



**A**gence **N**ationale  
d'**A**ccréditation et  
d'**É**valuation en **S**anté

**RAPPORT D'ÉTAPE : ÉVALUATION DE LA  
STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE  
DANS LA MALADIE DE PARKINSON  
IDIOPATHIQUE**

**JUIN 2002**

**Service évaluation des technologies**

*Dans la même collection :*

**Radiologie conventionnelle numérique et développement des réseaux d'image** - Janvier 1997

**La chirurgie ambulatoire** - Mai 1997

**Les défibrillateurs cardiaques implantables** - Juillet 1997

**Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate** – Mai 1998

**Évaluation clinique et économique de la chirurgie dans le traitement du syndrome des apnées obstructives du sommeil** – Juin 1999

**Évaluation clinique et économique des prothèses endoaortiques** - Juin 1999

**Évaluation clinique et économique du dépistage néonatal de la surdité permanente par les otoémissions acoustiques** - Juin 1999

**Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France** – Juin 1999

**Évaluation clinique des techniques de revascularisation transmyocardique par laser** – Novembre 1999

**Évaluation clinique et état du marché des appareils d'IRM à bas champ magnétique (< 0,5 tesla)** – Novembre 1999

**Évaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte** – Février 2000

**Évaluation clinique et économique de la radiochirurgie intracrânienne en conditions stéréotaxiques** – Mai 2000

**Prothèses discales et arthrodèses dans la pathologie dégénérative du rachis lombaire** – Mai 2000

*Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES, il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site : <http://www.anaes.fr> ou <http://www.sante.fr>*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en janvier 2001. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

**Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)**

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 PARIS Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 2000 Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.S.B.N. :

Prix net : 100,00 F

15,25 €

## AVANT-PROPOS

---

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visées préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) est un établissement public administratif créé par le décret n° 97-311 du 7 avril 1997 dans le cadre de la réforme du système de soins français (ordonnances du 24 avril 1996). Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM) et s'enrichit de nouvelles activités telle la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé ou l'évaluation d'actions de santé publique. Parmi les missions qui lui incombent, l'ANAES évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts.

Professeur Yves MATILLON  
Directeur général

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

P <sup>f</sup> Serge BLOND	Neurochirurgie	LILLE
P <sup>f</sup> Alim Louis BENABID	Neurochirurgie	GRENOBLE
P <sup>f</sup> Emmanuel BROUSSOLLE	Neurologie	LYON
P <sup>f</sup> Philippe CORNU	Neurochirurgie	PARIS
M <sup>me</sup> Annick COURTAY	CEDIT	PARIS
P <sup>f</sup> Philippe DAMIER	Neurologie	NANTES
P <sup>f</sup> Patrick DAVOUS	Neurologie	ARGENTEUIL
M <sup>f</sup> Pascal DI DONATO	AFSSAPS	SAINT-DENIS
P <sup>f</sup> Olivier RASCOL	Pharmacologie et neurologie	TOULOUSE
P <sup>f</sup> François VIALLET	Neurologie	AIX-EN-PROVENCE

---

## GROUPE DE LECTURE

---

D <sup>f</sup> Frédérique BRUDON	Neurologie	VILLEURBANNE
P <sup>f</sup> Gilles-Louis DEFER	Neurologie	CAEN
P <sup>f</sup> Roger GIL	Neurologie	POITIERS
D <sup>f</sup> Sylvie GILLIER	Médecine générale	STRASBOURG
P <sup>f</sup> Jean-Jacques LEMAIRE	Neurochirurgie	CLERMONT-FERRAND
P <sup>f</sup> Philippe PAQUIS	Neurochirurgie	NICE
P <sup>f</sup> Jean-François PAYEN	Anesthésie-Réanimation	GRENOBLE
P <sup>f</sup> Alain ROUGIER	Neurochirurgie	BORDEAUX
P <sup>f</sup> Christine TRANCHANT	Neurologie	STRASBOURG
D <sup>f</sup> Georges ZÖLLNER	Radiologie	STRASBOURG

L'analyse de la littérature clinique et la rédaction du rapport ont été réalisées par le D<sup>f</sup> Marie-Claude Hittinger. Ce travail a été supervisé par le D<sup>f</sup> Bertrand Xerri, responsable du service évaluation des technologies.

La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>me</sup> Nathalie Dunia, documentaliste, avec l'aide de M<sup>me</sup> Sylvie Lascols, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été assuré par M<sup>me</sup> Hélène Robert-Rouillac.

*Nous tenons à remercier les membres du conseil scientifique de l'ANAES, notamment le rapporteur M. Paul Landais, qui ont bien voulu relire et critiquer ce document.*

## SOMMAIRE

---

<b>ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
<b>II. GÉNÉRALITÉS .....</b>	<b>12</b>
<b>II.1. La maladie de Parkinson idiopathique .....</b>	<b>12</b>
<b>II.2. Traitements de la maladie de Parkinson .....</b>	<b>13</b>
II.2.1. Traitement médical.....	13
II.2.2. Traitement chirurgical.....	13
<b>II.3. Données épidémiologiques.....</b>	<b>15</b>
<b>MÉTHODOLOGIE.....</b>	<b>16</b>
<b>I. STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....</b>	<b>16</b>
<b>II. GRILLE DE SÉLECTION DES ÉTUDES ET MÉTHODE D'ANALYSE.....</b>	<b>18</b>
<b>III. GROUPE DE TRAVAIL ET DE LECTURE.....</b>	<b>18</b>
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>19</b>
<b>I. RÉSULTATS DE LA SÉLECTION DOCUMENTAIRE.....</b>	<b>19</b>
<b>II. ÉVALUATION GÉNÉRALE DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>19</b>
<b>II.1. Critères de jugement utilisés dans les études .....</b>	<b>19</b>
II.1.1. Les échelles cliniques .....	19
II.1.2. Recommandations d'utilisation des critères de jugement.....	19
II.1.3. Discussion.....	21
<b>II.2. Qualité méthodologique générale des études cliniques.....</b>	<b>21</b>
<b>III. INDICATIONS DE LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE.....</b>	<b>22</b>
<b>IV. ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>IV.1. Études comparant la chirurgie lésionnelle à la stimulation cérébrale profonde.....</b>	<b>23</b>
<b>IV.2. Études cliniques comparant la stimulation unilatérale et bilatérale.....</b>	<b>24</b>
<b>IV.3. Études cliniques comparant la stimulation de différentes cibles .....</b>	<b>24</b>
<b>IV.4. Séries de cas étudiant la stimulation d'une ou plusieurs cibles.....</b>	<b>25</b>
<b>IV.5. Revues de synthèse.....</b>	<b>27</b>
IV.5.1. Étude du <i>Medical Services Advisory Committee</i> (MSAC) : stimulation cérébrale profonde dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson.....	27

IV.5.2.	Étude du <i>Wessex Institute for Health Research and Development</i> : pallidotomie, thalamotomie et la stimulation cérébrale dans les formes sévères de la maladie de Parkinson.....	27
IV.5.3.	Revue de synthèse de l'agence andalouse d'évaluation technologique (AETSA): les différentes options chirurgicales dans le traitement de la maladie de Parkinson.....	28
IV.5.4.	Revue de l' <i>American Academy of Neurology</i> : Évaluation de la chirurgie dans la maladie de Parkinson. ....	29
IV.5.5.	Conclusions et recommandations communes aux revues de synthèse.....	29
<b>IV.6.</b>	<b>Matériorvigilance et investigations cliniques</b> .....	<b>29</b>
<b>IV.7.</b>	<b>Discussion des données cliniques</b> .....	<b>30</b>
<b>V.</b>	<b>LA PROCÉDURE CHIRURGICALE</b> .....	<b>32</b>
<b>V.1.</b>	<b>Analyse de la littérature</b> .....	<b>32</b>
<b>V.2.</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>34</b>
<b>CONCLUSION</b> .....		<b>35</b>
<b>ANNEXE I. ANALYSE MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES ET REVUES DE SYNTHÈSE RETENUES</b> .....		<b>36</b>
<b>ANNEXE II. RÉSULTATS D'EFFICACITÉ DES ÉTUDES CLINIQUES</b> .....		<b>42</b>
<b>ANNEXE III. DONNÉES DE TOLÉRANCE DES ÉTUDES CLINIQUES</b> .....		<b>45</b>
<b>ANNEXE IV. ÉCHELLE UPDRS</b> .....		<b>48</b>
<b>ANNEXE V. GRILLES DE LECTURE</b> .....		<b>49</b>
<b>RÉFÉRENCES</b> .....		<b>51</b>

## SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

---

La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence est une chirurgie fonctionnelle apparue à la fin des années quatre-vingts. Une ou deux électrodes, implantées dans les noyaux cibles du cerveau, interfèrent par des impulsions électriques de haute fréquence avec les séquences de signaux électriques anormaux. Trois cibles sont utilisées actuellement : le noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM), le globus pallidus interne (GPI) et le noyau sous-thalamique (NST). Cette technique est une alternative à la chirurgie lésionnelle, qui détruit les mêmes noyaux. Elle s'adresse à une population restreinte de patients en échec thérapeutique. Cette technique émergente qui modifie les perspectives de traitement de la maladie de Parkinson reste à évaluer en termes d'efficacité et de tolérance.

À la demande de la Direction des Hôpitaux et Organisation des Soins (DHOS), l'ANAES a réalisé un rapport d'étape sur la stimulation cérébrale profonde. L'efficacité, la sécurité d'utilisation et la procédure opératoire ont été étudiées. Le coût et l'organisation des soins n'ont pas été abordés.

### Méthodologie

Une analyse critique de la littérature clinique de langue française et anglaise a été réalisée portant sur la période 1996-2002. Le résultat de cette analyse a été présenté à un groupe de travail pluridisciplinaire et discuté lors d'une réunion. Le document ainsi élaboré a été relu par un deuxième groupe d'experts.

### Résultats

#### — *Dix études retenues*

Dix études cliniques ont été retenues, trois étaient comparatives et randomisées : deux études cliniques comparant la chirurgie lésionnelle à la stimulation cérébrale profonde et une étude comparant la stimulation unilatérale à la stimulation bilatérale. Deux études non randomisées comparaient la stimulation du GPI et du NST. Les autres études étaient des séries de cas étudiant un ou plusieurs noyaux cibles. Trois revues de synthèse étudiaient le traitement chirurgical dans la maladie de Parkinson et une quatrième a étudié spécifiquement la stimulation cérébrale profonde.

#### — *Une qualité méthodologique faible*

La qualité méthodologique des études cliniques était faible.

Pour une seule étude comparative randomisée l'hypothèse testée a été décrite et le nombre nécessaire de patients calculé. La population étudiée différait selon les études. Les critères de sélection des patients étaient disparates et rarement décrits en détail. Les procédures opératoires étaient constamment variables et spécifiques à chaque centre y compris dans les études multicentriques. Les critères de jugement étaient multiples sous forme de scores cliniques dont certains étaient adaptés localement. Le critère principal a été défini dans une seule étude. Les conditions (nombre d'évaluateurs, aveugles ou non) dans lesquelles était menée l'évaluation manquaient souvent de précision et étaient différentes selon les études. Les résultats d'efficacité et de tolérance n'étaient pas tous donnés. La présentation des événements indésirables, plus particulièrement, manquait d'exhaustivité et n'était pas hiérarchisée selon la gravité. Le suivi des patients ne dépassait pas une année.

— *Une population très ciblée*

Selon la conférence de consensus sur la maladie de Parkinson réalisée par l'ANAES en 2000, les indications sont restreintes. Les patients doivent être atteints d'une maladie de Parkinson sévère échappant au traitement médical avec la persistance d'une bonne sensibilité à la dopathérapie. Leur état général et mental doit permettre l'acte chirurgical. Le nombre exact de patients relevant de cette chirurgie est estimé de 500 à 1 000 nouveaux cas par an. Une étude épidémiologique en cours devrait permettre de préciser ce chiffre.

— *Efficacité et tolérance : beaucoup d'inconnues*

Par manque d'études méthodologiquement rigoureuses, l'efficacité et la tolérance de la stimulation cérébrale profonde ne peuvent être correctement évaluées. Les études cliniques disponibles ne permettent pas de statuer sur les avantages théoriques de la stimulation : efficacité comparée à la chirurgie lésionnelle ou à un traitement médical optimal, possibilité de bilatéralité sans majoration des complications et réversibilité.

L'efficacité réelle de la stimulation cérébrale profonde n'est pas connue. Les résultats des études cliniques suggèrent une efficacité à court terme sur les symptômes de la maladie dans le cas de la stimulation du GPi et du NST. La stimulation du VIM n'agit que sur les tremblements. La persistance des effets à long terme et le choix de la cible (GPi, NST) ne peuvent être déterminés à ce stade de développement.

L'évaluation de la tolérance n'est fondée que sur des études descriptives incomplètes. Le problème lié à la sous-déclaration des événements graves lors des investigations cliniques peut être soulevé. Trois types d'événements indésirables sont décrits : ceux inhérents à la chirurgie (hémorragie), ceux dus au dispositif médical (infection, dysfonctionnement) et ceux dus aux paramètres de stimulation. Les données sur les complications dues à la stimulation elle-même affectant le statut fonctionnel, cognitif ou comportemental, nécessitent des investigations complémentaires.

— *Une procédure opératoire complexe et spécifique à chaque centre*

La stimulation cérébrale profonde est une chirurgie stéréotaxique composée d'une séquence complexe d'actes diagnostiques et thérapeutiques. Un environnement hospitalier de haute technicité et une équipe pluridisciplinaire entraînée sont nécessaires.

L'analyse de la littérature et les avis d'experts montrent que le mode opératoire est spécifique à chaque centre. L'impact de la technique chirurgicale sur les résultats cliniques n'a été évalué dans aucune étude clinique.

— *Avis du groupe de travail*

D'un avis unanime, les experts considèrent que la stimulation cérébrale profonde est efficace au vu de l'ampleur des effets thérapeutiques dans leur pratique. Le NST tend, en France, à devenir la cible privilégiée. Les experts reconnaissent le manque d'exhaustivité et de hiérarchisation du recueil des événements indésirables. Les complications, troubles du comportement et troubles métaboliques notamment, nécessitent de plus amples investigations.

Au stade de développement actuel le choix des différentes options chirurgicales leur semble devoir rester ouvert sous réserve d'une bonne efficacité et d'une faible morbidité et de se donner les moyens de recueillir ces informations.



En l'état actuel des connaissances, la stimulation cérébrale profonde a démontré sa faisabilité. Néanmoins, le rapport bénéfice-risque de cette modalité thérapeutique n'a pas été correctement évalué dans ses indications proposées à ce jour.

À ce stade, il est nécessaire que les centres experts participent à cette évaluation de la technique afin d'apporter les informations attendues en termes de sécurité et d'efficacité, indispensables à l'évaluation de son développement ultérieur.

## Perspectives

### — *Étude de cohorte*

En priorité, une étude de cohorte longitudinale et prospective devrait être menée avec la participation de tous les centres pour permettre l'observation la plus rigoureuse possible des résultats selon les pratiques actuelles. Étant donné l'importance et la complexité des questions encore posées, cette étude nécessite un cadrage rigoureux avec une définition précise des objectifs poursuivis. Elle devrait permettre de s'assurer de la rigueur de sélection des patients. Le choix des critères d'évaluation devrait se porter sur une évaluation des performances motrices dans les activités de la vie quotidienne. Une échelle de qualité de vie devrait être un critère associé important. Cette étude devrait également collecter les éléments essentiels de la technique chirurgicale de chaque centre afin de pouvoir identifier et évaluer d'éventuelles différences. Enfin, une recherche rigoureuse des événements indésirables permettrait de les répertorier et de les quantifier.

