

Avis de la Commission

03 novembre 2004

Dispositif : Système ACTIVA pour stimulation cérébrale profonde :

- bilatérale (maladie de Parkinson)
- unilatérale (tremblements invalidants sévères),

Références :

- Stimulation bilatérale

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

- Stimulation unilatérale

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

Conditionnement : unitaire stérile

Fabricant : Medtronic Inc. (USA)

Demandeur : Medtronic France

Nature de la demande

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

Secrétariat de la Commission : afssaps

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

DMIA, notification par TÜV PRODUCT SERVICE GMBH (n°0123), Allemagne

■ Description

Le Système ACTIVA est composé de deux références :

Stimulateur Kinetra et accessoires (stimulation bilatérale)

Stimulateur Soletra et accessoires (stimulation unilatérale)

Accessoires : électrodes DBS, extension, aimant de contrôle, programmeur patient, console de programmation, logiciel.

■ Fonctions assurées

Stimulation intra-cérébrale profonde de « cibles » intéressant la maladie de Parkinson (noyau sub-thalamique ou globus pallidus interne) ou les tremblements involontaires sévères de type « tremblement essentiel » (noyau ventral intermédiaire du thalamus).

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- *Stimulation bilatérale* : traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, au stade des complications motrices invalidantes avec un traitement médicamenteux optimisé
- *Stimulation unilatérale* : traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel

■ Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit l'utilisation dans les conditions suivantes :

□ Maladie de Parkinson

Patients atteints de la maladie de Parkinson (idiopathique) qui présentent des critères de sélection suivants (selon la recommandations de la conférence de consensus 2000) :

1. Age inférieur à 70 ans
2. Maladie dopa-dépendante : réponse bonne ou excellente à la L-Dopa (en phase "on", le patient est autonome pour tous les gestes de la vie courante)
3. Stade de Hoehn & Yahr ≥ 3 en phase "off", sauf pour les formes où domine le tremblement unilatéral sévère
4. Score de l'échelle de Schwab & England $< 70\%$
5. Présence de complications provoquées par la L-Dopa : fluctuations "on-off" et dyskinésies ;
 - Durée de la période "off" ≥ 2 (2 = 26 à 50% de la journée)
 - Durée des dyskinésies ≥ 2 (2 = 26 à 50% de la journée)
 - Incapacité liée aux dyskinésies ≥ 2 (2 = incapacité modérée)

6. Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par l'un au moins des symptômes suivants
 - Tremblement permanent, de grande amplitude, interférant avec les actes moteurs,
 - Akinésie $\geq 3-4$ pour au moins un item des mouvements répétitifs de l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale)
 - Incapacité à se lever de sa chaise
 - Incapacité à se retourner dans son lit
 - Dystonie douloureuse en période "off"
7. Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas
8. Bon état général

Les critères d'exclusion (contre-indications) sont les suivants :

1. Patient présentant une réponse modérée ou mauvaise à la L-Dopa : chute ou absence d'autonomie en phase "on"
2. Schwab & England $> 70\%$ en phase "off"
3. Contre-indication d'ordre général :
 - Mauvais état général
 - Patient présentant une pathologie associée durable (angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou DoperGINE, présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson)
4. Contre-indication d'ordre psychiatrique :
 - Déficit cognitif : démence, dysfonctionnement frontal sévère
 - Troubles psychiatriques : hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère
 - Troubles de la personnalité : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés d'adaptation familiale ou sociale

L'indication est posée au terme d'un examen pluridisciplinaire, habituellement conduit à l'occasion d'une hospitalisation programmée de 48 heures à 4 jours en service de neurologie. Sont réalisés:

- Un test à la L-Dopa, pour mesurer précisément la réactivité du patient à ce médicament (score UPDRS III en "off" et en "on", tests chronométrés (marche, tapping))
- Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des anomalies contre-indiquant l'intervention
- Une évaluation neuro-psychologique (pour éliminer une démence débutante)
- Un examen clinique général

□ **Tremblements invalidants sévères**

Patients atteints de tremblements invalidants sévères, pour lesquels les traitements médicamenteux ne sont plus efficaces, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel, répondant aux critères de sélection suivants :

1. Tremblement invalidant sévère depuis plus d'un an, interférant avec les actes essentiels de la vie courante ;
2. Patient ayant bénéficié de tous les recours thérapeutiques disponibles : propranolol, anti-convulsivants, benzodiazépines ;
3. Score ETRS (Essential Tremor Rating Scale) > 25 .

Critères d'exclusion (ou contre indications) :

1. Mauvais état général ;
2. Patient présentant une pathologie associée durable (angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou DoperGINE, antécédents de neuro-chirurgie lésionnelle ;
3. Troubles psychiatriques (démences, troubles de la personnalité, troubles cognitifs..).

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

❑ **Maladie de Parkinson**

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative du système nerveux central caractérisée par une atteinte progressive des neurones dopaminergiques nigro-striés. Elle associe tremblements au repos, rigidité, akinésie ou bradykinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs s'associent, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloureuses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse et évolue sur un mode lentement progressif.

❑ **Tremblements invalidants sévères**

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

La maladie de Parkinson et les tremblements invalidants sévères se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. La maladie de Parkinson peut engager le pronostic vital.

