



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE
AVIS DE LA COMMISSION

15 juin 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	Systeme ACTIVA pour stimulation cérébrale profonde
Modèles et références:	Cf. page 4
Demandeur :	MEDTRONIC France SAS
Fabricant :	MEDTRONIC Inc.
Données disponibles :	<p>Le dossier de demande de renouvellement d'inscription s'appuie sur</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 3 essais contrôlés randomisés dans la maladie de Parkinson :<ul style="list-style-type: none">- un essai sur 255 patients suivis 6 mois (121 implantés),- un essai sur 178 patients suivis 6 mois (78 implantés),- un essai sur 20 patients suivis 18 mois (10 implantés),▪ 1 étude post-inscription française portant sur 123 patients atteints de la maladie de Parkinson ou de tremblements sévères invalidants avec un suivi sur 3 ans. <p>Ces données montrent, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson une amélioration des symptômes dans les groupes traités par neurostimulation, en termes d'activités motrice et de la vie quotidienne.</p>
Service Rendu (SR) :	<p>Suffisant en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ l'intérêt thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde dans les indications visées▪ l'intérêt de santé publique de la prise en charge de ces pathologies
Indications :	<ul style="list-style-type: none">- Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (Stade de Hoehn & Yahr supérieur ou égal à 3) malgré un traitement médicamenteux optimisé;- Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel ;- Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus.
Eléments conditionnant le SR :	<ul style="list-style-type: none">- Conditions de prescription et d'utilisation :- Patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique qui répondent aux critères de sélection suivants :<ol style="list-style-type: none">1. Age inférieur à 70 ans2. Maladie dopa-dépendante : réponse bonne ou excellente à la L-Dopa (en phase "on", le patient est autonome pour tous les gestes de la vie courante)3. Stade de Hoehn & Yahr supérieur ou égal à 3 en phase "off", sauf pour les formes où domine le tremblement unilatéral sévère4. Score de l'échelle de Schwab & England < 70%5. Présence de complications provoquées par la L-Dopa : fluctuations "on-off" et dyskinésies ;<ul style="list-style-type: none">▪ Durée de la période "off" supérieure ou égale à 2 (2 = 26 à 50% de la journée)▪ Durée des dyskinésies supérieure ou égale à 2 (2 = 26 à 50% de la journée)▪ Incapacité liée aux dyskinésies supérieure ou égale à 2 (2 = incapacité modérée)6. Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par l'un au moins des symptômes suivants

- Tremblement permanent, de grande amplitude, interférant avec les actes moteurs,
- Akinésie supérieure ou égale à 3-4 pour au moins un item des mouvements répétitifs de l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale)
- Incapacité à se lever de sa chaise
- Incapacité à se retourner dans son lit
- Dystonie douloureuse en période "off"

7. Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas

8. Bon état général

Critères de contre indications :

1. Patient ayant une réponse modérée ou mauvaise à la L-Dopa : chute ou absence d'autonomie en phase "on"

2. Schwab & England > 70% en phase "off"

3. Contre-indication d'ordre général :

- Mauvais état général
- Patient ayant une pathologie associée durable (angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou DoperGINE présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson)

4. Contre-indication d'ordre psychiatrique :

- Déficit cognitif : démence, dysfonctionnement frontal sévère
- Troubles psychiatriques : hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère
- Troubles de la personnalité : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés d'adaptation familiale ou sociale

- Patients atteints de **tremblements invalidants sévères**, rebelles aux traitements médicamenteux, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel, qui répondent aux critères de sélection suivants :

1. Tremblement invalidant sévère depuis plus d'un an, interférant avec les actes essentiels de la vie courante

2. Patient ayant bénéficié de tous les recours thérapeutiques disponibles : propranolol, anti-convulsivants, benzodiazépines

3. Score ETRS (Essential Tremor Rating Scale) > 25

Critères de contre indications :

1. Mauvais état général

2. Patient ayant une pathologie associée durable (angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou DoperGINE, antécédents de neuro-chirurgie lésionnelle

3. Troubles psychiatriques (démences, troubles de la personnalité, troubles cognitifs..)

- Patients atteints de **dystonie** primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, âgés de 7 ans ou plus.

Conditions d'environnement :

L'implantation exige une équipe multidisciplinaire et un plateau technique spécialisé. L'équipe associe un anesthésiste, un neurologue, un neurochirurgien, un neuroradiologue, un neurophysiologiste et un neuropsychologue, sous la responsabilité d'un coordinateur référent.

L'indication est posée au terme d'un examen pluridisciplinaire, conduit à l'occasion d'une hospitalisation programmée en service de neurologie. Sont réalisés :

- Un test aigu à la L-Dopa, pour valider et mesurer précisément la réactivité du patient à ce

médicament (score UPDRS III en "off" et en "on", tests chronométrés ...) pour la maladie de Parkinson

- Une évaluation du tremblement (clinique et/ou vidéo ou analyse du mouvement)
- Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des anomalies contre indiquant l'intervention
- Une évaluation neuropsychologique (pour éliminer une démence débutante)
- Un examen clinique général
- Une évaluation psychiatrique le cas échéant

L'équipe proposant l'intervention au patient lui doit une information complète et doit être en mesure d'assurer son suivi pendant plus de 5 ans.