### — *Étude clinique*

Des études cliniques de bonne qualité méthodologique sont nécessaires afin d'évaluer cette nouvelle technique. Les futurs essais devraient être multicentriques, comparatifs randomisés et inclure un nombre de patients adapté à l'hypothèse de recherche testée avec une évaluation si possible en aveugle et un suivi à long terme. Une évaluation rigoureuse des événements indésirables graves est également à mener. Ces études étant difficiles à réaliser, une hiérarchisation préalable des objectifs et un suivi rigoureux sont impératifs.

Une première étude clinique randomisée comparant la stimulation cérébrale profonde à la prise en charge médicale optimale devrait être menée. Elle pourrait, après confirmation de l'indication chirurgicale, randomiser les patients en deux groupes, l'un étant opéré immédiatement et l'autre ayant un report d'un an de la chirurgie. Durant cette année les deux groupes de traitement pourraient être ainsi étudiés.

Si l'intérêt de la stimulation cérébrale profonde était confirmé, des études devraient être menées afin de déterminer la meilleure cible (GPi ou NST) et la meilleure technique opératoire.

### — *Matériorigilance*

Le faible nombre et l'origine des signalements de matériorigilance laissent supposer une sous-déclaration. Une sensibilisation et une meilleure implication des différentes équipes semblent nécessaires, les incidents signalés à la matériorigilance étant complémentaires aux événements indésirables recueillis lors des investigations cliniques.

— *Centres*

Dans l'attente de données permettant une évaluation du rapport bénéfice-risque, la technique devrait être réservée à des équipes spécialisées maîtrisant la technique et la prise en charge de la maladie de Parkinson et participant à son évaluation.

## ABRÉVIATIONS

---

ADL	<i>Activities of Daily Living</i>
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
CAPSIT-PD	<i>Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson Disease</i>
GPE :	globus pallidus externe
GPI :	globus pallidus interne
MPI :	maladie de Parkinson idiopathique
NST :	noyau subthalamique
UPDRS :	<i>unified Parkinson's disease rating scale</i>
VIM :	noyau ventral intermédiaire du thalamus

---

## INTRODUCTION

---

### I. INTRODUCTION

La chirurgie de la maladie de Parkinson idiopathique, utilisée il y a quarante ans, fut progressivement abandonnée du fait des avancées en pharmacologie et notamment de l'introduction de la dopathérapie. L'intérêt de la chirurgie a été relancé par la limitation dans le temps de l'efficacité de la dopathérapie. Les progrès de la technique chirurgicale, notamment de la stéréotaxie, et de l'imagerie, ont soutenu cet intérêt. Le type de chirurgie existant était la chirurgie lésionnelle qui consiste en la destruction de noyaux cibles du cerveau. Dans la dernière décennie ont été introduites des techniques de stimulation cérébrale profonde. Cette technique concerne une population de patients très restreinte et est mise en œuvre par quelques équipes de pointe. Néanmoins se pose la question de son efficacité et de la sécurité de son usage.

La Direction des Hôpitaux et Organisation des Soins (DHOS) a chargé l'ANAES d'évaluer la stimulation cérébrale profonde. Dans la première partie de ce document sont présentés des rappels sur la maladie de Parkinson idiopathique et ses traitements. Dans la deuxième partie nous décrivons la méthodologie utilisée pour la recherche documentaire, la sélection de la littérature, l'analyse des études et le recueil d'avis d'experts. Dans la dernière partie nous présentons les résultats d'efficacité et de sécurité des techniques de stimulation cérébrale profonde. La technique chirurgicale est abordée en dernier lieu. Le rapport ne comporte pas d'étude de l'organisation des soins ni du coût induit.

### II. GÉNÉRALITÉS

#### II.1. La maladie de Parkinson idiopathique

La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) est une affection dégénérative d'étiologie inconnue touchant initialement les neurones dopaminergiques du locus niger (1). Il n'existe aucun traitement curatif à l'heure actuelle.

Le diagnostic est clinique mais le diagnostic de certitude ne peut se baser que sur l'examen anatomo-pathologique et n'est donc pas fait. La perte neuronale est associée à la présence d'inclusions intraneuronales spécifiques, les corps de Lewy (2). Les trois signes cliniques de la maladie sont le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité. Certains signes cliniques confortent le diagnostic : l'asymétrie des symptômes, l'absence de signe atypique, l'absence d'une autre étiologie et une réponse marquée à la L-Dopa (3). Des troubles psychiques, dépression, déclin cognitif et parfois démence existent également (2).

## II.2. Traitements de la maladie de Parkinson

### II.2.1. Traitement médical

Le traitement médical de la MPI a pour principal objectif de corriger les symptômes, en particulier moteurs, permettant ainsi d'atténuer leurs conséquences sur la vie personnelle et sociale du patient et d'augmenter son espérance de vie (1).

D'une façon très schématique la diminution de la synthèse et la libération de la dopamine dans le striatum s'accompagneraient d'une hyperactivité cholinergique réactive (4). Le traitement de la maladie de Parkinson cherche donc à corriger le déséquilibre biochimique par la L-Dopa, les agonistes dopaminergiques et d'autres médicaments modulant l'activité d'autres systèmes de neurotransmission (glutamatergiques, cholinergiques, gabaergiques, etc.).

Après quelques années de traitement, en raison de la progression de la dénervation et de la modification de la sensibilité des systèmes récepteurs, apparaît une perte de la réponse à la dopathérapie. Des fluctuations de performances motrices (akinésie de fin de dose, effets « on-off ») ou des mouvements anormaux involontaires (dyskinésies) en sont les signes. Ces complications entraînent à long terme un handicap fonctionnel pour le patient qui fait perdre peu à peu le bénéfice initial procuré par le traitement (4).

### II.2.2. Traitement chirurgical

La chirurgie propose une alternative thérapeutique aux patients pour lesquels le traitement médical ne permet plus un bon contrôle des signes moteurs et de leurs fluctuations sous traitement dopaminergique.

Les trois approches chirurgicales sont : les techniques lésionnelles, la stimulation cérébrale profonde et les greffes de cellules dopaminergiques (5).

#### — *Les techniques lésionnelles*

Selon la théorie sous-tendant cette chirurgie, la destruction d'un noyau va éliminer l'activité excessive ou anormale de cette structure.

La thalamotomie et la pallidotomie sont les deux techniques pouvant être utilisées (6). La subthalamotomie fait encore l'objet d'évaluations selon le groupe de travail.

La thalamotomie consiste à effectuer une lésion au niveau du noyau ventro-latéral du thalamus. Cette destruction localisée a pour effet essentiel de faire cesser le tremblement (1). La pallidotomie est la destruction localisée de la partie postéro-ventrale du Globus pallidus (5). Elle permet une amélioration des scores moteurs et est efficace sur les dyskinésies dopa-induites (1).

La destruction de la cible est réalisée le plus souvent par électrocoagulation à haute fréquence, la radiochirurgie multifaisceaux est également employée.

La difficulté dans cette chirurgie lésionnelle est de doser correctement le geste (1).

Selon le groupe de travail, les inconvénients majeurs de ces techniques résident dans leur irréversibilité et dans les effets indésirables majeurs observés en cas de lésion bilatérale, troubles cognitifs et/ou syndrome pseudobulbaire.

— *La stimulation cérébrale profonde*

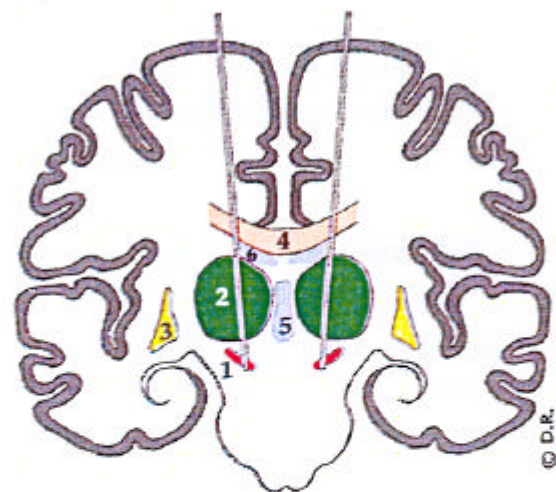
Cette neurochirurgie fonctionnelle est une thérapie utilisant des impulsions électriques à haute fréquence (supérieures à 100 Hz) pour modifier des séquences de signaux électriques anormaux du cerveau notamment au niveau des structures de projection du striatum. Le mécanisme d'action de la neurostimulation n'est pas connu et nécessiterait des études complémentaires. Elle est, contrairement à la chirurgie lésionnelle, théoriquement réversible et adaptable au patient.

Historiquement les premières stimulations cérébrales profondes à haute fréquence ont été réalisées sur le Vim à la fin des années quatre-vingts pour les tremblements résistant au traitement médical. Le suivi à long terme des patients parkinsoniens ainsi traités montrait l'absence d'effets sur les autres symptômes de la maladie, laissant notamment se développer les complications du traitement médical (fluctuations et dyskinésies). De ce fait d'autres cibles cérébrales ont été cherchées au début des années quatre-vingt dix en se basant sur des travaux expérimentaux sur modèle animal (7). C'est ainsi qu'ont pu être introduites chez l'homme la stimulation du GPi et plus récemment en 1993, la stimulation du NST (8).

D'un point de vue technique, une ou deux électrodes sont implantées par repérage stéréotaxique dans le cerveau et reliées par voie sous-cutanée à un générateur implanté dans la région sous-claviculaire.



Implantation bilatérale d'une stimulation  
(d'après Medtronic)



- 1) noyau sous-thalamique. 2) thalamus.
- 3) pallidum. 4) corps calleux.
- 5) 3e ventricule. 6) ventricule latéral.

Schéma d'implantation des électrodes  
dans les NST (9)

Les différentes cibles possibles de la stimulation cérébrale profonde sont :

- le noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM) ;
- la partie ventrolatérale du Globus pallidus interne (GPi) ;
- le noyau subthalamique (NST).

— *Les greffes cellulaires*

Les greffes de neurones dopaminergiques embryonnaires sont encore du domaine de la recherche (1). Elles posent par ailleurs des problèmes bioéthiques.

### **II.3. Données épidémiologiques**

La maladie de Parkinson atteindrait environ 1,5 % de la population âgée de plus de 65 ans (1).

Une enquête épidémiologique, RESPAR (Recensement Stimulation Parkinson) réalisée sous promotion CEDIT, est en cours en France afin d'estimer le nombre de patients atteints de MPI pouvant bénéficier d'une stimulation cérébrale profonde (10). Selon les experts ce nombre est estimé entre 500 et 1 000 cas par an mais est potentiellement plus important si d'autres indications, patients atteints d'affections différentes, sont envisagées.

## MÉTHODOLOGIE

### I. STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

- La recherche bibliographique a été faite par interrogation des bases de données bibliographiques Medline, Embase et Pascal. Seules les publications de langue française et anglaise ont été retenues.

Sujets / Types d'études		Période
	Termes utilisés	
<b>Recommandations, conférences de consensus</b>		sans limite
Termes 1	<i>Deep brain Stimulation</i> (texte libre) OU <i>Brain Depth Stimulation</i> OU <i>(Electric Stimulation</i> OU <i>Electric Stimulation Therapy</i> OU <i>Electrostimulation</i> OU <i>Electrostimulation Therapy</i> OU <i>Nerve Stimulation</i> OU <i>Electrodes,</i> <i>Implanted</i> OU <i>Electrode</i> ET <i>Parkinson Disease</i> OU <i>Parkinsonian Disorders</i> OU <i>Tremor</i> OU <i>Depressive</i> <i>Disorder</i> OU <i>Depression</i> OU <i>Thalamus</i> OU <i>Subthalamic Nucleus</i> OU <i>Thalamic</i> <i>Nuclei</i> ! OU <i>Ventral Thalamic Nuclei</i> OU <i>Thalamus Ventro Nuceus</i> OU <i>Globus Pallidus</i> )	
ET		
Termes 2	<i>Guideline(s)</i> OU <i>Practice Guideline(s)</i> OU <i>Health Planning Guidelines</i> OU <i>Consensus Development Conferences</i> OU <i>Consensus Development</i> <i>Conferences, NIH</i>	
<b>Revue de littérature, méta-analyses</b>		sans limite
Termes 1		
ET		
Termes 3	<i>Meta-analysis</i> OU <i>Review literature</i> OU <i>Systematic Review</i> (titre) OU <i>Review</i> <i>of Effectiveness</i> (titre)	
<b>Analyses de la décision médicale</b>		sans limite
Termes 1		
ET		
Termes 4	<i>Medical Decision Making</i> OU <i>Decision Support Techniques</i> OU <i>Decision</i> <i>Trees</i> OU <i>Decision Analysis</i> (titre) OU <i>Patient Selection</i>	
<b>Essais contrôlés et/ou randomisés</b>		1996/01-2002
Termes 1		
ET		
Termes 5	<i>Randomized Controlled Trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Controlled Clinical Trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Double-</i> <i>Blind Method</i> OU <i>Double Blind Procedure</i> OU <i>Random Allocation</i> OU <i>Comparative Study</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Comparison</i> OU <i>Random</i> (texte libre) OU <i>Compar</i> (titre) OU <i>Versus</i> (titre) OU <i>Cross-over studies</i>	



<b>Études cas-témoins, études de cohorte</b>	1996/01-2002
Termes 1 ET Termes 6	<i>Case-Control Study(ies) OU Retrospectives Study(ies) OU Cross-over Studies OU Crossover Procedure OU Cross-sectional Studies OU Cohort Studies Ou Cohort Analysis OU Longitudinal Study(ies) OU Follow-up Studies OU Follow up OU Prospective Study(ies)</i>
<b>Études de cas</b>	1996/01-2002
Termes 1 ET Termes 7	<i>Case Report OU Case Study</i>
<b>Sécurité, efficacité</b>	1996/01-2002
Termes 1 ET Termes 8	<i>Treatment Outcome! OU Postoperative Complication OU Intraoperative Complications OU Peroperative Complication OU Equipment Failure OU Equipment Safety OU Risk Assessment OU Risk Benefit Analysis OU Product Surveillance, Postmarketing OU Safety (titre) OU Effectiveness (titre) OU Efficacy (titre) OU Electric Stimulation Therapy/Adverse Effects</i>
<b>Littérature francophone</b>	1991/01-2002
Termes 9  OU Termes 10	<i>Stimulation Cérébrale (titre, descripteur) OU Stimulation Intracérébrale (titre) OU Stimulation Thalamique (titre) OU Stimulation Subthalamique (titre) OU Stimulation Intracérébrale (titre) OU Stimulation Pallidale (titre) OU Deep Brain Stimulation (titre, descripteur)</i>  <i>Parkinson OU Dépression OU Système Nerveux Central OU Encéphale OU Cortex Cérébral OU Pallidum OU Globus Pallidus OU Noyau Subthalamique OU Noyau Sous Thalamique OU Noyau Sousthalamique OU Thalamus OU Dyskinésie OU Thalamic Nuclei OU Épilepsie</i> <i>ET</i> <i>Électrothérapie OU Stimulus Électrique OU Stimulation Instrumentale OU Stimulus OU Stimulation OU Électrique OU Électrode OU Neurostimulation</i>
<b>Nombre de références</b>	
Nb total d'articles retrouvés dans les bases de données	336
Nb d'articles analysés	137
Nb d'articles cités	29

- La recherche bibliographique a été complétée par la consultation de la Cochrane Library, de l'HTA database et des sites Internet des agences d'évaluation en santé et des sociétés savantes.
- La recherche a été régulièrement mise à jour par l'interrogation de Medline via PubMed et par la surveillance des sommaires des revues suivantes : Neurology, Archives of Neurology, Neurosurgery, Brain et Revue Neurologique (Paris).