2 Rapport performances/risques

Le dossier argumente le rapport performance/risque à l'aide d'une série d'études cliniques, pour la plupart effectuées avec le stimulateur Itrel II (indiqué dans les douleurs chroniques et dont sont dérivés les stimulateurs Kinetra et Soletra). Les données citées ci-dessous sont sélectionnées sur les critères suivants :

- données de consensus ou recommandations indépendantes
- études ayant la meilleure qualité méthodologique, la meilleure durée de suivi ou portant sur des indications particulières

- Rapport d'étape « ÉVALUATION DE LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE DANS LA MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE » - ANAES, 2002 :

« - 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.

- 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 globus pallidus interne et du noyau sub-thalamique. 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 globus pallidus interne et du noyau sub-thalamique. La stimulation du noyau ventral intermédiaire du thalamus n'agit que sur les tremblements. La persistance des effets à long terme et le choix de la cible (globus pallidus interne, noyau sub-thalamique) 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 noyau sub-thalamique 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. »

- Etude Schuurman¹ (dispositif utilisé : Itrel II, précurseur du Soletra)

Objectif : comparer les effets de la thalamotomie et de la stimulation intracérébrale profonde dans les tremblements pharmacorésistants

Méthodologie : étude comparative randomisée avec calcul préalable du nombre de patients (n=70)

Critères d'inclusion : tremblement sévère unilatéral ou bilatéral des bras, dans la maladie de Parkinson (n=45), le tremblement essentiel (n=13), la sclérose multiple (n=10)

Nombre de sujets inclus : randomisés : 70, traités et analysés en intention de traiter : 68

Durée de suivi : prévu : 2 ans avec suivi tous les 3 mois ; réalisé : 6 mois

Critère de jugement principal : modification du score « *Frenchay Activities Index* », portant sur 15 activités de la vie quotidienne

Critères de jugement secondaire : tremblements du bras, effets indésirables, avis du patient et résultat chirurgical

Résultats :

Suivi : 2 patients traités par stimulation sont décédés (1 suite à une hémorragie cérébrale, analysé à 6 mois par attribution du plus mauvais score enregistré, 1 par infarctus du myocarde, analysé à 6 mois selon les résultats d'évaluation à 3 mois)

Critère principal (analysé à 6 mois) :

- Score Frenchay Activities - initial

	Groupe thalamotomie (n=34)	Groupe stimulation (n=34)
Score à T ₀ (0 à 60)	32,0 +/- 8,2	31,4 +/- 10,5

- Modification du Score Frenchay Activities Index entre 0 et 6 mois (Δ positif pour amélioration)

	Groupe thalamotomie (n=34)	Groupe stimulation (n=34)	Différence inter-groupe (IC 95%)
Analyse monovariée	0,5 +/- 4,4	4,9 +/- 5,5	4,4 (2,0 à 6,9)
Analyse multivariée	0,2 +/- 5,4	5,3 +/- 5,4	5,1 (2,3 à 7,9)

Critères secondaires :

• Tremblements

Absence de différence significative entre les deux groupes à 6 mois.

• Effets indésirables

A 6 mois, 16 patients du groupe thalamotomie et 6 du groupe stimulation (incluant 2 décès) ont des effets secondaires (p=0,024).

• Avis des patients sur leur état

	Groupe thalamotomie (n=34)	Groupe stimulation (n=33)
Amélioration	8	18
Sans changement	22	13
Détérioration	4	2

Les différences sont significatives entre les deux groupes (p=0,01)

¹ Schuurman P.R. et al, N Engl J Med. 2000, 342 (7), p. 461-468

Commentaires du rapport ANAES concernant l'étude Schuurman :

« Les groupes de traitement n'étaient pas comparables à l'inclusion. [...] A 6 mois le critère principal d'activités dans la vie quotidienne était significativement plus amélioré dans le groupe de stimulation d'une différence de 4,4 points [...], 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 les données descriptives sans analyse statistique. Les auteurs signalaient également que des tremblements complètement disparus en post opératoire immédiat étaient réapparus à un suivi de 6 mois. Cette perte d'efficacité n'était pas commentée [...]. Les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe thalamotomie [...]. Les auteurs ne les décrivaient et discutaient pas. »

- Etude "Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group" (DBS-PD-SG) ²

(dispositif utilisé : Itrel II, précurseur du Soletra)

Objectif : étude comparant la stimulation bilatérale du noyau subtalamique (NST) et du globus pallidus interne (GPI)

Méthodologie : cohorte prospective multicentrique avec évaluation des effets immédiats de la stimulation en double aveugle après randomisation et cross-over entre position stimulation et arrêt de la stimulation

Critères d'inclusion : présence d'au moins 2 signes de la maladie de Parkinson (parmi : tremblements, rigidité et bradykinésie), avec une bonne réponse à la lévodopa, un score minimal de 30 points sur l'échelle de l'« Unified Parkinson's Disease Rating Scale » (UPDRS) après 12 heures sans traitement, complications moteur non contrôlées par le traitement pharmacologique optimisé

Nombre de sujets inclus : 143 patients inclus, 134 implantés bilatéralement (NST 96, GPI 38)

Durée de suivi : 6 mois

Critère de jugement principal : différence de scores moteurs UPDRS avec ou sans stimulation

Critères de jugement secondaire : effets par rapport à T₀, durée quotidienne de l'absence dyskinésie, autres évaluations de l'échelle UPDRS, doses des traitements pharmacologiques en équivalent lévodopa.