Le neurologue a un intérêt marqué (soit plus de 50 % de son activité) pour les mouvements anormaux. Il doit avoir préalablement participé à 10 interventions et pratiqué 20 réglages de stimulation dans une structure pratiquant ce type d'intervention. Le neurochirurgien doit avoir une formation de stéréotaxie et avoir été formé par compagnonnage à la chirurgie des mouvements anormaux pendant au moins 1 an et participation à 10 interventions dans un service de neurochirurgie stéréotaxique. Le neuroradiologue doit être formé à la stéréotaxie par compagnonnage, en particulier à l'IRM stéréotaxique (référentiel, calcul de trajectoire, etc.) par une formation d'une semaine à temps plein. Un manipulateur en radiologie doit être spécialement formé pour assurer la responsabilité du matériel de radiologie stéréotaxique. Le neurophysiologiste, déjà formé à l'électrophysiologie, doit avoir participé à cinq procédures avec un neurophysiologiste entraîné.

L'équipe pluridisciplinaire doit assurer un minimum de 20 patients pris en charge par an.

Le centre de stimulation cérébrale profonde doit posséder :

- un service d'hospitalisation intégrant une unité de pathologie du mouvement
- un service de neurochirurgie
- un service d'imagerie intégrant la neuroradiologie stéréotaxique
- un service d'explorations fonctionnelles neurophysiologiques
- La plate-forme technique nécessaire à l'intervention regroupe :
 - un équipement de neurophysiologie pour la stimulation et/ou l'enregistrement per opératoire
 - un système d'imagerie avec une IRM de plus de 1 Tesla
 - un cadre de stéréotaxie en salle d'opération

La téléradiologie peut être utile en cas d'imagerie supplémentaire par ventriculographie et peut donc faire partie de la plate-forme technique.

Le système ACTIVA doit être implanté par un praticien ayant bénéficié d'une formation à la technique, dans des centres satisfaisant à l'ensemble des critères sus-décrits.

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

Amélioration du SR : **Compte tenu de la place dans la stratégie, de l'absence d'alternative et de l'intérêt de santé publique de la technique :**

- **ASR I (majeure) dans les formes invalidantes de la maladie de Parkinson et de la dystonie primaire généralisée pharmaco-résistante.**
- **ASR II (importante) dans les tremblements invalidants sévères**

Type d'inscription : **Nom de marque**

Durée d'inscription : 5 ans

Conditions de renouvellement : Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations associée à la mise en place d'un suivi des patients ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer pour chaque indication les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde.

Population cible : De l'ordre de 1 000 patients implantés par an (population rejointe) dont environ 500 au titre de remplacement de générateur.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

- Stimulation bilatérale

KINETRA : Stimulateur neurologique implantable double-canal, modèle 7428
Electrodes DBS, réf. 3387-28, 3387-40, 3389-28, 3389-40
Extension, modèles 7482-25, 7482-40, 7482-51, 7482-66, 7482-95, 7482A-25, 7482A-40, 7482A-51, 7482A-66, 7482A-95
Console de programmation, N'VISION, modèle 8840
Cartouche de logiciel, modèle 8870
Programmeur patient ACCESS, modèle 7436

- Stimulation unilatérale

SOLETRA : Stimulateur neurologique implantable mono-canal, modèle 7426
Electrodes DBS, réf. 3387-28, 3387-40, 3389-28, 3389-40
Extension, modèles 7482-25, 7482-40, 7482-51, 7482-66, 7482-95, 7482A-25, 7482A-40, 7482A-51, 7482A-66, 7482A-95
Console de programmation, N'VISION, modèle 8840
Cartouche de logiciel, modèle 8870
Aimant de contrôle, modèle 7452
Programmeur patient ACCESS REVIEW, modèle 7438

■ Conditionnement

Unitaire stérile

■ Applications

- Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, au stade des complications motrices invalidantes avec un traitement médicamenteux optimisé ;
- Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel ;
- Traitement de la dystonie primaire chronique rebelle (pharmaco-résistante), pouvant se présenter sous la forme d'une dystonie généralisée, segmentaire, hémicorporelle, ou cervicale, chez des patients âgés de 7 ans ou plus.

Historique du remboursement

Le système ACTIVA est inscrit 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, par arrêté du 23 décembre 2005, dans les indications relatives à la maladie de Parkinson et aux tremblements invalidants sévères (avis de la CEPP du 3 novembre 2004).

Cette inscription a depuis été complétée par les avis du 12 juillet 2006 et du 27 juin 2007, ajoutant de nouvelles références d'extensions d'électrode, et l'avis le 15 avril 2008, recommandant la prise en charge d'ACTIVA dans la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Dispositif médical implantable actif (DMIA), notification par TÜV Product Service (Allemagne).

■ Description

Le système ACTIVA utilisé en stimulation bilatérale est composé des éléments suivants :

- KINETRA : Stimulateur neurologique implantable double-canal, modèle 7428
- SOLETRA : Stimulateur neurologique implantable mono-canal, modèle 7426
(choix possible entre 1 KINETRA ou 2 SOLETRA en fonction de critères morphologiques, la moindre taille des neurostimulateurs KINETRA pouvant être plus adaptée aux patients de faible corpulence).
- 2 électrodes DBS, réf. 3387-28, 3387-40, 3389-28, 3389-40
- 2 types d'extensions (7482 et 7482A, différant par leurs accessoires de tunnellation) disponibles chacun en cinq modèles (différant par leur taille) :
 - 7482-25, 7482-40, 7482-51, 7482-66 et 7482-95
 - 7482A-25, 7482A-40, 7482A-51, 7482A-66 et 7482A-95
- Console de programmation, N'VISION, modèle 8840
- Cartouche de logiciel, modèle 8870
- Aimant de contrôle, modèle 7452 (uniquement pour SOLETRA)
- Programmateur patient ACCESS, modèle 7436
- Programmateur patient ACCESS REVIEW, modèle 7438 (pour SOLETRA)

■ Fonctions assurées

Stimulation cérébrale profonde du pallidum.