## **II. GRILLE DE SÉLECTION DES ÉTUDES ET MÉTHODE D'ANALYSE**

Les études cliniques répondant aux critères suivants ont été retenues pour l'analyse :

- méthodologie précisée : étude randomisée, étude comparative et séries de cas ;
- étude prospective ;
- séries de cas avec au minimum 30 patients inclus ;
- critères de jugement décrits ;
- études rapportant des résultats cliniques sur l'un des signes ou la totalité de la triade symptomatique de la MPI.

L'analyse des études a été réalisée en utilisant le guide méthodologique « Analyse de la littérature et gradation des recommandations de l'ANAES » (11). Les grilles de lecture des articles thérapeutiques et des revues de synthèse sont présentées en annexe III.

## **III. GROUPE DE TRAVAIL ET DE LECTURE**

L'analyse de la littérature a été présentée à un groupe de travail et a été discutée durant une réunion.

Le rapport ainsi enrichi des commentaires du groupe de travail a été soumis à l'appréciation d'un groupe de lecture pluridisciplinaire.

Les commentaires et avis unanimes des groupes ont été repris dans le rapport dans une partie intitulée « avis d'expert » séparée de l'analyse de la littérature. Les personnalités ayant participé à ce travail ont été proposées par les sociétés savantes et représentent les spécialités suivantes : neurochirurgie, neurologie, anesthésie, neuroradiologie et médecine générale.

## RÉSULTATS

---

### I. RÉSULTATS DE LA SÉLECTION DOCUMENTAIRE

En ayant appliqué les critères de sélection, 10 études cliniques ont été retenues pour l'analyse : 3 études comparatives randomisées, 2 études comparatives non randomisées et 5 séries de cas prospectives. Une revue de synthèse sur la stimulation cérébrale profonde dans le traitement de la maladie de Parkinson et trois revues de synthèse étudiant le traitement chirurgical dans la maladie de Parkinson ont également été analysées.

L'analyse méthodologique détaillée de chaque étude clinique et revue de synthèse est décrite en annexe I.

Notre période de recherche clinique couvrait en partie la littérature analysée dans les revues de synthèse. Étant donné les limites méthodologiques de celles-ci nous avons réanalysé certaines études cliniques et cité les conclusions majeures des revues de synthèse.

### II. ÉVALUATION GÉNÉRALE DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES CLINIQUES

#### II.1. Critères de jugement utilisés dans les études

L'évaluation dans le cadre de la MPI est essentiellement le fait d'échelles cliniques.

##### II.1.1. Les échelles cliniques

Les échelles se répartissent en (1) :

- Échelle d'évaluation globale : échelle de Hoehn et Yahr, permettant de classer la maladie en 5 stades de handicap allant de 0 (normal) à 5 (patient grabataire).
- Échelles d'évaluation analytique qui permettent de quantifier le handicap.
- Échelles fonctionnelles qui permettent de mesurer les conséquences de MPI sur les activités quotidiennes :
  - échelle de Schwab et England ou Activities of Daily Living (ADL) ;
  - PDQ-39 (Parkinson Disease Questionnaire) et sa version abrégée PDQ-8 ;
  - échelles multidimensionnelles. L'UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (annexe II) permet d'appréhender réellement la situation du malade.
- Les autres échelles d'évaluation concernent essentiellement les fonctions cognitives, l'état psychique, les fluctuations motrices, les dyskinésies, l'akinésie et le tremblement.

##### II.1.2. Recommandations d'utilisation des critères de jugement

###### — *Recommandations de la conférence de consensus sur la maladie de Parkinson (1)*

L'UPDRS est, avec un bon niveau de preuve, l'outil le mieux évalué, le plus simple qui peut être complété par des échelles spécifiques.

— *Recommandations du CAPSIT-PD (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson Disease) (12).*

En 1997 un projet européen a eu pour objectif de proposer un référentiel d'évaluation pouvant s'appliquer à toutes les interventions chirurgicales de la maladie de Parkinson (12).

<b>Exploration</b>	<b>Recommandations CAPSIT-PD, 1999 (12).</b>	<b>Commentaires</b>
Score global	UPDRS avec une attention particulière au score moteur	Un critère majeur
Qualité de vie	SF-36	L'utilisation d'un score spécifique à la maladie de Parkinson est recommandée sans qu'aucun test ne soit proposé
Dyskinésie/dystonie	Proposition d'une nouvelle échelle	Symptômes dépendant de la maladie et du traitement, de formes variables et fluctuation dans le temps : symptômes difficiles à quantifier
Avis du patient	Journal du patient	Le plus régulièrement possible : une semaine par mois durant les 3 1 <sup>ers</sup> mois postopératoires, à 12 et 24 mois
Évaluation motrice	Deux tests chronométrés : main-bras et marche	Tests moteurs simples à mettre en œuvre
Ajustement du traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durant les trois mois préopératoires le traitement ne doit pas être modifié</li> <li>- Le traitement ne devrait pas être modifié durant les 6 1<sup>ers</sup> mois postopératoires sauf en cas d'évolution de la maladie ou d'interaction négative avec la chirurgie</li> <li>- L'ajustement de traitement devrait être mesuré à 2 ans postopératoires</li> </ul>	
Imagerie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM préopératoire dans les 3 mois</li> <li>- En postopératoire IRM avant implantation de la pile</li> </ul>	Délimitation anatomique de la cible nécessaire pour comparer les techniques chirurgicales (variation d'efficacité possible)
Évaluation comportement et mémoire	Batterie de tests : pour évaluation générale du comportement, des fonctions exécutives et de la mémoire	Évaluation la plus difficile selon le consensus

L'évaluation selon les recommandations du CAPSIT-PD devrait être menée dans les 3 mois préopératoires puis à 6 mois, 12 mois, 1 an, 2 ans, puis annuellement.

L'évaluation peut être réalisée dans différentes conditions selon l'activité du stimulateur (marche ou arrêt) et l'administration des médicaments (avec ou sans). Les recommandations dans le cadre du CAPSIT-PD sont de pratiquer l'évaluation dans deux conditions : stimulation avec arrêt du traitement médical et stimulation avec traitement en cours.

### II.1.3. Discussion

La hiérarchisation des critères d'évaluation et notamment la désignation d'un critère de jugement principal n'est pas donnée par le CAPSIT-PD. L'UPDRS semble néanmoins se détacher comme l'un des critères majeurs.

La validité de certains tests, la variabilité inter et intra-observateur ne sont pas discutés.

La durée durant laquelle le traitement médical ou la stimulation doivent être stoppés pour refléter la sévérité de la maladie reste discutée tant que les délais de latence des traitements ne sont pas connus (13).

Il est à noter que le recueil, la classification et l'imputabilité des événements indésirables ne faisaient pas partie des recommandations publiées.

## II.2. Qualité méthodologique générale des études cliniques

Les biais des études analysées étaient nombreux.

### Méthodologie des études

La majorité des études retrouvées dans la littérature étaient des séries de cas, les études randomisées étant au nombre de trois.

### Nombre de patients

Une seule étude (14) comparative randomisée a décrit l'hypothèse testée et a calculé le nombre nécessaire de patients à inclure. Les études comparatives, randomisées ou non, incluaient toutes sauf une (14) un nombre de patients restreint, moins de 15. Les études étaient majoritairement monocentriques.

### Sélection des patients

Les critères de sélection des patients manquaient souvent d'exhaustivité. Il n'est donc pas possible de comparer les populations étudiées.

### Pas de standardisation de l'intervention

La variabilité des procédures opératoires était constante entre les différentes études. La procédure était réalisée en une à trois interventions. Les méthodes de détermination de la cible et de confirmation de la position définitive des électrodes étaient différentes. Le nombre de chirurgiens et leur expérience n'étaient jamais précisés. Les paramètres de stimulation étaient variables.

### Évaluation

Les critères de jugement étaient souvent multiples et non hiérarchisés, sans désignation d'un critère principal.

Les critères de jugement étaient des scores cliniques avec parfois des variations locales.

Le mode d'évaluation n'était pas précisé : un ou plusieurs évaluateurs, évaluation en aveugle ou non. Les conditions au moment de l'évaluation, c'est-à-dire le statut de la stimulation et du traitement médical, étaient différentes selon les essais et souvent incomplètement précisées.

La période de suivi dans les études cliniques était courte, de 3 mois à 1 an au maximum.

### Résultats

Les résultats étaient bien souvent non exhaustifs. Par exemple les résultats d'efficacité pouvaient être présentés sous forme de diagramme sans chiffres précis. Les données de tolérance étaient quasi systématiquement incomplètes sans classification des événements indésirables selon la gravité.

### Perdus de vue et sorties d'essai

Le nombre de patients ayant poursuivi le protocole n'était pas souvent précisé. Le nombre de patients évalués était difficile à déterminer.

### Conclusion

Les différences de populations étudiées, l'utilisation de critères de jugement non hiérarchisés avec des échelles parfois locales et la non-connaissance du mode d'évaluation ne permettaient pas de comparer en toute rigueur les résultats des différentes études.

La difficulté de la recherche peut être expliquée par une évolution rapide des techniques, un nombre de patients suivis par centre réduit et des critères de jugement multiples et parfois non standardisés.

Les études publiées sont d'un niveau de preuve insuffisant.

## **III. INDICATIONS DE LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE**

Les recommandations ANAES de la conférence de consensus « Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques », mars 2000 (1) sont les suivantes :

- MPI évoluant depuis plus de 5 ans ;
- sujets chez lesquels un grand tremblement non contrôlé par le traitement représente l'essentiel de la symptomatologie ;
- sujets présentant des fluctuations motrices majeures avec des blocages prolongés et des dyskinésies sévères (formes évoluées : stades III et IV de Hoehn et Yahr) ;
- persistance d'une bonne sensibilité à la L-Dopa (un critère essentiel), tremblement excepté ;
- absence de déficit cognitif et/ou de troubles psychiatriques et de pathologies associées (l'âge en soi n'est pas un critère discriminant).

Les recommandations du CAPSIT-PD (*Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson Disease*) (12) et du MSAC (*Medical Services Advisory Committee*) (15) rejoignent ces critères.

Pour le CAPSIT-PD les indications de stimulation cérébrale profonde sont :

- MPI présumée évoluant depuis plus de 5 ans.  
Il est hautement recommandé d'exclure les patients atteints d'une maladie de Parkinson atypique ;
- la bonne sensibilité à la L-Dopa devrait être confirmée par un test pharmacologique ;
- l'absence de détérioration cognitive et/ou de dépression sévère et/ou de troubles du comportement majeurs.

Le MSAC (15) préconise d'utiliser la stimulation cérébrale profonde pour les patients parkinsoniens dont la réponse au traitement médical n'est pas maintenue et est accompagnée de fluctuations motrices invalidantes, en l'absence de démence, d'atrophie cérébrale

étendue, de pathologie médicale associée, d'infection. Il est jugé souhaitable que deux neurologues confirment que le traitement médical a été bien mené.

Il est à noter que la sélection des patients dans les études cliniques retenues était bien plus disparate notamment dans la durée d'évolution de la maladie qui n'était pas toujours prise en compte ainsi que la persistance d'une bonne sensibilité à la dopathérapie. La comparaison des populations étudiées n'était pas possible car les critères de sélection n'étaient pas toujours détaillés.

## **IV. ÉTUDES CLINIQUES**

Les études cliniques comparatives publiées dans la littérature selon leurs objectifs comparaient :

- la chirurgie lésionnelle à la stimulation cérébrale profonde ;
- la stimulation cérébrale profonde unilatérale et bilatérale ;
- la stimulation cérébrale de différentes cibles.

Le détail de l'analyse méthodologique et les résultats d'efficacité et de tolérance de chaque étude sont disponibles respectivement en annexe I, II et III.

### **IV.1. Études comparant la chirurgie lésionnelle à la stimulation cérébrale profonde**

Deux études randomisées étaient disponibles :

- l'une comparait la pallidotomie unilatérale et la stimulation unilatérale du GPi (16) ;
- l'autre comparait la thalamotomie à la stimulation du VIM (14).

Aucune étude ne comparait la stimulation sous-thalamique profonde à la chirurgie lésionnelle.

Dans la première étude 13 patients étaient randomisés soit pour une stimulation unilatérale du GPi soit pour une pallidotomie unilatérale (16). Les critères principaux, évalués à 3 mois en ouvert étaient le score moteur de l'UPDRS et le score d'activité de la vie quotidienne en condition OFF (arrêt du traitement médical de 12 heures) et ON (1 heure après le traitement matinal). Les groupes de traitement étaient comparables.

La stimulation et la pallidotomie amélioraient significativement le score moteur du côté controlatéral à l'intervention, respectivement de 30 % et 29 % en période OFF. L'amélioration du score d'activités quotidiennes était significative en période OFF : 46 % pour le groupe pallidotomie et 58 % dans le groupe stimulation du GPi.

Les effets indésirables sont décrits sans classification selon leur gravité ni discussion de leur imputabilité. Les auteurs signalaient la survenue d'effets indésirables lors du paramétrage de la stimulation du GPi sans les décrire.

Les auteurs concluaient à la comparabilité, en termes d'efficacité et de tolérance à court terme, des deux techniques chirurgicales.

La deuxième étude comparait la thalamotomie et la stimulation du VIM, dans le traitement des tremblements sévères (14). La chirurgie était bilatérale ou unilatérale. Les groupes de traitement n'étaient pas comparables à l'inclusion. Il s'agit de la seule étude ayant donné une hypothèse qui a servi au calcul du nombre de patients : 70.

À 6 mois le critère principal d'activités dans la vie quotidienne était significativement plus amélioré dans le groupe de stimulation du VIM d'une différence de 4,4 points (95 % IC 2,0-6,9) même après analyses multivariées et ajustement sur l'âge, le sexe, la cause du tremblement et la sévérité de la pathologie. L'effet sur le tremblement était jugé similaire pour les deux techniques sur des données descriptives sans analyse statistique. Les auteurs signalaient également que des tremblements complètement disparus en postopératoire immédiat étaient réapparus à un suivi de 6 mois. Cette perte d'efficacité n'était pas commentée par les auteurs.

Les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe thalamotomie, chez 16 patients /34 *versus* 6/33 dans le groupe stimulation. Les auteurs ne les décrivaient et discutaient pas.

#### **IV.2. Études cliniques comparant la stimulation unilatérale et bilatérale**

Une étude prospective non randomisée comparait, chez 13 patients, la stimulation bilatérale et unilatérale du NST (17). L'évaluation était réalisée en double aveugle, c'est-à-dire dans 4 conditions dont l'ordre était assigné par randomisation : stimulation bilatérale, stimulation droite, stimulation gauche ou arrêt de la stimulation. L'aveugle n'a pas semblé être maintenu puisque tous les patients avaient des paresthésies en début de stimulation et que les bénéfices étaient plus importants en cas de stimulation bilatérale.

Les résultats montraient une amélioration de la symptomatologie plus importante pour la stimulation bilatérale. Le score moteur de l'UPDRS était amélioré de 54 % en stimulation bilatérale *versus* 23 % pour la stimulation unilatérale.