Résultats :

Suivi : 126 patients analysés en double aveugle pour le critère principal (2 refus, 3 retraits de consentement éclairé, 2 électrodes infectées, 1 retrait de l'étude)

Critère principal : Score de signes moteur (valeurs possibles : 0 à 108)

Groupe	NST (n=91)		GPI (n=35)	
Ordre de la séquence évaluée	1 = Off 2 = On (n = 51)	1 = On 2 = Off (n = 40)	1 = Off 2 = On (n = 11)	1 = On 2 = Off (n = 24)
Période 1	50 +/- 17	31 +/- 17	44 +/- 16	34 +/- 16
Période 2	27 +/- 14	52 +/- 17	28 +/- 13	48 +/- 17

Les différences entre périodes on et off sont significatives ($p < 0,001$)

² Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. N Engl J Med. 2001, 345 (13) p. 956-963

Critères secondaires :

- Score de signes moteur évalué en ouvert (valeurs possible : 0 à 108)

Groupe	NST			GPi		
Stimulation	Non	Oui	p	Non	Oui	p
Pré-implantation (T ₀) sans dopaminergique	54,0 +/- 15,1 (n=96)	-	-	50,8 +/- 11,6 (n=38)	-	-
Pré-implantation (T ₀) avec dopaminergique	23,6 +/- 10,2 (n=96)	-	-	24,1 +/- 14,6 (n=96)	-	-
1 mois sans dopaminergique	52,4 +/- 17,1 (n=92)	29,6 +/- 15,5 (n=92)	< 0,001	46,9 +/- 15,5 (n=38)	30,8 +/- 13,8 (n=38)	< 0,001
1 mois avec dopaminergique	29,9 +/- 16,6 (n=92)	18,4 +/- 11,9 (n=92)	< 0,001	19,3 +/- 9,8 (n=38)	16,2 +/- 10,4 (n=38)	< 0,003
3 mois sans dopaminergique	53,0 +/- 16,9 (n=94)	28,4 +/- 13,2 (n=94)	< 0,001	46,1 +/- 14,4 (n=36)	31,5 +/- 13,0 (n=36)	< 0,001
3 mois avec dopaminergique	31,6 +/- 17,9 (n=94)	19,1 +/- 11,6 (n=94)	< 0,001	20,5 +/- 11,6 (n=36)	16,3 +/- 9,7 (n=36)	< 0,003
6 mois sans dopaminergique	53,1 +/- 17,1 (n=91)	25,7 +/- 14,1 (n=91)	< 0,001	49,7 +/- 14,0 (n=36)	33,9 +/- 12,3 (n=36)	< 0,001
6 mois avec dopaminergique	31,2 +/- 18,8 (n=91)	17,8 +/- 12,1 (n=91)	< 0,001	19,4 +/- 10,0 (n=36)	16,5 +/- 9,5 (n=36)	< 0,003

- Temps journalier avec bonne mobilité et absence de dyskinésie (journal patient)

Groupe	NST	GPi
T ₀	27 %	28 %
6 mois	74 %	64 %

Les différences sont significatives ($p < 0,001$).

- Dose quotidienne de dopaminergique (en équivalent-lévodopa)

Groupe	NST	GPi
T ₀	1218,8 +/- 575 mg	1090,9 +/- 543 mg
6 mois	764,0 +/- 507 mg	1120 +/- 537 mg

La différence est significative dans le groupe NST ($p < 0,001$).

- Principales complications :
 - 7 hémorragies intracrâniennes (sur un total de 277 procédures chirurgicales)
 - 4 infections dont 2 nécessitant l'ablation des électrodes
 - 4 cas de troubles neurologiques persistants

- Etude Krack³ (dispositif utilisé : Itrel II, précurseur du Solettra)

Objectif : suivi à 5 ans de patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques

Méthodologie : série de cas monocentrique

Critères d'inclusion : maladie de Parkinson diagnostiquée cliniquement avec complications de type moteur lévodopa-dépendantes sévères malgré un traitement pharmacologique optimisé, âge < 70 ans, absence de contre-indication

Nombre de sujets inclus : 49

Durée de suivi : 42 patients à 5 ans

Critères de jugement principaux : score d'activités quotidiennes (partie II) et score de signes moteur à l'examen clinique (partie III) de l'« Unified Parkinson's Disease Rating Scale » (UPDRS)

Critères de jugement secondaire : sous-score de la partie III et scores de la partie IV de l'UPDRS, scores de Schwab et England, tests neuropsychologiques, dose du traitement dopaminergique

³ Krack P. et al, N Engl J Med, 2003, 349 (20), p.1925-1934

Résultats

Suivi : 42 des 49 patients ont été évalués à 5 ans. Pour les 7 non évalués on compte 3 décès et 4 perdus de vue (2 ayant déménagé et 2 pour raisons personnelles).