■ Acte ou prestation associée

Actes :

AALB001	Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique
AAGB001	Ablation d'électrode intracérébrale, par voie transcutanée
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale
AZMP002	Réglage secondaire ou reprogrammation transcutanée d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central
AZGA001	Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

- 1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Rappel des avis de la commission et des données fournies lors de la première inscription :

Le rapport effet thérapeutique/effets indésirables était argumenté sur la base des données suivantes :

- Une étude randomisée vs. thalamotomie (34 patients implantés) et 5 séries de cas (134, 49, 37, 39 et 48 patients) dans la Maladie de Parkinson et les tremblements invalidants sévères.
Ces données avaient conduit la commission à recommander l'inscription du système ACTIVA dans les deux indications. Néanmoins, compte tenu du faible niveau de preuve dont bénéficiait l'évaluation dans l'indication des tremblements invalidants sévères, le renouvellement d'inscription dans cette indication était subordonné à la transmission d'une étude de suivi à long terme avec résultats intermédiaires à 3 ans.
- 4 publications, relatives à 2 études contrôlées menées au moyen du stimulateur Kinetra dans la dystonie primaire généralisée et une méta-analyse de la littérature montrant l'amélioration des scores moteur et d'incapacité chez les patients en impasse thérapeutique atteints de dystonie primaire généralisée avaient permis à la commission de recommander la prise en charge du système ACTIVA dans cette indication.

Nouvelles données fournies pour le renouvellement d'inscription :

La demande de renouvellement d'inscription est notamment argumentée au moyen de 4 études (voir annexe) :

- 3 nouveaux essais contrôlés randomisés dans la maladie de Parkinson, comparant la neurostimulation au traitement médicamenteux optimisé seul :
 - un essai contrôlé, randomisé avec procédure de simple insu, portant sur 255 patients (121 implantés) suivis 6 mois¹. Pour être inclus les patients devaient avoir une maladie de Parkinson idiopathique répondant aux conditions suivantes :
 - Stade Hoehn & Yahr ≥ 2 , lorsque le patient ne suit pas de traitement médicamenteux ;
 - Réponse au traitement par levodopa ;
 - Persistance des symptômes invalidants (dyskinésie, fluctuations motrices), malgré un traitement médicamenteux ;
 - Détérioration des fonctions motrices et faible contrôle des symptômes pendant 3 heures ou plus sur une période de 24 heures ;Le critère de jugement principal était la durée quotidienne de période ON sans signes de dyskinésie.
Les résultats à 6 mois sont en faveur de la neurostimulation :

	Traitement médicamenteux (n=134)	Neurostimulation (n=121)	Différence inter-groupe	
	variation moyenne (95% IC)			
Durée de la période ON sans dyskinésie en h/jour	0 (-0,5 à 0,5)	4,6 (3,8 à 5,3)	-4,5 (-5,4 à 3,7)	p<0,001

¹ Weaver et al. Bilateral Deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease. A randomized controlled trial. JAMA. 2009 ; 301(1) : 63-73

Deux décès ont été observés dans le groupe neurostimulation, dont :

- un par hémorragie cérébrale 24h après l'implantation des électrodes
- un sans lien avec le traitement (cancer du poumon)

Au total 659 évènements indésirables modérés à sévères ont été observés dans le groupe neurostimulation et 236 évènements dans le groupe traitement médicamenteux (taux d'incidence 3,8 fois supérieur dans le groupe neurostimulation). Le nombre de chutes était significativement supérieur dans le groupe neurostimulation : 11 chutes dans le groupe traitement médicamenteux (dont 6 avant le 3^{ème} mois de suivi) contre 31 dans le groupe neurostimulation (dont 17 avant le 3^{ème} mois de suivi).

- un essai contrôlé, randomisé réalisé en ouvert portant sur 178 patients (78 implantés) suivis 6 mois². Pour être inclus les patients devaient avoir une maladie de Parkinson idiopathique (selon les critères du British Parkinson's Disease Society Brain Bank) depuis au moins 5 ans avec des symptômes moteurs parkinsoniens, ou des dyskinésies, malgré un traitement médicamenteux bien conduit.

Le critère de jugement principal était l'évaluation conjuguée de la qualité de vie objectivée au moyen du score PDQ-39 et de la sévérité des symptômes moteurs (score UPDRS-III). Le résultat était considéré positif lorsque les 2 critères étaient améliorés simultanément.

A 6 mois les résultats portant sur 156 patients (appariés en 78 paires) inclus dans l'analyse en intention de traiter (ITT) montrent une efficacité de la neurostimulation.

	N paires	Supériorité neurostimulation	Supériorité traitement médicamenteux	p
PDQ 39	78	50	28	0,02
<i>Valeurs manquantes à 6 mois</i>		1	9	
UPDRS III	78	55	21	<0,001
<i>Valeurs manquantes à 6 mois</i>		0	12	

Par ailleurs 173 évènements indésirables ont été rapportés chez 89 patients, dont 13 évènements indésirables graves.

	Neurostimulation	Traitement médicamenteux
Décès	3	1
Ré-hospitalisation	7	2

Les causes des décès observés dans le groupe neurostimulation étaient 1 hématome intracérébral per-opératoire, 1 suicide, 1 pneumonie. Le décès observé dans le groupe traitement médicamenteux conventionnel était lié à un accident de voiture consécutif à un épisode psychotique.

- un essai contrôlé, randomisé réalisé en ouvert portant sur 20 patients (10 implantés), suivis 18 mois³. Cette étude avait pour particularité d'évaluer l'efficacité de la neurostimulation bilatérale chez les patients en stade précoce de la Maladie de Parkinson. Pour être inclus les patients devaient avoir une maladie de Parkinson depuis 5 à 10 ans avec des symptômes moteurs légers à modérés (Hoehn & Yahr \leq 3), et une fluctuation des fonctions motrices avec périodes OFF pendant plus de 25% de la journée.