Les complications opératoires sont décrites sans discussion de leur gravité ni imputabilité. Les effets indésirables de la stimulation uni ou bilatérale ne sont pas exhaustifs. Les auteurs signalaient des symptômes dépressifs et une apathie survenant brutalement en début de stimulation optimale et disparaissant en diminuant les paramètres de stimulation. Un cas de monoballisme de la jambe gauche avec une régression en deux mois était signalé.

#### **IV.3. Études cliniques comparant la stimulation de différentes cibles**

Deux études comparatives ont été trouvées comparant la stimulation bilatérale du GPi et du NST :

- une étude pilote randomisée (18) a suivi un faible nombre de patients, 10, sur une année ;
- dans une étude non randomisée l'équipe a assigné les six premiers patients à la stimulation du GPi et les 6 patients suivants à la stimulation du NST (19).

Pour les deux études les résultats d'efficacité n'étaient pas exhaustifs et ne permettaient pas une lecture critique.

Pour l'une (18), les résultats étaient donnés en pourcentage alors que les effectifs de chaque groupe de traitement sont très restreints, et le descriptif détaillé n'était pas disponible. Pour l'autre (19), les résultats ont été présentés sous forme de diagrammes sans la majorité des résultats chiffrés et sans précision de la condition de l'évaluation.

Selon les auteurs de la première étude (18), l'amélioration du score moteur était comparable pour les deux stimulations, ce qui était le cas également pour les tremblements, la rigidité et la bradykinésie. Toutefois, la dose moyenne de dopathérapie était ainsi diminuée dans le seul groupe de stimulation du NST. Dans l'autre étude (19), après une évaluation



intermédiaire des 12 premiers patients l'équipe a décidé d'abandonner la stimulation du GPi. La stimulation du NST leur semblait plus efficace sur les scores moteurs, d'activité de la vie quotidienne, de tremblement et de dose d'agonistes dopaminergiques.

Dans les deux études les événements indésirables étaient décrits sans hiérarchisation ni imputabilité.

Ainsi dans la première étude (18), des événements indésirables péri-opératoires, attaque d'anxiété et délires transitoires étaient notés dans le groupe NST. Des effets indésirables transitoires de type paresthésies, dysphagies, hypomimies régressant avec l'ajustement des paramètres existaient dans les deux groupes durant les premiers mois.

Une complication peropératoire était décrite pour la deuxième étude (19) : une hémorragie ventriculaire dans le groupe NST. Les auteurs signalaient des dysesthésies à la mise en route de la stimulation sans préciser le nombre de patients atteints. Des mouvements balliques survenus dans le seul groupe NST régressaient en quelques mois après ajustement de l'intensité de stimulation. Trois augmentations de la libido dont 2 dans le groupe GPi ont nécessité dans deux cas une hospitalisation en psychiatrie. D'autres effets indésirables étaient notés dans le groupe GPi : 2 dysarthries sévères, 1 psychose sévère et 1 dépression sévère. Selon l'opinion des auteurs les événements indésirables étaient plus fréquents et plus sévères dans le groupe GPi.

#### **IV.4. Séries de cas étudiant la stimulation d'une ou plusieurs cibles**

Une étude multicentrique européenne a étudié la stimulation bilatérale du NST ou du GPi (20). L'expérience d'un autre centre dans la stimulation des trois cibles a également été rapportée (21). Les autres séries de cas ont étudié la stimulation du VIM : deux études multicentriques (22,23) et une étude monocentrique (24).

S'agissant de séries de cas, seuls les résultats marquants et les données de tolérance sont repris ci-dessous.

Une cohorte prospective multicentrique, 18 centres, a inclus 134 patients ayant eu une stimulation bilatérale : 96 du NST et 38 du GPi (20). Le choix de la cible et de la technique opératoire était laissé au centre opérateur. À 3 mois l'amélioration du score moteur était de 49 % pour le groupe NST et de 37 % pour le groupe GPi, à 6 mois l'amélioration était respectivement de 51,3 % et 33,3 %. À 6 mois de suivi les scores d'activité de la vie quotidienne, le tremblement, la rigidité, la bradykinésie, la démarche et la stabilité posturale étaient améliorés en condition d'arrêt du traitement antiparkinsonien. Les patients remplissaient un journal et le nombre d'heures par jour de bonne mobilité sans mouvements involontaires était passé de 27 % avant l'intervention, à 74 % à 6 mois postopératoires pour le groupe NST et 28 à 64 % dans le groupe GPi. L'équivalent de dose de lévodopa à 6 mois était significativement diminué dans le groupe NST et inchangé dans le groupe GPi. Sur 277 procédures opératoires, 7 interventions avaient entraîné une hémorragie intracrânienne et deux infections avaient nécessité l'ablation des électrodes. Quatre patients (2,8 %) ont présenté des troubles neurologiques persistants. Les effets indésirables ne sont pas analysés selon les centres ou l'expérience du chirurgien ni hiérarchisés selon leur gravité.

Une équipe a publié ses résultats de 197 patients parkinsoniens chez lesquels 316 électrodes ont été implantées au niveau du Vim, NST ou GPi (21). Les résultats d'efficacité exhaustifs n'étaient pas donnés dans la publication.

Les complications de toute la série ne montraient pas de mortalité peropératoire. Pour les 8 décès postopératoires constatés, l'imputabilité à l'intervention n'était pas discutée. Les complications les plus fréquentes étaient la confusion postopératoire dans 8,6 % des cas et une apraxie à l'ouverture des yeux dans 5,6 % des cas et les problèmes cutanés au niveau des implants dans 3,5 % des cas, les autres complications étant inférieures à 2 %. Dans le groupe NST 21,6 % des patients ont présenté une apraxie à l'ouverture des yeux. Des effets indésirables modérés et transitoires étaient notés dans le groupe Vim lors de la stimulation : paresthésie controlatérale (9 %) dystonie des membres (9 %), déséquilibre (7,6 %) et dysarthrie (% non précisé). Un cas d'hémiballisme transitoire et un syndrome frontal chez un patient étaient décrits dans le groupe NST (51 patients).

Trois séries de cas ont étudié plus particulièrement la stimulation du Vim. Une cohorte européenne de 13 centres (22) a étudié l'effet sur 1 an de la stimulation unilatérale ou bilatérale du VIM dans la maladie de Parkinson et le tremblement essentiel. La deuxième étude multicentrique nord-américaine a été réalisée sur 4 sites (23) incluant 29 patients atteints de tremblements essentiels et 24 patients parkinsoniens. Et enfin un centre a étudié la stimulation unilatérale du Vim chez 33 patients dont 19 atteints de maladie de Parkinson (24).

Les résultats de l'étude multicentrique européenne (22) montraient, à un an, une amélioration du score UPDRS de tremblement (items 20 et 21) de 8,12 sans stimulation à 2,04 avec stimulation ( $p < 0,001$ ). L'effet de la stimulation sur les tremblements des membres était maintenu à 1 an mais en augmentant le voltage. Les auteurs estimaient que cette nécessité d'augmenter le voltage pouvait être due soit à un effet de tolérance soit à une diminution de l'effet de la stimulation. La stimulation, par la diminution des tremblements, améliorait également significativement le score moteur de l'UPDRS, le score moyen passant de 37,06 à 25,72 à 1 an ( $p < 0,001$ ) et le score d'activités de la vie quotidienne UPDRS II : 13,85 à 9,24 à un an. La dose du traitement antiparkinsonien n'était pas modifiée à 1 an.

Dans l'étude multicentrique nord-américaine (23) les résultats étaient présentés sous formes de diagramme sans résultats chiffrés. Les auteurs précisaient que 58,3 % des patients parkinsoniens avaient une résolution complète de leur tremblement à un an, ce pourcentage étant de 31 % en cas de tremblements essentiels. Là encore les paramètres d'amplitude de stimulation étaient significativement augmentés entre 3 et 12 mois chez les patients parkinsoniens. L'évaluation par les patients parkinsoniens montrait que 58 % percevaient une amélioration marquée de leur symptôme, 13 % une amélioration modérée, 17 % une légère amélioration, 8 % aucun changement et 4 % une légère dégradation.

Dans l'étude monocentrique (24) une réduction de 82 % de leur tremblement controlatéral était notée à 3 mois chez les patients parkinsoniens. Par contre aucune amélioration n'était décrite pour le score UPDRS des activités de la vie quotidienne.

Dans l'étude européenne (22) quatre décès survenus en postopératoires n'étaient pas imputés par les auteurs à la technique sans explication complémentaire. La majorité des effets indésirables, dysarthrie, déséquilibre, dystonie étaient modérés et réversibles par l'ajustement des paramètres de stimulation. Les autres effets notés étaient des hématomes sans séquelles et des infections. Par ailleurs les auteurs signalaient que chez 5 patients les électrodes ont été repositionnées à cause d'une insuffisance d'efficacité.

Dans la deuxième étude multicentrique (23), chez 11,3 % des patients l'implantation du matériel n'a pas eu lieu du fait de complications durant l'intervention. Aucune morbidité permanente à la suite de l'intervention n'a été rapportée. Les paresthésies transitoires lors de

la stimulation étaient l'effet indésirable le plus noté puisqu'elles existaient chez 79,2 % des patients à 3 mois et subsistaient chez 20,8 % des patients à 1 an de suivi.

Les effets indésirables, survenus chez 3/19 patients parkinsoniens de l'étude monocentrique (24), étaient d'intensité modérée et disparaissaient après ajustement des paramètres de stimulation. Il s'agissait de déséquilibres, paresthésies, dysarthries, céphalées, nausées, diplopies, et altération transitoire du statut mental. Aucune complication opératoire n'a été rapportée.

#### **IV.5. Revues de synthèse**

Trois revues de synthèse publiées en 1999 ont étudié le traitement chirurgical dans la maladie de Parkinson.

Leur analyse méthodologique détaillée se trouve en annexe I.

La période de recherche documentaire, concernant la stimulation cérébrale profonde, allait de 1990 à 1999.

##### **IV.5.1. Étude du *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) : stimulation cérébrale profonde dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson.**

Les procédures de sélection de la littérature de la revue australienne (15) étaient bien décrites mais ce n'était pas le cas de la méthode d'analyse. Seules les études comparatives ont été retenues. La description des résultats était partielle.

Les auteurs estimaient qu'une étude clinique randomisée apportait une certaine évidence que la stimulation thalamique améliorait à 6 mois significativement quelques aspects de la qualité de vie en comparaison avec la thalamotomie. La stimulation et la chirurgie lésionnelle pallidale donnaient des résultats similaires dans une étude. Aucune étude comparant la chirurgie lésionnelle à la stimulation sous-thalamique n'était disponible. La comparaison de la stimulation cérébrale profonde au traitement médical dans les études consistait uniquement en l'arrêt du stimulateur. Aucune conclusion sur l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde n'a pu en être tirée.

Le rapport concluait que les données de tolérance étaient limitées. Il estimait néanmoins que les événements indésirables de la stimulation étaient généralement d'intensité modérée, réversibles et moins fréquents que pour la chirurgie lésionnelle mais sans donner aucune fréquence. Le rapport signalait que des effets graves comme des décès et des hémorragies étaient signalés pour la stimulation cérébrale profonde.

##### **IV.5.2. Étude du *Wessex Institute for Health Research and Development* : pallidotomie, thalamotomie et la stimulation cérébrale dans les formes sévères de la maladie de Parkinson.**

La méthode d'analyse des études n'était pas décrite et les résultats étaient cités partiellement.

Pour les auteurs (25), les effets bénéfiques majeurs pour la stimulation pallidale étaient un effet variable sur les dyskinésies et un effet plus constant sur la rigidité. La stimulation thalamique permettait une réduction du tremblement. La stimulation sous-thalamique donnait les résultats les plus complets avec une amélioration du tremblement, de la bradykinésie et de la rigidité, une réduction de la dose de levodopa permettant une diminution des dyskinésies. Il était souligné que le choix de la cible, tant pour la stimulation

que pour la chirurgie lésionnelle, se tournait préférentiellement vers le noyau sous-thalamique mais que l'expérience restait limitée.

En ce qui concerne la tolérance, les événements indésirables étaient jugés similaires pour la stimulation cérébrale profonde quelle que soit la cible. La seule différence notée était la majoration du risque hémorragique dans la stimulation sous-thalamique. Les effets rapportés sans précision de fréquence sont : paresthésies transitoires et diminuant dans le temps, céphalées, troubles de la démarche, dystonie, dysarthrie, douleur localisée, AVC, problèmes de vision et d'élocution ainsi que des problèmes matériels tels des dysfonctionnements de la pile.

#### IV.5.3. Revue de synthèse de l'agence andalouse d'évaluation technologique (AETSA) : les différentes options chirurgicales dans le traitement de la maladie de Parkinson

Les modalités de lecture critique des études et d'analyse des données n'étaient pas décrites (5).

La stimulation du Vim semblait améliorer le tremblement chez la majorité des patients. La stimulation du GPi semblait réduire ou éliminer les dyskinésies et le tremblement contralatéraux et améliorait également la rigidité. La stimulation du NST semblait donner la plus grande réduction des symptômes de la maladie, tremblement, rigidité, bradykinésie, démarche, et était la seule technique permettant une réduction significative du traitement médical. Cette diminution des doses de levodopa aurait également l'avantage indirect de diminuer les dyskinésies dues au traitement.

Des trois études comparant la stimulation du NST et du GPi, deux montraient une meilleure efficacité de la stimulation du NST et la troisième ne trouvait aucune différence. Les auteurs estimaient que les résultats de la stimulation étaient similaires en termes d'efficacité à la chirurgie lésionnelle sans précision.

Ce travail estimait que le taux de complications était très variable selon les centres et posait la question de la courbe d'apprentissage. Le taux de complication variait également énormément selon les moyens d'investigation utilisés pour les chercher. Les complications étaient jugées réversibles et rares mais sans qu'aucune fréquence ne soit donnée. Les complications citées étaient : des infections cutanées, des hématomes, des désorientations transitoires, des convulsions, des ruptures du matériel et dans le cas de la stimulation du NST des hémiballismes transitoires. Le rapport signalait également des prises de poids jusqu'à plus 13 % du poids initial, dans le cas de stimulation du GPi et NST. Un effet rebond lors de l'arrêt de la stimulation était noté quand la cible était le VIM. Les événements indésirables de la stimulation disparaissant après ajustement des paramètres de stimulation étaient les suivants : paresthésies, diminution de la fluidité verbale, hémiparésies, mouvements anormaux des yeux et dépression aiguë. Occasionnellement des ablations de matériel étaient nécessaires, sans que leur fréquence soit indiquée.

Le rapport estimait que les effets indésirables étaient moins fréquents et majoritairement réversibles pour la stimulation cérébrale profonde par rapport aux techniques chirurgicales lésionnelles. N'étant basée sur aucune donnée fiable et critique, cette conclusion était discutable.

#### IV.5.4. Revue de *l'American Academy of Neurology* : Évaluation de la chirurgie dans la maladie de Parkinson.

L'analyse et les résultats de chaque étude n'étaient pas disponibles. Des recommandations sur consensus d'expert sont données sans que la méthode utilisée soit explicitée (26).

Selon les auteurs, la stimulation unilatérale du Vim chez 148 parkinsoniens donnait jusqu'à 90 % de réduction du tremblement controlatéral et 50 % de disparition complète. La recommandation basée sur un consensus d'experts fort et des séries de cas était de considérer la stimulation unilatérale du Vim comme un traitement sûr et efficace du tremblement échappant au traitement médical.