Critères principaux :

- Score total de signes moteur (sans traitement médicamenteux depuis 8 à 12 heures)

T ₀ (n=49) pré-implantation	1 an (n=43)	3 ans (n=42)	5 ans (n=42)	p (5 ans / T ₀ et 5 ans / 1 an)
55,7 +/- 11,9	19 +/- 11,1	22,8 +/- 11,6	25,8 +/- 12,3	< 0.001

- Score total de signes moteur (après administration de lévodopa)

T ₀ (n=49) pré-implantation	1 an (n=43)	3 ans (n=42)	5 ans (n=42)	p (5 ans / T ₀ et 5 ans / 1 an)
14,3 +/- 7,0	11,4 +/- 8,9	15,3 +/- 9,5	21,1 +/- 12,2	0,003 et < 0.001

- Score total d'activité quotidienne (sans traitement médicamenteux depuis 8 à 12 heures)

T ₀ (n=49) pré-implantation	1 an (n=43)	3 ans (n=42)	5 ans (n=42)	p (5 ans / T ₀ et 5 ans / 1 an)
30,4 +/- 6,6	10,3 +/- 6,9	14,8 +/- 6,0	15,6 +/- 8,5	< 0.001

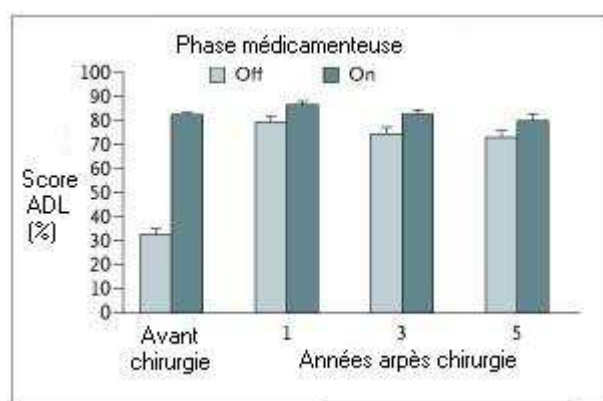
- Score total d'activité quotidienne (après administration de lévodopa)

T ₀ (n=49) pré-implantation	1 an (n=43)	3 ans (n=42)	5 ans (n=42)	p (5 ans / T ₀ et 5 ans / 1 an)
7,3 +/- 4,2	7,4 +/- 4,8	10,7 +/- 6,4	14,0 +/- 7,0	< 0.001

Critères secondaires :

- Scores d'activité quotidienne de Schwab et England

Les scores enregistrés en phase médicamenteuse « off » sont significativement améliorés ($p < 0,001$), versus T₀, (à 1 an, 3 ans et 5 ans).



- Dose du traitement dopaminergique (exprimé en dose équivalente de lévodopa)

T ₀ (n=49)	1 an (n=43)	3 ans (n=42)	5 ans (n=42)	p (analyse variance)
1409 +/- 605 mg	584 +/- 366 mg	526 +/- 328 mg	518 +/- 333 mg	< 0.001

A 5 ans, 11 patients ne prennent plus de lévodopa et 3 ne prennent plus de médicament dopaminergique.

- Principales complications :

- 3 décès (1 consécutif à une hémorragie intracérébrale, 1 infarctus du myocarde, 1 suicide avec tendances suicidaires préexistantes)
- 2 hémorragies cérébrales
- 3 cas de démence
- 3 tentatives de suicide
- 12 cas de délire post-opératoire transitoire les jours suivant la chirurgie
- 7 cas d'épisodes dépressifs transitoires
- 7 cas d'apathie transitoire ou permanente
- 41 cas de gain de poids permanent
- 8 cas d'apraxie persistante de l'ouverture des yeux, liée à la stimulation
- 1 infection nécessitant le retrait temporaire de l'extension sous-cutanée

- Etude Sydow⁴ (dispositif utilisé : Itrel II, précurseur du Soletra)

Objectif : étude des effets à long terme de la stimulation unilatérale ou bilatérale dans le tremblement essentiel

Méthodologie : série de cas multicentrique

Critères d'inclusion : diagnostic de tremblement essentiel, tremblements présents pendant la majeure partie de la journée, contrôle médicamenteux inadéquat aux doses thérapeutiques maximales tolérées (primidone, propranolol et/ou benzodiazépine)

Nombre de sujets inclus : 37

Durée de suivi : 19 patients à 6 ans

Critères de jugement principal : score de tremblement essentiel selon l'« Essential Tremor Rating Scale » (ETRS)

Critères de jugement secondaire : effets des tremblements sur les activités manuelles (score total d'un test d'écriture d'une phrase standard, un test de dessin, un test de manipulation d'un verre d'eau) ; évaluation de l'effet des tremblements sur les activités quotidiennes (issu d'ETRS).

Résultats :

Suivi : seuls 19 des 37 patients ont été évalués à 6 ans. Pour les 18 restants : 3 décès pendant le suivi (dont 1 par cause indéterminée et 2 pour causes non attribués à l'intervention), 2 décès avant le début de l'étude, 3 exclus pour violation de protocole, 1 exclu pour raisons administratives liées au centre, 4 non évalués pour pathologies concomitantes, 1 perdu de vue, 1 ne pouvant être évalué suite à un déménagement, 1 refus d'être évalué avec arrêt de la stimulation, 1 ayant arrêté la stimulation à cause d'effets secondaires, 1 n'ayant pas fait remplacer le stimulateur à l'épuisement de la batterie.

Critère principal :

Score des tremblements (score total ETRS)

T ₀ (n=19)	1 an (n=18) sans stimulation	1 an (n=19) avec stimulation	6 ans (n=19) sans stimulation	6 ans (n=19) avec stimulation
17,6 +/- 7,5	15,1 +/- 6,6	8,2 +/- 5,4	19,4 +/- 9,2	10,4 +/- 5,4

La différence est significative ($p < 0,001$) pour les phases avec stimulation (1 an et 6 ans) comparées à T₀ ou aux phases sans stimulation.