Le critère de jugement principal était l'évaluation à 18 mois du changement global de la qualité de vie au moyen du score global PDQ-39.

² Deuschl et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2006; 355 : 896-908

³ Schüpbach et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. Neurology. 2007; 68(4): 267-71

A 18 mois les résultats montrent une amélioration significative du score de qualité de vie chez les patients recevant la neurostimulation.

	Traitement médicamenteux (n=10)		Neurostimulation (n=10)	
	Inclusion	18 mois	Inclusion	18 mois
Score global PDQ 39	37,9 (23,4–53,1)	41,9 (13,5–57,3)	35,4 (24,4–51,5)	28,9 (5,7–53,1)
Amélioration		0%		24%

- Une étude post-inscription réalisée en France, portant sur 123 patients atteints de maladie de Parkinson ou de tremblements sévères invalidants⁴. Cette étude avait pour objectif de décrire les patients bénéficiant de la neurostimulation, d'évaluer l'impact de la diffusion de ce système sur la population cible en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie, de suivre pour chaque patient la consommation médicamenteuse et de recueillir toutes les données relatives à des incidents ou complications pendant le suivi.
123 patients ont été inclus (98 avec maladie de Parkinson et 25 avec tremblement sévère) et 109 ont bénéficié d'un suivi 3 ans après implantation.

En raison du caractère très hétérogène des évaluations menées chez les patients atteints de tremblement sévère invalidant, seuls les résultats concernant la maladie de Parkinson peuvent être analysés :

	inclusion n=98		3 ans n=91	
<i>Durée de la période OFF</i>	(n=60)		(n=38)	
Pas de période OFF	1		Non renseigné	
1 à 6h / 24h en OFF	37		34	
7 à 12h / 24h en OFF	22		3	
13 à 18h / 24h en OFF	Non renseigné		1	
19 à 24h / 24h en OFF	Non renseigné		0	
<i>Stade de Hoehn&Yahr (traitement on/off)</i>	ON (n=76)	OFF (n=78)	ON (n=18)	OFF (n=22)
Stade 0	5	0	1	1
Stade 1	11	1	3	0
Stade 1,5	8	1	0	0
Stade 2	27	2	7	2
Stade 2,5	17	16	4	3
Stade 3	6	32	2	7
Stade 4	2	21	1	7
Stade 5	0	5	0	2

	inclusion n=98	1 an n=93	p
<i>Score d'impact maladie UPDRS 2(analyse appariée à 1 an)</i>			
période ON (moyenne ± écart type)	7,2 ± 6,6 (n=54)	8,6 ± 6,1 (n=54)	NS
période OFF (moyenne ± écart type)	19,6 ± 6,8 (n=40)	14,2 ± 7,4 (n=40)	< 0,001

⁴ Etude réalisée suite à l'avis de la Commission du 3 novembre 2004.

Score moteur UPDRS 3 (analyse appariée à 1 an) / trait.	inclusion n=98		1 an n=93	
	stimulation active (ON)	stimulation inactive (OFF)	stimulation active (ON)	stimulation inactive (OFF)
Médication « on » (moyenne ± écart type)	13,7 ± 9,1 (n=76)	13,5 ± 8,7 (n=69)	11,1 ± 7,3 (n=76)	17,3 ± 10,3 (n=69)
Médication « off » (moyenne ± écart type)	42,3 ± 13,2 (n=84)	42,3 ± 12,7 (n=77)	19 ± 12 (n=84)	40 ± 13,27 (n=77)

Les événements indésirables graves ont été les suivants :

- 5 décès (2 suicides, 1 fausse route, 1 pneumopathie, 1 myélome)
- 5 explantations et 1 arrêt de la stimulation (avec arrêt du suivi)

L'ensemble de ces études montre, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson en stade avancé comme dans certaines formes précoces (stade de Hoehn & Yahr ≤ 3), une amélioration des symptômes dans les groupes traités par neurostimulation, en termes d'activités motrice et de la vie quotidienne (réduction post-opératoire des scores UPDRS II et UPDRS III, réduction post-opératoire de la dose de médicaments utilisés en équivalent L-dopa, réduction significative des dyskinésies et de la durée des périodes OFF quotidiennes, amélioration de la qualité de vie mesurée par le score global PDQ-39).

Au total, le rapport effet thérapeutique / effets indésirables de la stimulation intracérébrale profonde est confirmé dans la maladie de Parkinson, les tremblements invalidants sévères et la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la maladie de Parkinson, la stimulation cérébrale profonde est un traitement réservé aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état moteur. La perte d'efficacité des médicaments antiparkinsoniens survient en moyenne après huit ans d'évolution de la maladie, avec la présence de dyskinésies invalidantes (mouvements anormaux incontrôlés) liées au traitement médicamenteux, de fluctuations d'effet thérapeutique (alternance d'une autonomie motrice et d'un handicap sévère lié à la réapparition des signes parkinsoniens), recouvrant entre 25 et 50 % du temps d'éveil. A ce stade de la pathologie et dans ce contexte de gravité, en l'absence de troubles des fonctions cognitives, de troubles psychiatriques spontanés ou liés à la prise des médicaments antiparkinsoniens, ou d'autres troubles moteurs ne répondant pas au traitement antiparkinsonien (instabilité posturale, chute, trouble de la marche avec enrayage cinétique), il n'y a pas d'alternative thérapeutique réelle à la chirurgie fonctionnelle. Le traitement par stimulation bilatérale du noyau sous thalamique est préféré à la chirurgie lésionnelle, dont les inconvénients majeurs sont l'irréversibilité et les effets indésirables majeurs observés en cas de lésion bilatérale, troubles cognitifs et/ou syndrome pseudobulbaire. Le traitement chirurgical est palliatif, ne protégeant pas de l'évolution de la pathologie.