Les résultats disponibles pour la stimulation du globus pallidus et du noyau sous-thalamique étaient plus restreints. Les auteurs notaient, pour la stimulation des deux noyaux, une amélioration de toute la symptomatologie parkinsonienne sans citer de chiffres. Les différences notées entre la stimulation des deux noyaux existaient pour la dyskinésie, l'adaptation des doses de levodopa et la tolérance. La dose de lévodopa était diminuée de moitié environ dans la stimulation du NST et non modifiée en cas de stimulation du GPi. La diminution de la dyskinésie était rapide lors de la stimulation du globus pallidus mais nécessitait quelques mois de stimulation du NST. Les complications des stimulations du GPi et NST, déjà décrites ci-dessus, étaient évoquées sans précision de fréquence. Les recommandations basées sur des avis d'experts étaient que la stimulation du GPi et du NST devaient être considérées comme des techniques en développement.

#### IV.5.5. Conclusions et recommandations communes aux revues de synthèse

Les revues de synthèse réalisées par des institutions concluaient à un niveau de preuve insuffisant des études cliniques du fait de leurs limitations méthodologiques et de leur faible nombre (5,15,25). D'autres études cliniques étaient jugées nécessaires afin de conclure sur le rapport bénéfice-risque de la stimulation cérébrale profonde. Ces études devraient être au mieux randomisées avec une évaluation en aveugle ainsi qu'un suivi plus long. Ces études devraient également comporter une analyse des modifications des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie des patients opérés.

L'agence andalouse (5) préconisait également de favoriser des études comparatives entre les différentes techniques chirurgicales (lésion ou stimulation) existant pour une même indication. Elle demandait également, dans l'attente de nouveaux résultats, l'organisation de la collecte systématique des données de tous les patients opérés. L'agence australienne (15) recommandait que tous les patients opérés soient inclus dans une étude contrôlée.

Les revues de synthèse se rejoignaient pour conclure que la chirurgie de la maladie de Parkinson nécessite un haut niveau d'expertise dans les techniques stéréotaxiques et devrait être réservée à des centres hautement spécialisés. La technique chirurgicale variait selon les centres et devrait être optimisée.

### IV.6. Matériorigilance et investigations cliniques

#### — *Données de matériorigilance*

Quelques incidents survenus sur ce type de dispositif ont fait l'objet de signalements de matériorigilance : aggravation des tremblements due à un dysfonctionnement du dispositif,

rupture d'électrode, rappel à la suite d'un problème de fabrication, etc. Toutefois, on peut déplorer qu'une grande partie de ces signalements émanent des fabricants, ce qui laisse supposer une sous-déclaration importante des utilisateurs vers l'AFSSAPS. Par ailleurs, une alerte sanitaire a été émise par l'AFSSAPS sur les risques d'induction de courant entraînant un chauffage des tissus cérébraux en cas d'association avec la diathermie. À titre de précaution, les diathermies à ondes courtes, micro-ondes et ultrasons sont formellement contre-indiquées.

— *Investigations cliniques*

Le nombre d'événements indésirables graves déclarés, rapporté au nombre de patients, fluctue entre 0 et 70 % selon l'étude. Une telle variabilité ne peut que suggérer une sous-déclaration lors de certaines investigations cliniques.

Les événements indésirables graves déclarés peuvent être classés en trois principales catégories : ceux inhérents à la chirurgie, ceux dus au dispositif médical et ceux dus aux paramètres de stimulation.

#### **IV.7. Discussion des données cliniques**

— *Analyse de la littérature*

L'analyse de la littérature permet de montrer la faisabilité de la stimulation cérébrale profonde. Néanmoins le manque d'études cliniques rigoureuses ne permet pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette technique.

##### Efficacité

Selon les auteurs des études la stimulation cérébrale profonde permet une efficacité similaire à celle des chirurgies lésionnelles avec plusieurs avantages. Elle permet une intervention bilatérale, un ajustement de l'effet de la stimulation dans le temps et enfin la réversibilité. L'analyse de la littérature n'a pas permis de conclure sur ces avantages qui restent théoriques.

Trois cibles sont actuellement en cours d'évaluation. La stimulation du noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim) semble diminuer très nettement les tremblements dans la maladie de Parkinson alors que son effet sur les autres symptômes est contrasté selon les études. Les deux autres cibles, NST et GPi, ont été récemment explorées. Dans les études publiées leur stimulation permettrait une amélioration de tous les signes de la maladie. Le choix de l'une ou l'autre cible nécessitera d'autres études cliniques bien menées. Le mécanisme d'action de la stimulation cérébrale profonde reste pour l'instant inconnu (21).

La persistance des effets à long terme doit être documentée. Les études ne montrent pas un recul suffisant puisqu'il est de 12 mois au maximum. Une équipe ayant suivi 6 patients avec une stimulation pallidale bilatérale a décrit une diminution de l'efficacité malgré l'ajustement des paramètres de stimulation après un an de suivi postopératoire (27). Pour les auteurs ces résultats étaient le reflet de l'évolution intrinsèque de la maladie.

La question de la reproductibilité des résultats des études cliniques doit être évoquée. Les résultats émanent d'un nombre de centres très réduit, or l'intervention est complexe et nécessite un haut niveau de technicité. Les études cliniques n'ont pas recherché l'impact du mode opératoire sur les résultats.

### Tolérance

La tolérance à ce stade du développement de la technique ne peut se baser que sur des données descriptives incomplètes.

Les événements indésirables des techniques de stimulation cérébrale profonde peuvent être classés en effets peropératoires dus à la chirurgie et en effets postopératoires dus à la stimulation ou au matériel. Les complications peropératoires étaient inférieures à 5 % dans le centre ayant publié son expérience de stimulation des 3 cibles (21). Il s'agit des résultats d'un centre qui ne sont pas forcément généralisables. Les événements indésirables dus à la stimulation elle-même sont pour la plupart réversibles à l'ajustement des paramètres de stimulation ou du moins à l'arrêt de la stimulation. Comme pour toute implantation de matériel, un risque d'infection, de rupture et de migration existe. Pour certains auteurs (21) l'impact de la mauvaise localisation des électrodes sur la survenue d'effets indésirables devrait être évalué.

Les événements indésirables survenant à long terme ne sont pas connus, le maximum de recul dans les études étant de 12 mois.

L'expérience du chirurgien et l'entraînement des équipes sont des données qui ne sont jamais explorées dans les études.

### — *Avis des experts*

De l'avis unanime des experts du groupe de travail l'ampleur des effets cliniques est telle que l'efficacité est acceptée. La stimulation cérébrale profonde montre une bonne efficacité à court terme sur les symptômes de la maladie. L'ampleur de l'effet sur les dyskinésies n'est pas encore connue.

Peu de données sont disponibles sur la comparaison de la stimulation bilatérale et unilatérale. Le choix se fait actuellement selon le contexte socio-économique du pays. En France c'est l'implantation bilatérale du NST qui est préconisée. Les experts expliquent ce choix par les difficultés techniques de réalisation d'une deuxième implantation après une première opération et les difficultés de prise en charge du patient. Une stimulation unilatérale pose des difficultés d'ajustement pour l'équilibre et ne permet pas forcément une action suffisante sur les symptômes de la maladie sauf en cas de sémiologie unilatérale.

Les experts reconnaissent le manque d'exhaustivité et de hiérarchisation des événements indésirables. Des questions restent posées en particulier sur les problèmes psychiatriques (fluctuations de la libido, dépression) et des problèmes métaboliques (prise de poids) induits par la technique. Des problèmes locaux cutanés liés à l'implantation des stimulateurs semblent importants selon le groupe mais ne sont pas répertoriés.

Les experts conviennent que l'efficacité et la tolérance ne peuvent être évaluées de façon très précise sans des études rigoureuses. Une étude randomisée de la stimulation *versus* traitement médical leur semble nécessaire, comme celle réalisée dans l'étude des greffes embryonnaires (28). En pratique tous les patients ayant une indication reconnue seraient randomisés en deux groupes : chirurgie immédiate ou intervention reportée à un an avec

poursuite du traitement médical. Le suivi de ces deux populations permettrait une analyse chirurgie *versus* traitement médical. Cette étude devrait mettre l'accent sur la qualité de vie des patients et faire un inventaire précis des troubles du comportement pouvant survenir en postopératoire.

Par ailleurs, le suivi de tous les patients opérés leur semble nécessaire à ce stade de développement. Ceci ne sera possible qu'après discussion et définition préalable des objectifs à atteindre et des moyens nécessaires.

## **V. LA PROCÉDURE CHIRURGICALE**

### **V.1. Analyse de la littérature**

La stimulation cérébrale profonde peut être schématiquement découpée en plusieurs étapes :

- mise en place du cadre stéréotaxique ;
- repérage de la cible ;
- implantation de la ou des électrodes ;
- implantation de la pile d'alimentation ;
- programmation de la stimulation.

Dans les études cliniques sélectionnées, la procédure chirurgicale était réalisée durant trois, deux ou une seule intervention.

Des cadres stéréotaxiques différents peuvent être mis en place, Leksell ou Talairach étant les plus retrouvés dans l'analyse de la littérature.

Une méthodologie stéréotaxique minutieuse permet de déterminer précisément la cible.

Le repérage stéréotaxique se base sur l'imagerie médicale et les enregistrements neurophysiologiques peropératoires.

Les techniques d'imagerie utilisées pour le repérage de la cible diffèrent selon les équipes.

Dans l'étude européenne regroupant 13 centres (22), pour le repérage radiologique du Vim 9 centres utilisaient la ventriculographie en association avec l'IRM pour 3 d'entre eux, 3 centres utilisaient le scanner uniquement et 1 centre l'IRM uniquement. La place de ces différentes techniques d'imagerie est encore discutée.

La deuxième phase de repérage est basée sur des techniques neurophysiologiques peropératoires qui explorent la région ciblée (mapping). Deux types de techniques sont possibles : la stimulation ou l'enregistrement électrophysiologique. L'enregistrement utilise des micro ou semi-micro-électrodes qui permettent de chercher des activités électriques orientant vers un type de structure, noyau ou faisceau, ou parfois qui signent le noyau ciblé. La stimulation par micro ou macro-électrodes étudie en conditions aiguës ce que pourraient être les effets de la future stimulation chronique. La stimulation nécessite un éveil du patient. Toutes les équipes ne procèdent pas à un mapping par micro-électrodes (6,14,18).

L'électrode définitive sera placée après tous ces tests avec des variantes dans le mode de fixation : ligature à l'os et ciment dentaire, obturateur spécial en plastique ou vis spéciales.



Un contrôle de la position des électrodes avec une recherche d'événements indésirables locaux peut être réalisé en fin de procédure chirurgicale par des radiographies en conditions stéréotaxiques ou quelques jours après l'implantation par IRM ou scanner. L'IRM, qui nécessite d'être pratiquée avant l'implantation de la pile, donnerait une moins bonne précision de positionnement mais permettrait de diagnostiquer d'éventuels problèmes chirurgicaux n'ayant pas une traduction clinique grave.

La pile d'alimentation électrique est implantée sous anesthésie générale au niveau sous-clavier, les connexions étant tunnélisées en sous-cutané. Cette intervention peut être réalisée quelques jours après l'implantation des électrodes ou durant la même intervention (22).

Le réglage des paramètres de stimulation débute dès le lendemain de la mise en place de la pile, 12 heures par exemple pour l'équipe de Merello (16), et est ajusté journalièrement durant l'hospitalisation postopératoire d'une durée de 8 à 15 jours. Selon l'étude de l'*American Academy of Neurology* (26), la programmation du stimulateur prend beaucoup de temps les premiers mois pour certains patients et se révèle un problème qui peut persister pour d'autres patients.

La durée de l'hospitalisation varie de 6 à 19 jours alors que la neurochirurgie lésionnelle, pallidotomie et thalamotomie, nécessite 5 à 11 jours d'hospitalisation (25).

En suivi postopératoire le patient sera revu en moyenne à 1 mois, 3 mois, 1 an puis annuellement (10). La visite à 3 mois permettra un bilan significatif, la cicatrisation étant complète. Une surveillance continue est nécessaire avec un changement de la pile d'alimentation tous les 5 à 7 ans (26).

Toute cette procédure nécessite la collaboration d'une équipe pluridisciplinaire comprenant les spécialités suivantes : neurochirurgiens, neurologues, anesthésistes-réanimateurs, neuro-radiologues, neurophysiologistes, neuropsychologues et assistante sociale. Un travail en cours piloté par le CEDIT (Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques) aborde l'analyse de l'activité des centres français et l'organisation de la prise en charge avec entre autres les équipements et les compétences humaines nécessaires (10).

Seule l'agence andalouse d'évaluation des technologies (5) a émis des recommandations en matière d'organisation. Selon elle, la stimulation cérébrale profonde doit être limitée à des centres de neurochirurgie fonctionnelle avec des neurochirurgiens expérimentés possédant les équipements stéréotaxiques appropriés et les techniques d'imagerie. Le rapport préconisait également qu'une équipe de neurophysiologistes devrait être rattachée au centre.

#### — Aspects réglementaires

En France, le système de neurostimulation est un dispositif médical implantable pourvu d'un marquage CE.

Il n'existe pas d'habilitation officielle pour pratiquer la stimulation cérébrale profonde. Quinze centres la pratiquent à ce jour en France.

La FDA a approuvé la stimulation pour l'indication de stimulation unilatérale du VIM dans les maladies de Parkinson réfractaires et les tremblements essentiels. Cette approbation a été

étendue en janvier 2002 à la stimulation cérébrale profonde bilatérale du GPi et du NST comme thérapeutique complémentaire pour réduire certains symptômes de la maladie de Parkinson évoluée, dopa-sensible et échappant au traitement.

## V.2. Discussion

### — *Analyse de la littérature*

La stimulation cérébrale profonde correspond à une séquence complexe d'actes diagnostiques et thérapeutiques demandant un environnement hospitalier de haut niveau technologique et la collaboration de plusieurs disciplines.

Le mode opératoire varie selon chaque équipe. Ces variations de techniques ne sont pas évaluées à l'heure actuelle et ne permettent pas une harmonisation argumentée de l'intervention.

### — *Avis des experts*

Différentes options chirurgicales existent à l'heure actuelle mais aucune ne peut être préconisée. Selon l'avis unanime des experts le choix de la technique doit rester ouvert sous réserve que les résultats soient de qualité équivalente. L'intérêt d'une étude de cohorte permettant aux différentes équipes de confronter leurs propres résultats à ceux de la moyenne est souligné.

Le point important à respecter à ce stade de développement de la technique est la nécessité d'une équipe pluridisciplinaire formée à la technique et à la prise en charge de la maladie de Parkinson. Il faut nécessairement un chirurgien maîtrisant la stéréotaxie et un neurologue connaissant bien la maladie de Parkinson.

Les experts soulignent également l'importance de la qualité de la prise en charge postopératoire et sa lourdeur.

## CONCLUSION

---

La qualité méthodologique des études publiées ne répond pas aux prérequis méthodologiques nécessaires à l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson.

Il s'agit d'une chirurgie fonctionnelle utilisant les impulsions électriques à haute fréquence interférant, par un mécanisme encore inconnu, avec les signaux électriques au niveau des noyaux cibles. Trois noyaux de la base sont les cibles potentielles : le VIM, le GPi et le NST. Cette chirurgie ne crée pas de lésion des structures nerveuses centrales et est donc théoriquement réversible. Les paramètres de stimulation sont modifiables et permettent une adaptation personnalisée des paramètres de stimulation à chaque patient.