Critères secondaires :

• Score des activités manuelles (score total)

T ₀ (n=19)	1 an (n=19) sans stimulation	1 an (n=19) avec stimulation	6 ans (n=17) sans stimulation	6 ans (n=17) avec stimulation
26,1 +/- 6,4	24,0 +/- 6,9	14,2 +/- 5,6	25,6 +/- 7,7	16,4 +/- 6,4

La différence est significative ($p < 0,001$) pour les phases avec stimulation (1 an et 6 ans) comparées à T₀ (amélioration de 41% et 36% respectivement) ou aux phases de « stimulation off ».

• Effet des tremblements sur les activités quotidiennes (score total)

T ₀ (n=17)	1 an (n=14) stimulation off	1 an (n=15) stimulation on	6 ans (n=16) stimulation off	6 ans (n=18) stimulation on
13,7 +/- 3,7	13,6 +/- 7,9	2,4 +/- 2,7	17,4 +/- 6,8	8,4 +/- 6,0

La différence est significative ($p < 0,001$) pour les phases « stimulation on » (1 an et 6 ans) comparées à T₀ (amélioration de 82% et 51% respectivement) ou aux phases sans stimulation.

Principales complications :

Des complications et effets secondaires ont été constatés chez 16 des 19 patients suivis 6 ans. Au total 40 complications ont été rapportées, dont 31 ont été résolues. Les 9 complications non résolues à 6 ans regroupent 3 cas de paresthésie, 3 cas de dysarthrie/hypophonie, 2 cas de céphalées, 1 cas de dystonie.

⁴ Sydow O. et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003, 74 (10) p.1362-1363.

- Etude Renchrona⁵ (dispositif utilisé : Itrel II, précurseur du Soletra)

Objectif : étude d'efficacité à 2 ans et à 6-7 ans de stimulation intracérébrale profonde

Méthodologie : série de cas multicentrique, évaluation en aveugle des scores

Critères d'inclusion : tremblements survenant pendant les heures d'éveil en dépit d'un traitement pharmacologique optimisé depuis au moins 3 mois

Nombre de sujets inclus : 39 (diagnostic : 20 maladie de Parkinson, 19 tremblement essentiel)

Durée de suivi : 34 patients à 2 ans, 25 patients à 6-7 ans

Critères de jugement principal : non précisé

Résultats :

Suivi : 14 patients exclus de l'étude (2 décès, 2 refus, 1 perdu de vue à 2 ans ; 5 décès, 1 refus, 2 perdus de vue et 1 stimulateur non remplacé entre le suivi à 2 et 6-7 ans)

Tremblement :

- Parkinson

Diminution significative ($p < 0,025$) à 2 et 6-7 ans des tremblements en position stimulation, par rapport à T_0 , évalués par le score UPDRS.

- Tremblement essentiel

Diminution significative ($p < 0,025$) à 2 et 6-7 ans des tremblements en position stimulation, par rapport à la position off et par rapport à T_0 , évalués selon le score ETRS.

Progression de la maladie :

- Parkinson

Progression significative ($p < 0,025$) du score moteur UPDRS III (28 [18-40] à 43 [29-53], sur un total de 108) en conditions off à 6-7 ans. Détérioration de la stabilité posturale et de l'expression orale, non corrigée par la stimulation. Augmentation des doses d'antiparkinsoniens pendant le suivi (augmentation moyenne de 490 +/- 360 mg).

- Tremblement essentiel

Absence de progression mesurable de la maladie par le score ETRS dans les phases off de stimulation.

Principales complications :

- aucun des 7 décès n'est attribué à la technique opératoire
- 1 cas de paresthésies du côté controlatéral à l'hémisphère stimulé
- 1 récurrence de tremblements liés au déchargement de la pile
- 1 guide d'électrode cassé
- 7 remplacements préventifs de stimulateurs entre 2 et 6-7 ans pour épuisement de la batterie

- Etude Herzog⁶ (dispositifs utilisés : Itrel II, précurseur du Soletra /n=11/ et Kinetra modèle 7424 ou 7428 /n=37/)

Objectif : suivi de patients implantés bilatéralement

Méthodologie : série de cas consécutifs

Critères d'inclusion : maladie de Parkinson idiopathique, répondant à la lévodopa d'après les critères de l'« *UK Parkinson's Disease Society brain-bank clinical criteria* »

Nombre de sujets inclus : 48

Durée de suivi : 20 patients à 24 mois

Critères de jugement principal : non précisé

⁵ Renchrona S. et al, Mov Disord. 2003 18 (2), p.163-170

⁶ Herzog J. et al, Mov Disord. 2003, 18 (11), p. 1332-1337

Résultats :

Suivi : pas de précisions sur d'éventuels patients sortis de l'étude

- Score total UPDRS / patients suivis 6 mois (n=48)

	Pré-implantation (T ₀)	6 mois, avec stimulation	<i>p</i>
sans dopaminergique	44,2 +/- 13,9	21,7 +/- 11,5	< 0,001
avec dopaminergique	18,7 +/- 9,7	14,7 +/- 8,7	<i>non précisé</i>
<i>p</i>		< 0,001	

- Score total UPDRS / patients suivis 24 mois (n=20)

	Pré-implantation (T ₀)	24 mois, avec stimulation	<i>p</i>
sans dopaminergique	44,9 +/- 15,1	19,2 +/- 8,9	< 0,001
avec dopaminergique	19,3 +/- 13,5	12,4 +/- 6,5	<i>non précisé</i>
<i>p</i>		< 0,05	

Principales complications :

- 1 décès lié à une pathologie cardiovasculaire
- 1 hématome sous dural nécessitant une intervention chirurgicale
- 1 hémorragie intracérébrale mineure sur le trajet de l'électrode
- 2 déplacements du stimulateur
- 16 cas de symptômes psychiatriques transitoires
- 2 cas de dysarthrie persistante
- 3 cas d'apraxie persistante de l'ouverture des yeux

L'extrapolation des résultats du générateur Itrel II à ceux du Système ACTIVA n'a pas été remis en cause par la Commission compte tenu de la similarité des paramètres techniques.