Dans les tremblements invalidants sévères l'indication de la stimulation cérébrale profonde avec ACTIVA concerne notamment les patients ayant une gêne fonctionnelle dans tous les gestes de la vie quotidienne. La durée d'évolution au moment de l'indication chirurgicale est variable d'un patient à l'autre, souvent supérieure à 10 ans. A ce stade de handicap et après échec des traitements médicamenteux, il n'y a pas d'alternative thérapeutique au traitement chirurgical. La stimulation cérébrale profonde est plus généralement une alternative dans certains tremblements invalidants sévères d'étiologies variées (notamment traumatisme crânien, intoxication mercurielle, certains cas de sclérose en plaques).

En première intention, la prise en charge des dystonies primaires est pharmacologique (antidopaminergiques, anticholinergiques, antispasmodiques, lévodopa notamment).

La stimulation cérébrale profonde est l'alternative de seconde intention pour les dystonies primaires invalidantes⁵. A ce titre elle a remplacé les gestes de neurochirurgie fonctionnelle de type thalamotomie ou pallidotomie, ayant des effets indésirables liés aux d'imprécisions de la cible stéréotaxique et à la nécessité d'effectuer un geste bilatéral.

La limite de l'indication chirurgicale est principalement liée à l'état physiologique du malade (autorisant ou non une implantation chirurgicale avec un bon rapport bénéfice/risque).

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative du système nerveux central caractérisée par une atteinte progressive des neurones dopaminergiques nigro-striés. Elle associe tremblement au repos, rigidité, akinésie ou bradykinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs s'associent, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douleuruses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse et évolue sur un mode lentement progressif. Elle évolue vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie, et peut engager le pronostic vital.

Le tremblement essentiel invalidant est lié à une activité neuronale anormale d'une boucle cérébello-corticale passant par le thalamus et particulièrement le noyau ventral intermédiaire (VIM). Son origine est mal connue mais la pathologie a un caractère familial et génétique, à transmission autosomique dominante. L'évolution du tremblement essentiel est lente et progressive. Au début intermittent, le tremblement est majoré par les émotions, le stress, mais ne demande aucun traitement et reste compensé par le patient pour les actes habituels. Progressivement, il devient visible aux autres, invalidant dans les gestes de la vie courante. Les autres tremblements invalidants sont représentés notamment par les tremblements cérébelleux, dont les causes les plus fréquentes sont la sclérose en plaque et les traumatismes. L'évolution de la pathologie conduit à un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

La dystonie primaire (ou idiopathique) généralisée est un trouble moteur héréditaire caractérisé par des contractions musculaires soutenues et involontaires entraînant des mouvements de torsion répétitifs. Les contractions surviennent lors de mouvements volontaires et peuvent persister pendant le repos, entraînant des postures anormales. La dystonie primaire généralisée débute le plus souvent dès l'enfance et peut toucher tous les muscles de l'organisme. La première localisation et l'évolution sont variables : la dystonie peut rester focalisée ou segmentaire. Le handicap peut aller jusqu'à à une paralysie générale. Dans ses formes les plus graves, la dystonie peut compromettre la respiration, la déglutition et mettre en jeu le pronostic vital.

Les pathologies visées sont associées à un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Dans certains cas elles sont susceptibles d'engager le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

En France, on estime qu'environ 100.000 personnes sont atteintes de la maladie de Parkinson⁶. De plus une étude a estimé la prévalence de la maladie de Parkinson traitée à 143.000 patients pendant l'année 2000⁷. Ces données ne permettent cependant pas d'isoler la population correspondant aux critères de sélection de la stimulation cérébrale profonde⁸. D'après le Livre

⁵ Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T et al, A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol 2006 13:433-44.

⁶ Guides ALD n°16 – Maladie de Parkinson ; www.has-s ante.fr

⁷ Bertin N, Chantelou ML, Vallier N, et al. Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'Assurance maladie en 2000 en France métropolitaine Rev Med Ass Maladie 2005;36(2):113-122

⁸ Avis ACTIVA du 3 novembre 2004.

Blanc publié en 2010, 5 à 10% des patients parkinsoniens seraient concernés (avis d'expert non argumenté)⁹, soit de l'ordre de 5.000 à 14.300 patients prévalents.

Peu de données sont disponibles dans l'indication du tremblement invalidant sévère. Une étude fait état d'une prévalence de l'ordre de 4% du tremblement essentiel (quelque soit la gravité) dans une population caucasienne¹⁰.

Les données épidémiologiques disponibles au sujet de la dystonie mettent en évidence des prévalences variables selon les populations et pays étudiés. Une étude a estimé la prévalence globale de la dystonie en Europe, toutes formes confondues, à 152 (IC 142-162) par million d'habitants (dont dystonie focalisée : 117 par million ; dystonie segmentaire : 32 par million)¹¹. Cette étude ne fournit pas de détails sur la prévalence de la dystonie primaire généralisée. Elle identifie néanmoins les prévalences des formes les plus fréquentes de dystonie focale : dystonie cervicale (57 par million, IC 51-63), blépharospasme (36 par million, IC 31-41) et crampe de l'écrivain (14 par million, IC 11-17). D'autres sources estiment qu'en Europe la prévalence de la dystonie généralisée est comprise entre 3 et 5 par million d'habitants¹². La dystonie primaire généralisée est une maladie orpheline.

2.3 Impact

Compte tenu de la place dans la stratégie, le système ACTIVA répond à des besoins non couverts dans les indications visées.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu du système ACTIVA est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1.