Cette chirurgie a modifié les perspectives de traitement de la maladie de Parkinson. Selon la conférence de consensus, elle concerne une population restreinte de patients atteints d'une maladie de Parkinson sévère échappant au traitement médical avec une persistance d'une bonne sensibilité à la dopathérapie et dont l'état général et mental permettent l'acte chirurgical. Le nombre exact de patients relevant de cette chirurgie en France n'est pas connu. Il dépend directement des critères de sélection retenus pour cette chirurgie.

Les études cliniques ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de la technique. Néanmoins, elles suggèrent que la stimulation du GPi ou du NST améliore à court terme la symptomatologie de la maladie. Le symptôme essentiellement amélioré par la stimulation du Vim est le tremblement. Selon les experts unanimes, dans leur pratique les effets cliniques à court terme sont importants, amenant la communauté scientifique à reconnaître l'efficacité de la technique sans définir la meilleure cible ni conclure sur l'efficacité à long terme.

La sévérité et la fréquence des événements indésirables restent à évaluer. Les incidents en matériovigilance ainsi que les événements indésirables graves recueillis lors des essais cliniques n'apportent que peu d'informations du fait d'une sous-déclaration, ce qui ne permet pas d'évaluer pleinement cette approche thérapeutique. Trois types d'événements indésirables sont répertoriés : liés à la chirurgie, liés au dispositif médical ou liés à la stimulation elle-même. Les événements indésirables dus à la stimulation, troubles psychiatriques, troubles métaboliques, etc., devraient faire l'objet d'un inventaire.

La technique chirurgicale n'est pas standardisée et est dépendante de chaque centre.

Une étude de cohorte permettant un suivi prospectif devrait être menée auprès de tous les centres. Elle permettrait de faire l'observation la plus rigoureuse possible de la réalité des résultats obtenus en pratique actuelle. Elle pourrait être complétée par une étude clinique randomisée comparant la stimulation cérébrale profonde à un traitement médical optimal.

## ANNEXE I. ANALYSE MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES ET REVUES DE SYNTHÈSE RETENUES

### ÉTUDES COMPARATIVES RANDOMISÉES

Étude	Méthodologie	Population étudiée	Critères d'évaluation Suivi	Interprétation des résultats : points positifs	Interprétation des résultats : points négatifs
<b>Burchiel, 1999 (18)</b>	Étude prospective randomisée comparant la neurostimulation bilatérale GPi <i>versus</i> NST	- 10 patients : âge moyen $56 \pm 13$ ans durée d'évolution de la MPI : $10,6 \pm 2$ (groupe GPi) et $13,6 \pm 5$ (groupe NST) - Critères d'inclusion : MPI avec bradykinésie et rigidité prédominantes - Critères d'exclusion : démence, troubles sévères de l'humeur, faible intelligence, image radiologique du SNC anormale, antécédents de chirurgie du SNC, pathologie autre du SNC	- Critère principal : score moteur de l'UPDRS - Critères secondaires : score de rigidité, bradykinésie, tremblement, stabilité posturale et démarche de l'UPDRS et intensité de la dyskinésie - Évaluation dans les conditions de médication et stimulation Off et On - Périodicité de l'évaluation : préopératoire, 10 jours, 3,6 et 12 mois postopératoires	- Approbation par un comité d'éthique et consentement informé - Critères de sélection décrits - Mode opératoire standardisé - Groupes comparables à l'inclusion - Évaluation en double aveugle du site de neurostimulation	- Pas d'hypothèse testée ni de calcul du nombre de patients - Manque de puissance - Résultats non détaillés : pourcentage sans donner les effectifs - Effets indésirables non détaillés
<b>Merello, 1999 (16)</b>	Étude prospective randomisée pallidotomie unilatérale <i>versus</i> neurostimulation unilatérale du GPi	- 13 patients consécutifs : 7 pallidotomie 6 stimulations du GPi - âge moyen : $59,1 \pm 6,4$ (pallidotomie) $55,3 \pm 9,8$ (GPi) - durée d'évolution de la MPI : $12,5 \pm 5$ (pallidotomie) $13,5 \pm 4,5$ - Critères d'inclusion : bradykinésie et rigidité ; dyskinésies sévères ; asymétrie marquée des signes ; absence de démence ; score ADL inchangé en ON ou OFF	- Critère principal : score moteur et activité de la vie quotidienne de l'UPDRS (III et II) - Critères secondaires : bradykinésie, tremblements, rigidité, dyskinésie et tolérance - Évaluation en période OFF et ON - Évaluation neuropsychologique en aveugle - Périodicité de l'évaluation : préopératoire, puis 24h, 1 et 3 mois postopératoires	- Soumission à un comité d'éthique - Critères d'inclusion et de non-inclusion décrits - Procédure chirurgicale standardisée et détaillée - Comparabilité des deux groupes de traitement - Description de l'analyse statistique	- Pas d'hypothèse testée ni de calcul du nombre de patients - Manque de puissance - Méthode de randomisation non décrite - Évaluation clinique non réalisée en aveugle sans préciser l'évaluateur - Pas de précision sur le chirurgien - Périodes OFF et ON non définies strictement

Étude	Méthodologie	Population étudiée	Critères d'évaluation Suivi	Interprétation des résultats : points positifs	Interprétation des résultats : points négatifs
		- Critères d'exclusion : démence, dépression majeure, psychose, contre-indications médicales à la chirurgie			
<b>Schuurman, 2000 (14)</b>	Étude prospective randomisée comparative thalamotomie <i>versus</i> stimulation du Vim	- 70 patients atteints de tremblements sévères unilatéraux ou bilatéraux dus à une maladie de Parkinson - âge moyen : $68 \pm 7,6$ pour thalamotomie et $63 \pm 8,9$ pour stimulation), tremblements essentiels - durée d'évolution de la MPI $12,6$ ans $\pm 12,5$ (thalamotomie) $10,9 \pm 7,4$ (stimulation) - Critères d'inclusion : tremblements sévères malgré traitement médical de plus d'1an  - Critères d'exclusion : moins de 18 ans, dysfonction cognitive, contre-indications médicales à la chirurgie, atrophie cérébrale avancée, antécédent de thalamotomie	- Critère principal : Frenchay Activities Index (15 activités de la vie quotidienne) - Critères secondaires : tremblement du bras, effets indésirables (avec examen neurologique complet à chaque évaluation), opinion du patient - Périodicité de l'évaluation : préopératoire puis tous les 3 mois pendant 2 ans	- Hypothèse testée avec calcul du nombre de patients - Approbation d'un comité d'éthique et consentement informé - Critères de non-inclusion des patients détaillés - Randomisation par ordinateur avec ajustement unilatéral-bilatéral - Méthode chirurgicale standardisée - Analyse statistique en intention de traiter (4 sorties d'essai)	- Critères d'inclusion imprécis - Groupes de traitements non comparables à l'inclusion - Évaluation non réalisée en aveugle - Résultats donnés à 6 mois

**ÉTUDES COMPARATIVES NON RANDOMISÉES**

Étude	Méthodologie	Population étudiée	Critères d'évaluation Suivi	Interprétation des résultats : points positifs	Interprétation des résultats : points négatifs
<b>Kumar, 1999 (17)</b>	Étude prospective comparative non randomisée comparant la stimulation bilatérale et unilatérale du NST	- 13 patients consécutifs, - âge moyen 65,9 ans - durée d'évolution de la MPI : 14,3 ans  - Critères inclusion : MPI, réfractaires à une dopathérapie bien menée  - Critères d'exclusion : dysfonction cognitive, symptômes psychiatriques, pathologie neurologique ou générale instable, pathologie du SNC à l'IRM	- UPDRS : score moteur, bradykinésie, tremblement, rigidité, stabilité posturale, démarche, Purdue Pegboard Test - Évaluation dans 4 conditions assignées selon randomisation : stimulation bilatérale, stimulation droite uniquement, stimulation gauche uniquement, aucune stimulation	- Méthode chirurgicale standardisée - Critères de sélection décrits - Approbation comité d'éthique et consentement signé - Évaluation par le même médecin - Évaluation en double aveugle sur le statut de la stimulation	- 8 des patients inclus dans autre étude - 3 sorties d'essai - Analyse statistique non décrite - Critères d'évaluation non décrits
<b>Krause, 2001 (19)</b>	Étude prospective comparative non randomisée stimulation bilatérale NST versus GPi	- 18 patients atteints de MPI - âge moyen : 58,5 (GPi) et 58,7 (NST) - durée d'évolution de la MPI 14,7 (GPi) et 13,7 (NST) - Critères d'inclusion : selon le CAPIT protocole (non décrits) - Critères d'exclusion : non donnés	- UPDRS total, score moteur de l'UPDRS, score Obeso de dyskinésie, Hoehn et Yahr, Schwab et England, effets indésirables - Évaluation dans 4 conditions : arrêt médicament et stimulation, arrêt médicament avec stimulation, médicament sans stimulation, médicament et stimulation - Périodicité de l'évaluation : 1 semaine préopératoire puis 3,6 et 12 mois postopératoires	- Méthode chirurgicale standardisée - Double évaluation : un même neurologue et une évaluation en aveugle sur vidéo par un autre neurologue	- Étude non randomisée - Pas de hiérarchisation des critères d'évaluation - Critères de sélection non détaillés - Résultats chiffrés non exhaustifs - Nombre de patients évalués pour chaque critère non précisé - 1 perdu de vue dans chaque groupe - 1 sortie d'essai dans chaque groupe

**SÉRIES DE CAS PROSPECTIVES**

Étude	Méthodologie	Population étudiée	Critères d'évaluation Suivi	Interprétation des résultats : points positifs	Interprétation des résultats : points négatifs
<b>Benabid, 1999 (21)</b>	Série de cas monocentrique	197 patients parkinsoniens : 134 avec stimulation du Vim, 51 avec stimulation du NST, avec stimulation du GPi - critères de sélection non décrits	- Effets indésirables - UPDRS, score Hoehn et Yahr, score Schwab and England - Périodicité évaluation non précisée	- Approbation comité d'éthique et consentement signé - Effets indésirables exhaustifs	- Méthode chirurgicale modifiée en cours d'étude - Critères de sélection des patients non détaillés - Critères d'évaluation d'efficacité non détaillés et mode d'évaluation non précisé - Résultats d'efficacité non exhaustifs - Durée suivi non précisée
<b>DBS study group, 2001 (20)</b>	Série de cas prospective (18 centres) multicentrique stimulation bilatérale du NST ou GPi	138 patients parkinsoniens : 96 stimulations du NST et 38 stimulations du GPi - âge moyen : 59,0 ± 9,6 (NST) et 55,7 ± 9,8 (GPi) - Critères d'inclusion : Parkinson avec au moins 2 signes cardinaux, bonne réponse à levodopa, score moteur UPDRS ≥ 30 - Critères d'exclusion : pathologie psychiatrique, troubles cognitifs, autre pathologie médicale, anomalie de laboratoire, pacemaker cardiaque, antécédent de chirurgie intracrânienne	- Critère majeur : score moteur UPDRS évalué en double aveugle (stimulation on ou off) - Critères secondaires : UPDRS score moteur, activité de la vie quotidienne, score de dyskinésie, équivalent dose de levodopa patients remplissaient un questionnaire - Évaluation en double aveugle à 3 mois - Périodicité de l'évaluation ouverte : 2 semaines préopératoires, 1, 3 et 6 mois postopératoires	- Consentement informé - Étude multicentrique (18 centres) - Critères de sélection décrits - Évaluation par le même investigateur dans chaque centre - Critères d'évaluation hiérarchisés	- Procédure opératoire non standardisée

Étude	Méthodologie	Population étudiée	Critères d'évaluation Suivi	Interprétation des résultats : points positifs	Interprétation des résultats : points négatifs
<b>Koller, 1997 (23)</b>	Série de cas prospective multicentrique (4 centres)  stimulation unilatérale du Vim	59 patients atteints de tremblements sévères dont 24 atteints d'une maladie de Parkinson - âge moyen : 65,4 ± 9,2 ans  - Critères d'inclusion : maladie de Parkinson ou tremblement essentiel réfractaire au traitement médical - Critères d'exclusion : non décrits	- Score moteur de l'UPDRS, ETRS, questionnaire patients, effets indésirables - Évaluation à 3 mois en aveugle avec randomisation stimulation/non-stimulation, autres évaluations en ouvert - Périodicité : 3, 6, 9 et 10 mois postopératoires	- Étude multicentrique (4 centres) - Consentement informé	- Critères d'exclusion non décrits - Procédure opératoire non standardisée - Données d'efficacité non exhaustives
<b>Limousin, 1999 (22)</b>	Série prospective multicentrique (13 centres) stimulation thalamique (Vim) bilatérale ou unilatérale	- 111 patients atteints de maladie de Parkinson (74) ou de tremblements essentiels (37)  - Critères d'inclusion : MPI ou tremblement essentiel réfractaire aux médicaments, sévérité du tremblement, <i>compliance</i> au suivi - Critères d'exclusion : antécédent thalamotomie ipsilatérale, atrophie cerveau, autre pathologie (psychiatrique, cognitive, médicale)	- UPDRS, ETRS, score activités vie quotidienne (ADL) - Évaluation avec et sans stimulation - Évaluation : dans le mois précédent l'intervention, 1 semaine, 3,6 et 12 mois postopératoires	- Étude multicentrique (13 centres) - Critères d'évaluation détaillés - Analyse statistique décrite - Évaluation indépendante de l'équipe chirurgicale, par un neurologue, spécialiste des mouvements anormaux, désigné dans chaque centre	- Méthode chirurgicale non standardisée - Critères d'évaluation non hiérarchisés - Importance des données manquantes (jusqu'à 20 patients)
<b>Ondo, 1998 (24)</b>	Série prospective monocentrique de stimulation thalamique (Vim) unilatérale	- 33 patients atteints de maladie de Parkinson (19) ou de tremblements essentiels (14) - âge moyen : 68,8 ± 7,2 ans - Critères d'inclusion : maladie de Parkinson ou tremblement essentiel - Critères d'exclusion : démence, antécédent de chirurgie crânienne, pathologie associée significative, âge > 80ans	- UPDRS, Unified Tremor Rating scale, Mini Mental State Examen, effets indésirables  - Périodicité de l'évaluation : 3 jours avant l'intervention, 1 et 3 mois postopératoires	- Procédure opératoire standardisée	- Critères d'évaluation non hiérarchisés - Critères d'inclusion non précisés



## REVUES DE SYNTHÈSE

Revue de synthèse	Objectifs	Procédures de sélection	Méthode d'analyse	Restitution des résultats
<b>MSAC, 2001 (15)</b> Stimulation cérébrale profonde pour le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson	- Objectifs clairement exposés : sécurité, efficacité et coût de la technique	- Sources de données décrites - Recherches de 1966 à 2000 - Procédures de sélection des données décrites - Deux évaluateurs pour sélectionner les études	- Modalités de lecture critique non précisées - Méthode d'analyse des données non précisée	- Imprécision sur le nombre d'articles retenus - Description non exhaustive des résultats
<b>AETSA, 1999 (5)</b> Évaluation des options chirurgicales dans le traitement de la Maladie de Parkinson	- Objectifs clairement exposés	- Procédures de sélection des données décrites - Sources de données décrites - Recherches de 1990 à 1999	- Modalités de lecture critique non précisées - Méthode d'analyse des données non précisée	- Nombre d'études retenues : 4 concernant la stimulation cérébrale du thalamus, 2 la stimulation du GP et 2 la stimulation du NST
<b>Wessex Institute, 1999 (25)</b> Pallidotomie, thalamotomie et stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson sévère	- Objectifs sous-entendus mais non clairement exposés	- Procédures de sélection des données décrites - Deux évaluateurs pour sélectionner les études - Sources de données décrites - Recherches de 1966 à 1999	- Modalités de lecture critique non précisées - Méthode d'analyse des données non précisée	- Nombre d'études retenues : 5 études avec évaluation en aveugle, 8 séries de cas - Description non exhaustive des résultats
<b>American Academy of Neurology, 1999 (26)</b> Évaluation de la chirurgie dans la maladie de Parkinson	- Objectifs clairement exposés : rôle, sécurité et indications de la chirurgie dans le traitement de la maladie de Parkinson	- Sources de données décrites - Recherches de 1991 à 1998 - Deux évaluateurs pour sélectionner les études - Critères d'exclusion des études non précisés	- Modalités de lecture critique non précisées	- Nombre d'études retenues : 16 concernant la stimulation cérébrale du thalamus, 10 la stimulation du globus pallidus et 6 la stimulation du NST - Études retenues non décrites - Description non exhaustive des résultats de chaque étude - Validité des études choisies non commentées - Méthode du consensus non décrite

## ANNEXE II. RÉSULTATS D'EFFICACITÉ DES ÉTUDES CLINIQUES

**Important** : les résultats d'efficacité ci-dessous ne peuvent en aucun cas être considérés comme des preuves d'efficacité dans la mesure où aucune étude ne satisfait aux prérequis méthodologiques nécessaires.