Au total, le rapport performances / risques du Système ACTIVA est favorable pour son utilisation. Néanmoins, dans le cadre de l'évaluation de ce dispositif en vue de son remboursement, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations conditionne son service rendu à des indications précises et des conditions de prescription et d'utilisation.

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

❑ **Maladie de Parkinson**

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

❑ **Tremblements invalidants sévères**

L'indication de stimulation cérébrale profonde avec comme cible le noyau ventral intermédiaire du thalamus est notamment celle des patients atteints de tremblement essentiel sévère, invalidés dans tous les gestes de la vie quotidienne. La durée d'évolution au moment de l'indication de chirurgie est variable d'un patient à l'autre, souvent supérieure à 10 ans. A ce stade de handicap et après échec des traitements médicamenteux, il n'y a pas d'alternative thérapeutique au traitement chirurgical.

La stimulation cérébrale profonde est plus généralement une alternative dans certains tremblements invalidants sévères d'étiologies variées (notamment trauma crânien, intoxication mercurielle, certains cas de sclérose en plaques).

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

En dernière intention, dans les indications retenues, il n'existe pas d'alternative à l'utilisation du système ACTIVA.

4 Intérêt pour la santé publique

La prise en charge des formes invalidantes de la maladie de Parkinson et du tremblement sévère présentent un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité et du coût de ces pathologies.

Le système ACTIVA présente un intérêt en terme de santé publique compte tenu de la gravité des pathologies à laquelle il est destiné et de l'impact de ces pathologies et de leurs complications sur les dépenses de santé.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par le système ACTIVA est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

III – Éléments conditionnant le service rendu

■ Indications

□ Maladie de Parkinson

- Patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique qui répondent aux critères de sélection suivants :

1. Age inférieur à 70 ans
2. Maladie dopa-dépendante : réponse bonne ou excellente à la L-Dopa (en phase "on", le patient est autonome pour tous les gestes de la vie courante)
3. Stade de Hoehn & Yahr supérieur ou égal à 4 en phase "off", sauf pour les formes où domine le tremblement unilatéral sévère
4. Score de l'échelle de Schwab & England < 70%
5. Présence de complications provoquées par la L-Dopa : fluctuations "on-off" et dyskinésies ;
 - Durée de la période "off" supérieur ou égale 2 (2 = 26 à 50% de la journée)
 - Durée des dyskinésies supérieur ou égale 2 (2 = 26 à 50% de la journée)
 - Incapacité liée aux dyskinésies supérieur ou égale 2 (2 = incapacité modérée)
6. Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par l'un au moins des symptômes suivants
 - Tremblement permanent, de grande amplitude, interférant avec les actes moteurs,
 - Akinésie supérieur ou égale 3-4 pour au moins un item des mouvements répétitifs de l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale)
 - Incapacité à se lever de sa chaise
 - Incapacité à se retourner dans son lit
 - Dystonie douloureuse en période "off"
7. Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas
8. Bon état général

Critères d'exclusion (ou contre indications) :

1. Patient présentant une réponse modérée ou mauvaise à la L-Dopa : chute ou absence d'autonomie en phase "on"
2. Schwab & England > 70% en phase "off"
3. Contre-indication d'ordre général :
 - Mauvais état général
 - Patient ayant une pathologie associée durable (angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou Doperpine, présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson)
4. Contre-indication d'ordre psychiatrique :
 - Déficit cognitif : démence, dysfonctionnement frontal sévère
 - Troubles psychiatriques : hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère
 - Troubles de la personnalité : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés d'adaptation familiale ou sociale

□ Tremblements invalidants sévères

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

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

2. Patient ayant bénéficié de tous les recours thérapeutiques disponibles : propranolol, anti-convulsivants, benzodiazépines ;
3. Score ETRS (Essential Tremor Rating Scale) > 25.

Critères d'exclusion (ou contre indications) :

1. Mauvais état général ;
2. Patient ayant une pathologie associée durable (angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou Doperpine, antécédents de neuro-chirurgie lésionnelle ;
3. Troubles psychiatriques (démences, troubles de la personnalité, troubles cognitifs..).

■ Modalités de prescription et d'utilisation

□ Maladie de Parkinson et tremblements invalidants sévères

L'implantation exige une équipe multidisciplinaire et un plateau technique spécialisé.

L'équipe associe un anesthésiste, un neurologue, un neurochirurgien, un neuroradiologue un neurophysiologiste et un neuro-psychologue, sous la responsabilité d'un coordinateur référent.

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

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

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

Le neurologue a un intérêt marqué (plus de 50 % de son activité) pour les mouvements anormaux. Il doit avoir préalablement participé à 10 interventions et pratiqué 20 réglages de stimulation dans une structure pratiquant ce type d'intervention.

Le neurochirurgien doit avoir une formation de stéréotaxie et avoir été formé par compagnonnage à la chirurgie des mouvements anormaux pendant au moins 1 an et participation à 10 interventions dans un service de neurochirurgie stéréotaxique.