Éléments conditionnant le Service Rendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

L'implantation exige une équipe multidisciplinaire et un plateau technique spécialisé. L'équipe associe un anesthésiste, un neurologue, un neurochirurgien, un neuroradiologue un neurophysiologiste et un neuropsychologue, sous la responsabilité d'un coordinateur référent.

L'indication est posée au terme d'un examen pluridisciplinaire, conduit à l'occasion d'une hospitalisation programmée en service de neurologie. Sont réalisés :

- Un test aigu à la L-Dopa, pour valider et mesurer précisément la réactivité du patient à ce médicament (score UPDRS III en "off" et en "on", tests chronométrés ...) pour la maladie de Parkinson
- Une évaluation du tremblement (clinique et/ou vidéo ou analyse du mouvement)
- Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des anomalies contre indiquant l'intervention
- Une évaluation neuropsychologique (pour éliminer une démence débutante)
- Un examen clinique général
- Une évaluation psychiatrique le cas échéant

⁹ Premiers Etats Généraux des personnes touchées par la maladie de Parkinson. Livre blanc. Association France Parkinson. Avril 2010.

¹⁰ Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M et al Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey., Neurology. 2003; 61 :1804-1806

¹¹ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000, 247, 787-92.

¹² www.orpha.net Dystonie de torsion ; N° Orphanet : ORPHA256

L'équipe proposant l'intervention au patient lui doit une information complète et doit être en mesure d'assurer son suivi pendant plus de 5 ans.

Le neurologue a un intérêt marqué (soit plus de 50 % de son activité) pour les mouvements anormaux. Il doit avoir préalablement participé à 10 interventions et pratiqué 20 réglages de stimulation dans une structure pratiquant ce type d'intervention. Le neurochirurgien doit avoir une formation de stéréotaxie et avoir été formé par compagnonnage à la chirurgie des mouvements anormaux pendant au moins 1 an et participation à 10 interventions dans un service de neurochirurgie stéréotaxique. Le neuroradiologue doit être formé à la stéréotaxie par compagnonnage, en particulier à l'IRM stéréotaxique (référentiel, calcul de trajectoire, etc.) par une formation d'une semaine à temps plein. Un manipulateur en radiologie doit être spécialement formé pour assurer la responsabilité du matériel de radiologie stéréotaxique. Le neurophysiologiste, déjà formé à l'électrophysiologie, doit avoir participé à cinq procédures avec un neurophysiologiste entraîné.

L'équipe pluridisciplinaire doit assurer un minimum de 20 patients pris en charge par an.

Le centre de stimulation cérébrale profonde doit posséder :

- un service d'hospitalisation intégrant une unité de pathologie du mouvement
- un service de neurochirurgie
- un service d'imagerie intégrant la neuroradiologie stéréotaxique
- un service d'explorations fonctionnelles neurophysiologiques

La plate-forme technique nécessaire à l'intervention regroupe :

- un équipement de neurophysiologie pour la stimulation et/ou l'enregistrement per opératoire
- un système d'imagerie avec une IRM de plus de 1 Tesla
- un cadre de stéréotaxie en salle d'opération

La téléradiologie peut être utile en cas d'imagerie supplémentaire par ventriculographie et peut donc faire partie de la plate-forme technique.

Le système ACTIVA doit être implanté par un praticien ayant bénéficié d'une formation à la technique, dans des centres satisfaisant à l'ensemble des critères sus-décrits.

Amélioration du Service Rendu

Compte tenu de la place dans la stratégie, de l'absence d'alternative et de l'intérêt de santé publique de la technique la commission s'est prononcée pour :

- ***ASR I (majeure) dans les formes invalidantes de la maladie de Parkinson et de la dystonie primaire généralisée pharmaco-résistante.***
- ***ASR II (importante) dans les tremblements invalidants sévères***

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations associée à la mise en place d'un suivi des patients ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer pour chaque indication les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde.

Durée d'inscription:

5 ans

Population cible

Aucune donnée épidémiologique ne permet une estimation précise de la population cible de la stimulation cérébrale profonde. Seul un avis d'expert a été identifié.

Lors des précédentes évaluations de la commission¹³, la population cible était estimée (avis d'experts) :

- dans l'indication retenue dans la maladie de Parkinson à environ 150 patients incidents par an et de l'ordre de 2 300 patients prévalents en France ;
- dans les tremblements invalidants sévères, à environ 100 patients incidents par an et de l'ordre de 400 patients prévalents en France ;
- dans le traitement de la dystonie primaire généralisée en retenant l'hypothèse que les indications de la technique concernent la majorité des dystonies primaires généralisées, compte tenu des estimations de prévalence disponibles (soit de 3 à 5 personnes par million), entre 180 à 300 personnes seraient atteintes de dystonie primaire généralisée en France ; toutefois le nombre de cas incidents n'a pas été estimé.

Au total à partir de ces données, la commission avait estimé à environ 250 à 300 patients par an le nombre de patients incidents concernés.

Ces données peuvent être confrontées avec les données d'activité d'implantation recensées par le PMSI (population rejointe). Au titre des années 2007-2008-2009 le PMSI fait état d'une activité d'implantation concernant la neurostimulation cérébrale profonde plus soutenue :

Code Acte	Libellé	Activité 2007	Activité 2008	Activité 2009
AALB001	Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique	466	449	463
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale	549	540	483
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale	367	436	434

De l'ordre de 1.000 primo-implantations et changement de générateur de stimulation cérébrale sont pratiqués sur une année. D'après les experts cette activité est stabilisée, sans file d'attente dans l'indication de la maladie de Parkinson. Elle intègre déjà le recours à la stimulation cérébrale à un stade plus précoce de la maladie de Parkinson (notamment chez des patients au stade 3 de Hoehn & Yahr en phase OFF). En effet, cette pratique existe déjà depuis quelques années.