Étude	Nombre de patients	Durée du suivi	Motricité*	Rigidité*	Bradykinésie*	Tremblement*	Activité quotidienne*	Stabilité posturale*	Dyskinésies*	Dose L-Dopa*
<b>Études comparatives randomisées</b>										
<b>Merello, 1999 (16)</b>	13 7 dans groupe pallidotomie 6 dans groupe stimulation GPi	3 mois	Période Off (arrêt traitement médical) Pallidotomie : 29,7 % Stimulation : 29,7 %  Période best On Pallidotomie : 3,8 % Stimulation : 7,5 %  (% d'amélioration score UPDRS III)	Période Off côté opéré Pallidotomie : 77,6 % Stimulation : 72 %  Période Off côté non opéré Pallidotomie : 42,8 % Stimulation: 22,7 %  (% d'amélioration UPDRS item 22)	Période Off côté opéré Pallidotomie : 36 % Stimulation : 21 %  Période Off côté non opéré Pallidotomie : 11 % Stimulation : 20 %  (% d'amélioration UPDRS item 23+24+25)	Période Off côté opéré Pallidotomie : 44 % Stimulation : 46 %  Période Off côté non opéré Pallidotomie : 27 % Stimulation : 0 %  (% d'amélioration UPDRS item 20)	Période Off Pallidotomie : 46 % Stimulation : 57,8 %  Période On Pallidotomie : 11 % Stimulation : 22 %  (% d'amélioration score UPDRS II)	Période Off Pallidotomie : 37,2 % Stimulation : 20 %  Période On Pallidotomie : 0 % Stimulation : 20 %  (score composite non détaillé)	Période On Tronc Pallidotomie : 69 % stimulation : 20 % Membres supérieurs opérés : 93,5 % stimulation : 37,9 % Membres supérieurs non opérés : pallidotomie : 35 % stimulation : 43 %  (score non détaillé)	-

Étude	Nombre de patients	Durée du suivi	Motricité*	Rigidité*	Bradykinésie*	Tremblement*	Activité quotidienne*	Stabilité posturale*	Dyskinésies*	Dose L-Dopa*
<b>Schuurman, 2000 (14)</b>	70 patients dont 23 parkinsoniens dans le groupe thalamotomie et 22 dans le groupe stimulation VIM	6 mois	-	-	-	Arrêt tremblements : Thalamotomie 20/23 Stimulation du VIM : 20/22	Thalamotomie : 0,8 ± 4,9 points Stimulation VIM : 5,5 ± 6,3 points  (Frenchay Activities Index)	-	-	-
<b>Burchiel, 1999 (18)</b>	10 patients atteints de MPI stimulation bilatérale GPi versus NST	12 mois	Sans levodopa GPi : 39 % NST : 44 % Avec levodopa GPi : 40 % NST : 15 % (% d'amélioration score UPDRS III)	Sans levodopa GPi : 37 % NST : 47 % Avec levodopa GPi : 34 % NST : 24 % (% d'amélioration sous-score UPDRS)	Sans levodopa GPi : 24 % NST : 25 % Avec levodopa GPi : 37 % NST : 18 % (% d'amélioration sous-score UPDRS)	Sans levodopa GPi : 73 % NST : 74 % Avec levodopa GPi : 96 % NST : 91 % (% d'amélioration sous-score UPDRS)	Sans levodopa GPi : 63 % NST : 78 % Avec levodopa GPi : 10 % NST : 15 % (% d'amélioration score Schwab et England)	Avec levodopa GPi : 47 % NST : 67 %  (% d'amélioration d'un score local)	Diminution GPi : 0 % NST : 51 %	

Étude	Nombre de patients	Durée du suivi	Motricité*	Rigidité*	Bradykinésie*	Tremblement*	Activité quotidienne*	Stabilité posturale*	Dyskinésies*	Dose L-Dopa*
<b>Études comparatives non randomisées</b>										
<b>Kumar, 1999 (17)</b>	10 patients atteints de MPI stimulation unilatérale et bilatérale du NST	6 mois	bilatérale : 53,8 % unilatérale : 22,9 % (% d'amélioration score UPDRS III)	bilatérale : 49,5 % unilatérale : 19,4 % (% d'amélioration)	bilatérale : 92,9 % unilatérale : 42,9 % (% d'amélioration)	bilatérale : 55,1 % unilatérale : 22,4 % (% d'amélioration)		bilatérale : 43,6 % unilatérale : 17,9 % (% d'amélioration)		
<b>Krause, 2001 (19)</b>	16 patients : 11 stimulations bilatérales NST et 5 stimulations bilatérales GPi	12 mois	Résultats chiffrés non donnés  (sous-score UPDRS)	-	-	Résultats chiffrés non donnés  (sous-score UPDRS items 20-21)	GPi : préopératoire 17,4 (1,5) 12 mois 16,6 (2,4)  NST : préopératoire 23,7 (3,3) 12 mois 17,5 (2,8)  (moyenne du score Schwab et England)	-	GPi : préopératoire 6,2 12 mois 2,6  NST : préopératoire 7,3 12 mois 3,1  (moyenne du sous-score UDRS items 32-35 sans précision des écarts-types)	GPi : préopératoire 277mg 12 mois 772 mg  NST : préopératoire 400mg 12 mois 400mg  (moyenne d'équivalent de dose d'agonistes dopaminergiques)

\* : résultats et échelle de mesure utilisée

## ANNEXE III. DONNÉES DE TOLÉRANCE DES ÉTUDES CLINIQUES

Important : les résultats de tolérance ci-dessous ne peuvent en aucun cas être considérés comme des preuves de sécurité d'utilisation dans la mesure où aucune étude ne satisfait aux prérequis méthodologiques nécessaires.

### TOLÉRANCE DANS ÉTUDES DE STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE DU VIM.

Étude	Nombre de patients et technique chirurgicale	Complications peropératoires	Complications postopératoires
<i>Études randomisées</i>			
<b>Schuurman, 2000 (14)</b>	70 patients thalamotomie <i>versus</i> stimulation du Vim	1 décès dans le groupe thalamotomie par hémorragie intracérébrale due à l'électrode de test	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À 6 mois</li> <li>- 16 patients présentant des effets indésirables dans le groupe thalamotomie <i>versus</i> 6 dans le groupe stimulation (p = 0,024).</li> <li>- Pas de description exhaustive de ces effets indésirables</li> </ul>
<i>Séries prospectives de cas</i>			
<b>Koller, 1997 (23)</b>	53 patients dont 24 parkinsoniens stimulation unilatérale du Vim	6 non-implantations du matériel : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 non-suppressions peropératoires du tremblement</li> <li>- 1 hémorragie intracrânienne</li> <li>- 1 hémorragie sous-durale</li> <li>- 1 effet persistant de microthalamotomie</li> <li>- 1 retrait de consentement</li> </ul> 1 migration de l'électrode durant intervention ayant nécessité une réimplantation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 infections cutanées</li> <li>- 1 dysfonctionnement du stimulateur</li> <li>- 1 érosion de la vis ayant nécessité un remplacement</li> <li>- 1 crise épileptique généralisée postopératoire</li> <li>- Complications de la stimulation : paresthésies, céphalées, déséquilibre, paresthésies, troubles de la démarche, dystonie, dysarthrie, douleur locale</li> </ul>
<b>Limousin, 1999 (22)</b>	110 patients stimulation bilatérale ou unilatérale du Vim	Non précisé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 décès : 1 AVC, les autres causes non données pour les 3 autres décès</li> <li>- 2 hématomes sous-duraux résolutifs spontanément</li> <li>- 1 hématome sous-dural et thalamique avec signes cliniques spontanément résolutifs</li> <li>- 2 infections nécessitant ablation du matériel</li> <li>- 2 hématomes sous-cutanés</li> <li>- 5 repositionnements d'électrodes dus à des résultats insatisfaisants</li> </ul>
<b>Ondo, 1998 (24)</b>	33 patients atteints de tremblements dus à une maladie de Parkinson ou autre étiologie  stimulation unilatérale du Vim	Pas de complication opératoire significative (définition de significatif non donnée)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- à 3 mois de suivi</li> <li>- disparaissant après ajustement des paramètres de stimulation : déséquilibre, paresthésie, dysarthrie, céphalée, nausée, diplopie altération</li> <li>- chez 50 % des patients atteints de tremblements essentiels et 15,8 % des patients parkinsoniens</li> <li>- 2 bris de vis ayant nécessité la réimplantation</li> </ul>

TOLÉRANCE DANS LES ÉTUDES DE STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE DU NST, GPI OU DES TROIS NOYAUX.

Étude	Nombre de patients et technique chirurgicale	Complications peropératoires	Complications postopératoires
<i>Études randomisées</i>			
<b>Burchiel, 1999 (18)</b>	10 patients  Stimulation bilatérale GPI <i>versus</i> NST	Aucune complication peropératoire sérieuse selon les auteurs	- À 12 mois - Groupe GPI : 1 décès (cause non donnée) - Groupe STN : 1 attaque d'anxiété 2 délires transitoires 1 fracture de l'électrode après chute nécessitant un remplacement  - dans les 2 groupes : paresthésies transitoires, altération de l'équilibre, dysarthrie, dysphagie ethypomimies arrêts de la stimulation inopinée par un champ électromagnétique extérieur
<b>Merello, 1999 (16)</b>	13 patients  7 pallidotomies, 6 stimulations du GPi	Aucune complication peropératoire	- À 3 mois - Groupe pallidotomie : 2 patients avec difficulté de déglutition ayant entraîné une pneumonie, 1 patient avec hématome sous-dural avec résorption spontanée - Groupe stimulation GPI : 1 patient atteint de parésie crurale spontanément résolutive 1 patient atteint de psychose et d'hallucinations 1 seroma au niveau du neuropacemaker
<i>Études comparatives non randomisées</i>			
<b>Kumar, 1999 (17)</b>	10 patients atteints de MPI  stimulation du NST bilatérale comparée à unilatéral	1 thrombose veineuse corticale 1 déclin modéré de la mémoire verbale 1 désinhibition	- À 6 mois - Effets indésirables résolutifs chez tous les patients : non précisés - 1 cas de ballisme - 1 infection nécessitant l'ablation du matériel - 1 dépression
<b>Krause, 2001 (19)</b>	18 patients atteints de MPI  stimulation bilatérale 12 NST <i>versus</i> 6 GPi	Groupe STN : 1 hémorragie ventriculaire	- À 12 mois - Groupe STN : 1 augmentation de la libido - Groupe GPi : 1 dépression sévère ayant entraîné une hospitalisation de plus d'un an 2 augmentations de la libido 2 dysarthries sévères 1 psychose sévère

Étude	Nombre de patients et technique chirurgicale	Complications peropératoires	Complications postopératoires
<i>Séries prospectives de cas</i>			
<b>Benabid, 1999 (21)</b>	197 patients parkinsoniens (316 implants) 134 avec stimulation du Vim (202 implants) 51 avec stimulation du NST, (95 implants) 12 avec stimulation du GPi (19 implants)	0,5 % hématome supraventriculaire 1,7 % micro-hématomes intracérébraux avec symptômes transitoires ou légers persistants 1,7 % micro-hématomes intracérébraux sans symptômes 1,01 % d'hémorragie sous-durale	8 décès (4 %) dont 1 par embolie pulmonaire, les 7 autres causes non connues 3,5 % d'infections au niveau de la partie externe des implants 1,7 % de repositionnement du stimulateur 1,7 % de thrombophlébite 8,6 % de confusion 5,6 % d'apraxie à l'ouverture des yeux
<b>DBS study group, 2001 (20)</b>	143 patients stimulation bilatérale de NST (102) du GPi (n = 41)	Groupe NST 3 hémorragies intracrâniennes 3 hémiparésies secondaires à hémorragie intracrânienne 3 convulsions 3 infections 2 mauvais positionnements de l'électrode  Groupe GPi 4 hémorragies intracrâniennes 3 hémiparésies secondaires à hémorragie intracrânienne	- à 6 mois - Groupe NST 3 migrations d'électrode 3 infections 2 dyskinésies 2 diplopies - Groupe GPi 2 migrations d'électrode 1 infection 3 dyskinésies 2 dystonies