Le neuroradiologue doit être formé à la stéréotaxie par compagnonnage, en particulier à l'IRM stéréotaxique (référentiel, calcul de trajectoire, etc...) par une formation d'une semaine à temps plein. Un manipulateur en radiologie doit être spécialement formé pour assurer la responsabilité du matériel de radiologie stéréotaxique.

Le neurophysiologiste, déjà formé à l'électrophysiologie, doit avoir participé à cinq procédures avec un neurophysiologiste entraîné.

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

Le centre de stimulation cérébrale profonde doit posséder :

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

La plate-forme technique nécessaire à l'intervention regroupe

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

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

Le système ACTIVA doit être implanté par un praticien ayant bénéficié d'une formation à la technique, dans des centres satisfaisant à l'ensemble des critères sus-décrits, sous-réserve qu'une liste de ces derniers soit définie à priori.

■ **Spécifications techniques minimales**

Sans objet.

IV – Amélioration du service rendu

En l'absence d'alternative validée dans les indications concernées, et compte tenu de la place dans la stratégie thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu :

- ***majeure (I) dans la Maladie de Parkinson chez les patients dont la qualité de vie est altérée par un mauvais contrôle de la maladie par le traitement médicamenteux (cf indications)***
- ***importante (II) dans les tremblements invalidants sévères***

V – Conditions du renouvellement

❑ **Maladie de Parkinson**

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

❑ **Tremblements invalidants sévères**

Compte tenu du faible niveau de preuve dont bénéficie l'évaluation de l'efficacité et la tolérance de la stimulation cérébrale profonde, notamment dans l'indication des tremblements invalidants sévères, le renouvellement d'inscription dans cette indication sera subordonné à la présentation d'une étude de suivi à long terme avec résultats intermédiaires à 3 ans. Les perdus de vue ne doivent pas représenter plus de 20 % des patients à 3 ans.

VI – Population cible

❑ **Maladie de Parkinson**

Dans la Maladie de Parkinson, de nombreuses études de la prévalence ont été publiées, sans pour autant permettre d'isoler la population correspondant aux critères de sélection de la stimulation cérébrale profonde. Dans le cadre d'une étude présentée par la Direction de l'Hospitalisation et des soins, le CEDIT a mis en place l'enquête RESPAR, réalisée auprès des patients parkinsoniens de la région Nord-Pas-de-Calais, pour évaluer la population concernée. Le CEDIT a publié en 2002 l'estimation suivante de la population cible dans la maladie de Parkinson :

« La simulation de l'activité 2002 en année pleine (les données de la dernière enquête d'activité concernaient le 1er semestre 2002) correspondrait à environ 350 patients opérés. La liste d'attente en France, au 30 juin 2000 comptabilisait 757 patients contre 640 au 30 juin 2002. Une étude épidémiologique a été conduite dans la région Nord-Pas-de-Calais pour estimer le nombre de patients parkinsoniens relevant de la SCP.

L'extrapolation à la France des résultats régionaux, a été réalisée par l'équipe INSERM 360 (directeur : Annick Alperovitch).

Les conclusions sont les suivantes : le nombre annuel d'indications de SCP (nouveaux cas) serait en France de l'ordre de 150 (hypothèse moyenne), comprise entre 104 cas (hypothèse basse) et 192 cas (hypothèse haute). L'accès à la stimulation cérébrale profonde ayant été jusqu'à présent limité, le nombre de patients en attente est estimé à environ 2300.»

La population cible dans l'indication retenue dans la maladie de Parkinson peut être estimée à environ 150 patients incidents par an en France et de l'ordre de 2300 patients prévalents pouvant être considérés à ce jour en attente d'implantation.

❑ **Tremblements invalidants sévères**

Il n'existe pas de travail comparable dans l'indication du tremblement invalidant sévère. En dehors de données faisant état d'une prévalence de l'ordre de 4% du tremblement essentiel (quelque soit la gravité) dans une population caucasienne⁷, aucune donnée précise n'est disponible. Le demandeur estime le nombre de patients incidents à environ 100 par an et les patients prévalents à environ 400. Ces chiffres sont plausibles au vu de la pratique des experts sollicités.

La population cible dans l'indication retenue dans les tremblements invalidants sévères peut être estimée à environ 100 patients incidents par an en France et de l'ordre de 400 patients prévalents pouvant être considérés à ce jour en attente d'implantation.

⁷ Dogu O et al., Neurology. 2003; 61(12): p.1804-1806

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM : **Système Activa pour stimulation cérébrale profonde bilatérale (stimulateur Kinetra) ou unilatérale (stimulateur Soletra)**

SR : **Suffisant**

- Patients atteints de la **maladie de Parkinson** idiopathique qui répondent aux critères de sélection suivants :
1. Age inférieur à 70 ans
 2. Maladie dopa-dépendante : réponse bonne ou excellente à la L-Dopa (en phase "on", le patient est autonome pour tous les gestes de la vie courante)
 3. Stade de Hoehn & Yahr supérieur ou égal à 4 en phase "off", sauf pour les formes où domine le tremblement unilatéral sévère
 4. Score de l'échelle de Schwab & England < 70%
 5. Présence de complications provoquées par la L-Dopa : fluctuations "on-off" et dyskinésies ;
 - Durée de la période "off" supérieur ou égale 2 (2 = 26 à 50% de la journée)
 - Durée des dyskinésies supérieur ou égale 2 (2 = 26 à 50% de la journée)
 - Incapacité liée aux dyskinésies supérieur ou égale 2 (2 = incapacité modérée)
 6. Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par l'un au moins des symptômes suivants
 - Tremblement permanent, de grande amplitude, interférant avec les actes moteurs,
 - Akinésie supérieur ou égale 3-4 pour au moins un item des mouvements répétitifs de l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale)
 - Incapacité à se lever de sa chaise
 - Incapacité à se retourner dans son lit
 - Dystonie douloureuse en période "off"
 7. Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas
 8. Bon état général