Au total, la population cible de la stimulation cérébrale profonde dans les indications retenues ne peut être estimée avec précision. Il existe des incertitudes sur le nombre total de cas incidents.

Le nombre de 1.000 patients implantés par an peut être proposé (population rejointe), dont environ 500 au titre de remplacement de générateur.

¹³ Avis ACTIVA du 3 novembre 2004 et du 15 avril 2008

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Weaver et al. Bilateral Deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease. A randomized controlled trial. JAMA. 2009 ; 301(1) : 63-73			
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée en simple insu (l'évaluateur des fonctions motrices ignore le traitement)			
Date et durée de l'étude	mai 2002 à octobre 2005			
Objectif de l'étude	Comparer après 6 mois de traitement, les bénéfices et les risques de la stimulation cérébrale profonde par rapport au traitement médicamenteux optimisé, chez les patients atteints de Maladie de Parkinson idiopathique.			
METHODE				
Critères d'inclusion	Maladie de Parkinson idiopathique répondant aux conditions suivantes : - Stade Hoehn & Yahr ≥ 2 , lorsque le patient ne suit pas de traitement médicamenteux ; - Réponse au traitement par levodopa ; - Persistance des symptômes invalidants (dyskinésie, fluctuations motrices), malgré un traitement médicamenteux ; - Détérioration des fonctions motrices et faible contrôle des symptômes pendant 3 heures ou plus sur une période de 24 heures ; - Suivi d'un traitement médicamenteux stable depuis au moins 1 mois - Age ≥ 21 ans			
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique (13 centres), Etats Unis			
Produits étudiés	Neurostimulateur KINETRA ou traitement médicamenteux			
Critère de jugement principal	Durée quotidienne de la période ON (contrôle moteur satisfaisant, avec fonction motrice maintenue), sans signes de dyskinésie (notée par le patient).			
Critères de jugement secondaires	Modification après 6 mois de traitement : - des fonctions motrices (mesurées par le score UPDRS III), avec et sans traitement médicamenteux - de la dyskinésie (score Schwab et England) et du score Hoehn et Yahr - des activités de la vie quotidienne (score UPDRS II) et les complications de la thérapie (score UPDRS IV) - de la qualité de vie (score global PDQ-39) Evaluation de la consommation médicamenteuse Evaluation des fonctions neurocognitives (différents tests). Evaluation des événements indésirables			
Taille de l'échantillon	Nombre calculé a priori : 316 patients 278 patients ont été présélectionnés et 255 randomisés (121 dans le groupe neurostimulation et 134 dans le groupe traitement médicamenteux)			
Méthode de randomisation	Randomisation avec stratification selon l'âge du patient (<70 ans ou ≥ 70 ans) ; méthode de randomisation non détaillée.			
Méthode d'analyse des résultats	Intention de traiter (ITT)			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	230/255 patients ont été évalués à 3 mois (9 retraits dans chaque groupe) 224/225 patients ont été évalués à 6 mois de traitement (3 perdus de vue dans chaque groupe), soit 116 dans le groupe traitement médicamenteux et 108 dans le groupe neurostimulation.			
Durée du suivi	6 mois			
Critère principal	Variation entre l'inclusion et le suivi à 6 mois :			
		Traitement médicamenteux (n=134)	Neurostimulation (n=121)	Différence inter-groupes
		variation moyenne (95% IC)		p
	Durée période ON (h/jour)			
	- sans dyskinésie	0 (-0,5 à 0,5)	4,6 (3,8 à 5,3)	-4,5 (-5,4 à 3,7)
- avec dyskinésie	-0,3 (-0,8 à 0,3)	-2,6 (-3,3 à -2,0)	2,3 (1,5 à 3,2)	<0,001
Durée période OFF (h/jour)	0 (-0,4 à 0,5)	-2,4 (-3,1 à -1,8)	2,5 (1,7 à 3,2)	<0,001
Critères secondaires (résumé limité aux événements indésirables)	Evènements indésirables : Deux décès ont été observés dans le groupe neurostimulation, dont : - un par hémorragie cérébrale 24h après l'implantation des électrodes - un sans lien avec le traitement (cancer du poumon) Au total 659 événements indésirables modérés à sévères ont été observés dans le groupe neurostimulation et 236 événements dans le groupe traitement médicamenteux (taux d'incidence 3,8 fois supérieur dans le groupe neurostimulation). Le nombre de chutes est significativement supérieur dans le groupe neurostimulation : 11 chutes dans le groupe traitement médicamenteux (dont 6 avant le 3 ^{ème} mois de suivi) contre 31 dans le groupe neurostimulation (dont 17 avant le 3 ^{ème} mois de suivi).			
Remarques méthodologie	tests statistiques multiples méthode de randomisation insuffisamment détaillée			

