

## Stimulation du diaphragme : délétère dans la SLA

### Résultats négatifs des études RespiStim-SLA et DiPALS

*Negative results of diaphragm pacing in patients with ALS  
Results of the RespiStimALS and DiPALS studies*



**Jesus Gonzalez-  
Bermejo**

Département R3S,  
réanimation, réhabilitation,  
respiration et sommeil,  
hôpital de la Pitié-Salpêtrière,  
Paris.

**D**ans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la fonte du diaphragme conduit à des troubles du sommeil, une dyspnée, des épisodes d'insuffisance respiratoire, puis au décès. Les derniers mois de vie peuvent être atroces, dominés par des complications respiratoires dont la grande majorité des patients finissent par décéder.

Les pneumologues ont montré que la ventilation non invasive (VNI) soulage la dyspnée, améliore le sommeil ainsi que la qualité de vie, et prolonge la survie. La VNI est devenue, depuis 2006, un traitement incontournable. Une autre approche thérapeutique pourrait être de ralentir la dégradation du diaphragme, ce qui retarderait de facto la mise en place de la ventilation mécanique et, évidemment, améliorerait la survie.

Après un essai pilote encourageant mené aux États-Unis avec le stimulateur électrique du diaphragme NeuRx Diaphragm Pacing System (DPS)<sup>®</sup> [Synapse Biomedical, Cleveland, États-Unis], des résultats très positifs ont été rapportés en 2011 dans une étude ouverte et non randomisée, mais, jusqu'à aujourd'hui, seule leur partie ancillaire française a été publiée (1). Rapidement, un enthousiasme international a grandi autour de cette thérapeutique. Dès 2011, elle a obtenu le remboursement aux États-Unis dans la SLA.

En Europe, plus prudemment, 2 grandes études, randomisées et contrôlées, ont débuté en 2012. Les centres SLA anglais ont lancé l'étude DiPALS (2), testant la stimulation associée à la VNI versus la VNI seule, à un stade avancé de la dysfonction diaphragmatique. En France, l'étude RespiStim-SLA (3) a été lancée à un stade très précoce de la dysfonction diaphragmatique, bien avant l'instauration de la VNI. Ces 2 études ont finalement été interrompues avant la fin.

L'étude DiPALS a montré une surmortalité dans le groupe stimulé. Elle a été durement critiquée, principalement sur 2 points :

- il ne s'agissait pas vraiment d'un groupe aveugle, et les patients stimulés ont eu tendance à moins utiliser la VNI ;
- les malades stimulés avaient dû subir une chirurgie, alors que les autres non.

Deux mois plus tard, l'étude RespiStim-SLA a également été arrêtée précocement et a confirmé que la stimulation du diaphragme était délétère aux patients. Une surmortalité spectaculaire dans le groupe stimulé était à déplorer, avec des médianes de survie après la randomisation de 16 mois (extrêmes : 9-27) contre plus de 33 mois (médiane non atteinte). Ici, la chirurgie ne pouvait être incriminée, car tous les patients avaient été opérés, et le manque d'aveugle n'a pas pu, non plus, être mis en cause, car tous les malades avaient été implantés et se stimulaient avec un câble d'aspect identique, mais actif ou non actif. Devant ces résultats, cette thérapeutique a rapidement été abandonnée en France, au Royaume-Uni, en Australie, en Allemagne, mais aussi dans d'autres pays.

1. Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Salachas F et al. Diaphragm pacing improves sleep in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13(1):44-54.

2. DiPALS Writing Committee; DiPALS Study Group Collaborators. Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14(9):883-92.

3. Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Tanguy ML et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol* 2016;15(12):1217-27.

Aux États-Unis, les témoignages très positifs des malades atteints de SLA continuent d'alimenter les espoirs, et les implantations se poursuivent ! La cause des décès n'est pas encore connue, mais ceux-ci semblent vraiment être dus à une accélération de la maladie, surtout dans les premiers mois. Des analyses complémentaires vont être entamées, et de nouvelles publications physiopathologiques vont faire avancer les connaissances sur l'atteinte diaphragmatique dans la SLA. Acceptons d'abord l'immense déception générée par des résultats aussi négatifs, et tirons une grande leçon de prudence quant aux résultats préliminaires parfois spectaculaires obtenus avec les dispositifs médicaux. *L'evidence-based medicine* reste incontournable !

*L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.*

## AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier. La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors),
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publi-rédactionnels en marge des articles scientifiques.