Critères d'exclusion (ou contre indications) :

1. Patient présentant une réponse modérée ou mauvaise à la L-Dopa : chute ou absence d'autonomie en phase "on"
2. Schwab & England > 70% en phase "off"
3. Contre-indication d'ordre général :
 - Mauvais état général
 - Patient ayant une pathologie associée durable (angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou DoperGINE, présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson)
4. Contre-indication d'ordre psychiatrique :
 - Déficit cognitif : démence, dysfonctionnement frontal sévère
 - Troubles psychiatriques : hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère
 - Troubles de la personnalité : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés d'adaptation familiale ou sociale

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

1. Tremblement invalidant sévère depuis plus d'un an, interférant avec les actes essentiels de la vie courante
2. Patient ayant bénéficié de tous les recours thérapeutiques disponibles : propranolol, anti-convulsivants, benzodiazépines
3. Score ETRS (Essential Tremor Rating Scale) > 25

Critères d'exclusion (ou contre indications) :

1. Mauvais état général
2. Patient ayant une pathologie associée durable (angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou DoperGINE, antécédents de neuro-chirurgie lésionnelle
3. Troubles psychiatriques (démences, troubles de la personnalité, troubles cognitifs..)

La technique d'implantation exige une équipe multidisciplinaire et un plateau technique spécialisé.

L'équipe associe un anesthésiste, un neurologue, un neurochirurgien, un neuroradiologue un neurophysiologiste et un neuro-psychologue, sous la responsabilité d'un coordinateur référent.

	L'indication est posée au terme d'un examen pluridisciplinaire, conduit à l'occasion d'une hospitalisation programmée en service de neurologie. Sont réalisés: • Un test aigu à la L-Dopa, pour valider et mesurer précisément la réactivité du patient à ce médicament (score UPDRS III en "off" et en "on", tests chronométrés ...) pour la maladie de Parkinson • Ou une évaluation du tremblement (clinique et/ou vidéo ou analyse du mouvement) • Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des anomalies contre indiquant l'intervention • Une évaluation neuro-psychologique (pour éliminer une démence débutante) • Un examen clinique général • Une évaluation psychiatrique le cas échéant L'équipe proposant l'intervention au patient lui doit une information complète et doit être en mesure d'assurer son suivi pendant plus de 5 ans. Le neurologue a un intérêt marqué (plus de 50 % de son activité) pour les mouvements anormaux. Il doit avoir préalablement participé à 10 interventions et pratiqué 20 réglages de stimulation dans une structure pratiquant ce type d'intervention. Le neurochirurgien doit avoir une formation de stéréotaxie et avoir été formé par compagnonnage à la chirurgie des mouvements anormaux pendant au moins 1 an et participation à 10 interventions dans un service de neurochirurgie stéréotaxique. Le neuroradiologue doit être formé à la stéréotaxie par compagnonnage, en particulier à l'IRM stéréotaxique (référentiel, calcul de trajectoire, etc...) par une formation d'une semaine à temps plein. Un manipulateur en radiologie doit être spécialement formé pour assurer la responsabilité du matériel de radiologie stéréotaxique. Le neurophysiologiste, déjà formé à l'électrophysiologie, doit avoir participé à cinq procédures avec un neurophysiologiste entraîné. L'équipe pluridisciplinaire doit assurer un minimum de prise en charge de 20 patients par an. Le centre de stimulation cérébrale profonde doit posséder : - un service d'hospitalisation intégrant une unité de pathologie du mouvement - un service de neurochirurgie - un service d'imagerie intégrant la neuroradiologie stéréotaxique - un service d'explorations fonctionnelles neurophysiologiques La plate-forme technique nécessaire à l'intervention regroupe - un équipement de neurophysiologie pour la stimulation et/ou l'enregistrement per opératoire - un système d'imagerie avec une IRM de plus de 1 Tesla - un cadre de stéréotaxie en salle d'opération La téléradiologie peut être utile en cas d'imagerie supplémentaire par ventriculographie et peut donc faire partie de la plate-forme technique. Le système ACTIVA doit être implanté par un praticien ayant bénéficié d'une formation à la technique, dans des centres satisfaisant à l'ensemble des critères sus-décrits, sous-réserve qu'une liste de ces derniers soit définie à priori.
Conditions de prescription et d'utilisation conditionnant le SR :	Spécifications techniques conditionnant le SR : -
ASR :	I – Amélioration majeure dans l'indication relative à la maladie de Parkinson II – Amélioration importante dans les tremblements invalidants sévères
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Maladie de Parkinson : actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations. Tremblement invalidants sévères : étude de suivi à long terme avec résultats intermédiaires à 3 ans. Les perdus de vue ne doivent pas représenter plus de 20% des patients à 3 ans.
Population cible :	Maladie de Parkinson : de l'ordre de 150 patients incidents par an et de 2300 patients prévalents Tremblement invalidants sévères : de l'ordre de 100 patients incidents par an et de 400 patients prévalents