## ANNEXE IV. ÉCHELLE UPDRS

### Échelle UPDRS (29)

#### UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE.\*

D = droit ; G = gauche

Formes cliniques : AH = akinéto-hypertonique ; M = mixte ; T = tremblante

NOM :		Date :		UPDRS =			
Année de naissance :		Stable : Oui/Non		Prédominance : D – G – AH – M – T			
Début de maladie :		Début de traitement :		Cocher : <input type="checkbox"/> Seul <input type="checkbox"/> Conjoint <input type="checkbox"/> Enfant <input type="checkbox"/> Autre			
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p><b>I) État mental, comportemental, thymique</b></p> <p>1. Affaiblissement intellectuel      0   1   2   3   4</p> <p>2. Troubles de la pensée      0   1   2   3   4</p> <p>3. Dépression      0   1   2   3   4</p> <p>4. Motivation-initiative      0   1   2   3   4</p> <p><b>II) Activités dans la vie quotidienne</b></p> <p>5. Parole      0   1   2   3   4</p> <p>6. Salivation      0   1   2   3   4</p> <p>7. Déglutition      0   1   2   3   4</p> <p>8. Écriture      0   1   2   3   4</p> <p>9. S'alimenter      0   1   2   3   4</p> <p>10. Habillage      0   1   2   3   4</p> <p>11. Hygiène      0   1   2   3   4</p> <p>12. Se retourner dans le lit      0   1   2   3   4</p> <p>13. Chutes non liées au piétinement      0   1   2   3   4</p> <p>14. Piétinement      0   1   2   3   4</p> <p>15. Marche      0   1   2   3   4</p> <p>16. Tremblement      0   1   2   3   4</p> <p>17. Douleurs      0   1   2   3   4</p> <p><b>III) Examen moteur</b></p> <p>18. Parole      0   1   2   3   4</p> <p>19. Expression faciale      0   1   2   3   4</p> <p>20. Tremblement de repos      0   1   2   3   4</p> <p>21. Tremblement d'action      0   1   2   3   4</p> <p>22. Rigidité      0   1   2   3   4</p> <p>23. Tapotement des doigts      0   1   2   3   4</p> <p>24. Mouvements des mains      0   1   2   3   4</p> <p>25. Mouvements alternatifs      0   1   2   3   4</p> <p>26. Agilité de la jambe      0   1   2   3   4</p> <p>27. Se lever d'une chaise      0   1   2   3   4</p> <p>28. Posture      0   1   2   3   4</p> <p>29. Stabilité posturale      0   1   2   3   4</p> <p>30. Démarche      0   1   2   3   4</p> <p>31. Bradykinésie      0   1   2   3   4</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p><b>IV) Complications du traitement</b></p> <p><b>A - DYSKINÉSIES</b></p> <p>32. Durée      0   1   2   3   4</p> <p>33. Incapacité      0   1   2   3   4</p> <p>34. Dyskinésies douloureuses      0   1   2   3   4</p> <p>35. Dystonie matinale précoce      oui = 1 non = 0</p> <p><b>B – FLUCTUATIONS CLINIQUES</b></p> <p>36. Périodes off prévisibles      oui = 1 non = 0</p> <p>37. Périodes off non prévisibles      oui = 1 non = 0</p> <p>38. Périodes off brutales      oui = 1 non = 0</p> <p>39. Durée de off      0   1   2   3   4</p> <p><b>C – AUTRES COMPLICATIONS</b></p> <p>40. Anorexie, nausées, vomissements      oui = 1 non = 0</p> <p>41. Insomnies, somnolence      oui = 1 non = 0</p> <p>42. Hypotension orthostatique      oui = 1 non = 0</p> <p>Stades de HOEHN et YAHR</p> <p>Stades : 0 – 1 – 1,5 – 2 – 2,5 – 3 – 4 – 5</p> <p>AVQ – SCHWAB et ENGLAND</p> <p>100 % - Totalement indépendant</p> <p>90 % - Indépendant mais plus lent</p> <p>80 % - Indépendant conscient de sa lenteur</p> <p>70 % - Pas tout à fait indépendant (3 à 4 fois + lent)</p> <p>60 % - Partiellement dépendant</p> <p>50 % - Aidé dans 50 % des activités</p> <p>40 % - Très dépendant</p> <p>30 % - Peu d'activités effectuées seul</p> <p>20 % - Ne fait rien seul – aidé légèrement</p> <p>10 % - Alité – totalement dépendant</p> <p>0 % - Alité – troubles végétatifs</p> </td> </tr> </table>						<p><b>I) État mental, comportemental, thymique</b></p> <p>1. Affaiblissement intellectuel      0   1   2   3   4</p> <p>2. Troubles de la pensée      0   1   2   3   4</p> <p>3. Dépression      0   1   2   3   4</p> <p>4. Motivation-initiative      0   1   2   3   4</p> <p><b>II) Activités dans la vie quotidienne</b></p> <p>5. Parole      0   1   2   3   4</p> <p>6. Salivation      0   1   2   3   4</p> <p>7. Déglutition      0   1   2   3   4</p> <p>8. Écriture      0   1   2   3   4</p> <p>9. S'alimenter      0   1   2   3   4</p> <p>10. Habillage      0   1   2   3   4</p> <p>11. Hygiène      0   1   2   3   4</p> <p>12. Se retourner dans le lit      0   1   2   3   4</p> <p>13. Chutes non liées au piétinement      0   1   2   3   4</p> <p>14. Piétinement      0   1   2   3   4</p> <p>15. Marche      0   1   2   3   4</p> <p>16. Tremblement      0   1   2   3   4</p> <p>17. Douleurs      0   1   2   3   4</p> <p><b>III) Examen moteur</b></p> <p>18. Parole      0   1   2   3   4</p> <p>19. Expression faciale      0   1   2   3   4</p> <p>20. Tremblement de repos      0   1   2   3   4</p> <p>21. Tremblement d'action      0   1   2   3   4</p> <p>22. Rigidité      0   1   2   3   4</p> <p>23. Tapotement des doigts      0   1   2   3   4</p> <p>24. Mouvements des mains      0   1   2   3   4</p> <p>25. Mouvements alternatifs      0   1   2   3   4</p> <p>26. Agilité de la jambe      0   1   2   3   4</p> <p>27. Se lever d'une chaise      0   1   2   3   4</p> <p>28. Posture      0   1   2   3   4</p> <p>29. Stabilité posturale      0   1   2   3   4</p> <p>30. Démarche      0   1   2   3   4</p> <p>31. Bradykinésie      0   1   2   3   4</p>	<p><b>IV) Complications du traitement</b></p> <p><b>A - DYSKINÉSIES</b></p> <p>32. Durée      0   1   2   3   4</p> <p>33. Incapacité      0   1   2   3   4</p> <p>34. Dyskinésies douloureuses      0   1   2   3   4</p> <p>35. Dystonie matinale précoce      oui = 1 non = 0</p> <p><b>B – FLUCTUATIONS CLINIQUES</b></p> <p>36. Périodes off prévisibles      oui = 1 non = 0</p> <p>37. Périodes off non prévisibles      oui = 1 non = 0</p> <p>38. Périodes off brutales      oui = 1 non = 0</p> <p>39. Durée de off      0   1   2   3   4</p> <p><b>C – AUTRES COMPLICATIONS</b></p> <p>40. Anorexie, nausées, vomissements      oui = 1 non = 0</p> <p>41. Insomnies, somnolence      oui = 1 non = 0</p> <p>42. Hypotension orthostatique      oui = 1 non = 0</p> <p>Stades de HOEHN et YAHR</p> <p>Stades : 0 – 1 – 1,5 – 2 – 2,5 – 3 – 4 – 5</p> <p>AVQ – SCHWAB et ENGLAND</p> <p>100 % - Totalement indépendant</p> <p>90 % - Indépendant mais plus lent</p> <p>80 % - Indépendant conscient de sa lenteur</p> <p>70 % - Pas tout à fait indépendant (3 à 4 fois + lent)</p> <p>60 % - Partiellement dépendant</p> <p>50 % - Aidé dans 50 % des activités</p> <p>40 % - Très dépendant</p> <p>30 % - Peu d'activités effectuées seul</p> <p>20 % - Ne fait rien seul – aidé légèrement</p> <p>10 % - Alité – totalement dépendant</p> <p>0 % - Alité – troubles végétatifs</p>
<p><b>I) État mental, comportemental, thymique</b></p> <p>1. Affaiblissement intellectuel      0   1   2   3   4</p> <p>2. Troubles de la pensée      0   1   2   3   4</p> <p>3. Dépression      0   1   2   3   4</p> <p>4. Motivation-initiative      0   1   2   3   4</p> <p><b>II) Activités dans la vie quotidienne</b></p> <p>5. Parole      0   1   2   3   4</p> <p>6. Salivation      0   1   2   3   4</p> <p>7. Déglutition      0   1   2   3   4</p> <p>8. Écriture      0   1   2   3   4</p> <p>9. S'alimenter      0   1   2   3   4</p> <p>10. Habillage      0   1   2   3   4</p> <p>11. Hygiène      0   1   2   3   4</p> <p>12. Se retourner dans le lit      0   1   2   3   4</p> <p>13. Chutes non liées au piétinement      0   1   2   3   4</p> <p>14. Piétinement      0   1   2   3   4</p> <p>15. Marche      0   1   2   3   4</p> <p>16. Tremblement      0   1   2   3   4</p> <p>17. Douleurs      0   1   2   3   4</p> <p><b>III) Examen moteur</b></p> <p>18. Parole      0   1   2   3   4</p> <p>19. Expression faciale      0   1   2   3   4</p> <p>20. Tremblement de repos      0   1   2   3   4</p> <p>21. Tremblement d'action      0   1   2   3   4</p> <p>22. Rigidité      0   1   2   3   4</p> <p>23. Tapotement des doigts      0   1   2   3   4</p> <p>24. Mouvements des mains      0   1   2   3   4</p> <p>25. Mouvements alternatifs      0   1   2   3   4</p> <p>26. Agilité de la jambe      0   1   2   3   4</p> <p>27. Se lever d'une chaise      0   1   2   3   4</p> <p>28. Posture      0   1   2   3   4</p> <p>29. Stabilité posturale      0   1   2   3   4</p> <p>30. Démarche      0   1   2   3   4</p> <p>31. Bradykinésie      0   1   2   3   4</p>	<p><b>IV) Complications du traitement</b></p> <p><b>A - DYSKINÉSIES</b></p> <p>32. Durée      0   1   2   3   4</p> <p>33. Incapacité      0   1   2   3   4</p> <p>34. Dyskinésies douloureuses      0   1   2   3   4</p> <p>35. Dystonie matinale précoce      oui = 1 non = 0</p> <p><b>B – FLUCTUATIONS CLINIQUES</b></p> <p>36. Périodes off prévisibles      oui = 1 non = 0</p> <p>37. Périodes off non prévisibles      oui = 1 non = 0</p> <p>38. Périodes off brutales      oui = 1 non = 0</p> <p>39. Durée de off      0   1   2   3   4</p> <p><b>C – AUTRES COMPLICATIONS</b></p> <p>40. Anorexie, nausées, vomissements      oui = 1 non = 0</p> <p>41. Insomnies, somnolence      oui = 1 non = 0</p> <p>42. Hypotension orthostatique      oui = 1 non = 0</p> <p>Stades de HOEHN et YAHR</p> <p>Stades : 0 – 1 – 1,5 – 2 – 2,5 – 3 – 4 – 5</p> <p>AVQ – SCHWAB et ENGLAND</p> <p>100 % - Totalement indépendant</p> <p>90 % - Indépendant mais plus lent</p> <p>80 % - Indépendant conscient de sa lenteur</p> <p>70 % - Pas tout à fait indépendant (3 à 4 fois + lent)</p> <p>60 % - Partiellement dépendant</p> <p>50 % - Aidé dans 50 % des activités</p> <p>40 % - Très dépendant</p> <p>30 % - Peu d'activités effectuées seul</p> <p>20 % - Ne fait rien seul – aidé légèrement</p> <p>10 % - Alité – totalement dépendant</p> <p>0 % - Alité – troubles végétatifs</p>						

\* Traduction d'après Petit H, Allain H, Vermersch P. La maladie de Parkinson : clinique et thérapeutique. Paris: Masson; 1994.



---

## ANNEXE V. GRILLES DE LECTURE

---

Tirées du guide méthodologique d'analyse de la littérature édité par l'ANAES en 2000 (11).

<b>GRILLE DE LECTURE DES REVUES DE SYNTHÈSE</b>
---

**Titre et auteur de l'article:** \_\_\_\_\_

Rev/Année/Vol/Pages \_\_\_\_\_

**Thème de l'article :**

	<b>Totalement</b>	<b>Partiellement</b>	<b>Pas du tout</b>
1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie			
2.1. <i>Procédures de sélection</i>			
• L'auteur décrit ses sources de données	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères de sélection sont pertinents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les études non publiées sont prises en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2. <i>Méthode d'analyse</i>			
• Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Résultats			
• L'auteur décrit les résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'auteur commente la validité des études choisies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Applicabilité clinique			
• La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Commentaires :**

<b>GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE THÉRAPEUTIQUE</b>
---

**Titre et auteur de l'article:** \_\_\_\_\_

Rev/Année/Vol/Pages \_\_\_\_\_

**Thème de l'article :**

	OUI	NON	?
1. Les objectifs sont clairement définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie de l'étude			
• L'étude est comparative	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- <i>l'étude est prospective</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- <i>l'étude est randomisée</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le calcul du nombre de patients a été fait <i>a priori</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La population de l'étude correspond à la population habituellement traitée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Toutes les variables cliniquement pertinentes sont prises en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'analyse statistique est adaptée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'analyse est faite en intention de traiter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Les résultats sont cohérents avec l'objectif de l'étude et tiennent compte d'éventuels effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Applicabilité clinique			
• La signification clinique est donnée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les modalités de traitement sont applicables en routine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Commentaires :**

## RÉFÉRENCES

---

1. Fédération Française de Neurologie, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. La maladie de Parkinson: critères diagnostiques et thérapeutiques. Conférence de consensus. Paris France, 3 mars 2000.
2. Pollak P. Mécanismes et traitements de la maladie de Parkinson. *Rev Prat* 1997;47:1068-76.
3. Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi-Kyriacou B, Dupel-Pottier C, Aurenty R. Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson. *Encycl Méd Chir Neurologie* 2001;17-060-A-50.
4. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Maladie de Parkinson. Fiche de transparence. <<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/5175c.htm>> [Consulté le 30/11/2001].
5. Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias de Andalucia. Assessment of the surgical treatment options for Parkinson's disease. Sevilla: AETSA; 1999.
6. Starr PA, Vitek JL, Bakay RAE. Ablative surgery and deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1998;43:989-1015.
7. Benabid AL, Krack P, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria. *Neurology* 2000;55 Suppl 6:S40-4.
8. Defebvre L, Krystkowiak P, Blond S, Destée A. Stimulation électrique chronique du pallidum interne et du noyau subthalamique dans la maladie de Parkinson. *Presse Méd* 2000;29:1525-31.
9. Chan L, Floch'LAY C, Le Khoa T, Millon S, Paoli I, That MT et al. Stimulation cérébrale profonde, le rôle de Ibode. *Inter Bloc* 2002;21:7-11.
10. Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques, Courtay A, Dunbavand A, Perrin JP, Baffert S, Fery-Lemonnier E. Stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson (MP). Rapport intermédiaire du CEDIT. Paris: CEDIT; 2001.
11. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Analyse de la littérature et gradation des recommandations. Guide Méthodologique. Paris: ANAES; 2000.
12. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14:572-84.
13. Lang AE. Surgery for Parkinson disease. A critical evaluation of the state of the art. *Arch Neurol* 2000;57:1118-25.
14. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PMM, Bonsel GJ, van Someren EJW, de Bie RMA et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000;342:461-8.
15. Medical Services Advisory Committee. Deep brain stimulation for the symptoms of Parkinson's disease. Canberra: MSAC; 2001.
16. Merello M, Nouzeilles MI, Kuzis G, Cammarota A, Sabe L, Betti O et al. Unilateral radiofrequency lesion *versus* electrostimulation of posteroventral pallidum. A prospective randomized comparison. *Mov Disord* 1999;14:50-6.
17. Kumar R, Lozano AM, Sime E, Halket E, Lang AE. Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 1999;53:561-6.
18. Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease. Results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1999;45:1375-84.
19. Krause M, Fogel W, Heck A, Hacke W, Bonsanto M, Trenkwalder C et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus *versus* globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:464-70.

20. The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-63.
21. Benabid AL, Benazzouz A, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Koudsie A et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus and of other nuclei as a treatment for Parkinson's disease. *Techn Neurosurg* 1999;5:5-30.
22. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:289-96.
23. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 1997;42:292-9.
24. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson RK. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 1998;51:1063-9.
25. Wessex Institute for Health Research and Development, Nicholson T, Milne R. Pallidotomy, thalamotomy and deep brain stimulation for severe Parkinson's disease. Southampton: WIHRD; 1999.
26. Hallett M, Litvan I. Evaluation of surgery for Parkinson's disease. A report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999;53:1910-21.
27. Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, Favre J, Assal G, Ghika-Schmid F. Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg* 1998;89:713-8.
28. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;344:710-9.
29. Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Plorhan Park: Macmillan Health Care Information; 1987. p. 293-304.