Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:139-49.
- 5 De Vito A, Carrasco Llatas M, Ravesloot MJ, et al. European position paper on drug-induced sleep endoscopy: 2017 Update. *Clin Otolaryngol* 2018;43:1541-52.
- 6 ** Woodson BT, Strohl KP, Soose RJ, et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;159:194-202.
- 7 Bohorquez D, Mahmoud AF, Yu JL, Thaler ER. Upper airway stimulation therapy and sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2019, epub ahead of print.
- 8 * Heiser C, Steffen A, Boon M, et al. Post-approval upper airway stimulation predictors of treatment effectiveness in the ADHERE registry. *Eur Respir J* 2019;53.
- 9 Woodson BT, Gillespie MB, Soose RJ, et al. Randomized controlled withdrawal study of upper airway stimulation on OSA: short- and long-term effect. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:880-7.

* à lire
 ** à lire **absolument**