Référence	Deuschl et al. "A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease". N Engl J Med. 2006 ; 355 : 896-908				
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée réalisée en ouvert				
Date et durée de l'étude	2001 à 2004				
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de la stimulation cérébrale profonde au traitement médical conventionnel				
METHODE					
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Parkinson idiopathique depuis au moins depuis 5 ans, selon les critères du British Parkinson's Disease Society Brain Bank - Age : moins de 75 ans - Patients présentant des symptômes moteurs parkinsoniens, ou dyskinésie, malgré un traitement médicamenteux suivi - Absence de contra-indications à la chirurgie - Absence de démence ou de maladie psychiatrique 				
Cadre et lieu de l'étude	10 centres européens (Allemagne, Autriche)				
Produits étudiés	Neurostimulateur KINETRA ou traitement médicamenteux				
Critère de jugement principal	Modification après 6 mois : - de la qualité de vie (score PDQ-39) - de la sévérité des symptômes moteurs (score UPDRS-III), lorsque le patient ne suit aucun traitement médicamenteux. Le résultat est considéré positif lorsque les 2 critères sont améliorés simultanément dans le groupe neurostimulation par rapport au groupe traitement médicamenteux.				
Critères de jugement secondaires	Modification à 6 mois de traitement : - de la dyskinésie et des activités de la vie quotidienne (score UPDRS-II et échelle de Schwab et England) (avec et sans traitement médicamenteux) - des symptômes moteurs (avec traitement médicamenteux) (score UPDRS-III) - des fonctions cognitives (« Mattis Dementia Rating Scale ») - des fonctions neuropsychiatriques (« Montgomery and Asberg Depression Rating Scale » et « Brief Psychiatric Rating Scale ») - de la qualité de vie due à une modification de l'état de santé (« health related quality of life », score SF-36) Evaluation de la mobilité, notée par le patient Evaluation des événements indésirables Evaluation de la consommation médicamenteuse				
Taille de l'échantillon	calculé : 77 patients ; évalués pour inclusion : 196 ; 178 patients randomisés, 22 exclus pour violation de protocole (même centre) ;				
Méthode de randomisation	Méthode non précisée ; appariement des patients.				
Méthode d'analyse des résultats	En intention de traiter (ITT) et per-protocole				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	156 patients inclus dans l'analyse en ITT, appariés (78 paires) et 120 (60 paires) dans l'analyse en per-protocole				
Durée du suivi	6 mois				
Critère principal	Analyse appariée :				
		N paires	Supériorité neurostimulation	Supériorité traitement médicamenteux	p
	PDQ 39				
	ITT	78	50	28	0,02
	<i>Valeurs manquantes à 6 mois</i>		1	9	
	Per protocole	60	45	15	<0,001
	UPDRS III				
	ITT	78	55	21	<0,001
	<i>Valeurs manquantes à 6 mois</i>		0	12	
	Per protocole	60	51	8	<0,001
Variation des scores après 6 mois de traitement comparé à T0 :					
	Neurostimulation		Traitement conventionnel		p
	N patients	Moyenne ± DS (95% IC)	N patients	Moyenne ± DS (95% IC)	
PDQ-39 (score global)	71	9,5 ± 15,3 (5,9 à 13,1)	73	- 0,2 ± 11,2 (-2,9 à 2,4)	0,02
UPDRS-III (sans traitement médicamenteux)	71	19,6 ± 15,1 (16,1 à 23,2)	72	0,4 ± 9,5 (-1,8 à 2,6)	<0,001

Critères secondaires (résumé limité aux événements indésirables)	<u>Evènements indésirables :</u>	
	Au total, 173 évènements indésirables ont été rapportés chez 89 patients, dont 13 évènements indésirables sérieux :	
		Neurostimulation
		Traitement conventionnel
	Décès	3
	Re-hospitalisation	7
	Causes des décès observés dans le groupe neurostimulation : 1 hématome intracérébral per-opératoire, 1 suicide, 1 pneumonie. Décès observé dans le groupe traitement conventionnel : accident de voiture lié à un épisode psychotique.	
Remarques méthodologie	tests statistiques multiples étude réalisée en ouvert	

Référence	Schüpbach et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. <i>Neurology</i>. 2007 ; 68 (4) : 267 - 271				
Type de l'étude	Etude contrôlée, randomisée réalisée en ouvert				
Date et durée de l'étude	avril 2002 à juin 2003				
Objectif de l'étude	Evaluer les symptômes moteurs, la qualité de vie et la morbidité psychiatrique chez les patients en stade précoce de la Maladie de Parkinson et traités par neurostimulation bilatérale du noyau sous thalamique.				
METHODE					
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age < 55 ans - Maladie de Parkinson depuis 5 à 10 ans - Symptômes moteurs légers à modérés (Hoehn & Yahr ≤ 3) - Fluctuation des fonctions motrices avec périodes OFF pendant plus de 25% de la journée - Exercice d'une activité professionnelle - IRM cérébral normal - Absence de maladies psychiatriques sévères - Absence de démence (score Mattis Dementia Rating Scale > 130/144) - Détérioration des activités sociales et quotidiennes due à la Maladie de Parkinson (Score SOFAS entre 51 et 80%) 				
Cadre et lieu de l'étude	3 centres, France				
Produits étudiés	KINETRA et traitement médicamenteux optimisé				
Critère de jugement principal	Changement global de la qualité de vie (score global PDQ-39) à 18 mois				
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - activités de la vie quotidienne (score UPDRS II) - activités motrices (score UPDRS III) - complications des fonctions motrices induites par levodopa (score UPDRS IV) - fonctions motrices (évaluées en ouvert) - tests neuropsychologiques (Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) et évaluation des dysfonctionnements du lobe frontal + profil psychiatrique 				
Taille de l'échantillon	Calculé : 10 patients dans chaque groupe ; présélectionnés : 39; inclus : 20.				
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée avec appariement des patients				
Méthode d'analyse des résultats	Test de Wilcoxon				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	20 patients : aucun perdu de vue et aucune violation de protocole				
Durée du suivi	18 mois				
Critère principal	Amélioration significative du score de qualité de vie à 18 mois (p< 0,05) :				
		Traitement médicamenteux (n=10)		Neurostimulation (n=10)	
		Inclusion	18 mois	Inclusion	18 mois
	Score global PDQ 39	37,9 (23,4–53,1)	41,9 (13,5–57,3)	35,4 (24,4–51.5)	28,9 (5,7–53,1)
Amélioration		0%		24%	
Remarques méthodologie	étude réalisée en ouvert				