

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

10 février 2015

CONCLUSIONS

ACTIVA, système de stimulation cérébrale profonde (SCP) comprenant :
ACTIVA SC, neurostimulateur simple canal

Demandeur : Medtronic France

Fabricant : Medtronic Inc. (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	- Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq$ 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ; - Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel ; - Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, n'ayant pas des capacités cognitives et ne bénéficiant pas d'un encadrement familial compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable, ou en primo-implantation.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du système ACTIVA - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des pathologies.
Comparateurs retenus :	Absence d'alternative à la stimulation cérébrale profonde dans les indications retenues.
Amélioration du SR :	- ASR I (majeure) dans les formes invalidantes de la maladie de Parkinson et de la dystonie primaire généralisée pharmaco-résistante. - ASR II (importante) dans les tremblements invalidants sévères
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Les indications dans la maladie de Parkinson sont étayées par 3 nouvelles études contrôlées randomisées, 1 méta-analyse et 1 consensus d'experts. Une revue systématique est fournie dans les tremblements invalidants sévères (17 études de faible niveau de preuve, 430 patients) et une série de cas prospectifs à 5 ans dans la dystonie primaire généralisée (32 patients). L'étude contrôlée randomisée EARLYSTIM a comparé, chez 251 patients atteints de maladie de Parkinson à un stade précoce (18 à 60 ans à un stade de Hoehn & Yahr < 3), la stimulation cérébrale profonde associée à un traitement médicamenteux par rapport au traitement médicamenteux utilisé seul. Le suivi était de 2 ans. Le critère principal était la qualité de vie estimée à l'aide du questionnaire PDQ-39 (score 0 à 100, croissant avec l'altération des fonctions). A l'inclusion le score dans les deux groupes est de 30,2±1,3%. Après 24 mois il est abaissé de 7,8±1,2% dans le groupe stimulation et augmenté de 0,2±1,1% dans le groupe contrôle (p=0,002). L'étude Williams et al. avait pour objectif de comparer en termes de qualité de vie les effets de la stimulation associée à un traitement médical optimisé par rapport au traitement médical utilisé seul chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Elle a inclus 366 patients dont 315 ont été suivis à 1 an. Le score global PQD-39 après 1 an de traitement est significativement meilleur dans le groupe stimulation. L'étude Weintraub et al. avait pour objectif l'évaluation de survenue d'idées suicidaires et prolonge l'étude par une phase non randomisée. Elle a inclus 255 patients suivis 6 mois et rapporte une faible incidence des idées suicidaires, sans différence significative entre le groupe stimulation (1,9%) et le groupe contrôle (0,9%).
Éléments conditionnant le SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Voir chapitre 5.2.
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la transmission des données cliniques suivantes: - suivi des patients ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer pour chaque indication les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde - données de l'étude PREDISTIM
Population cible :	<i>La population cible ne peut être estimée avec précision.</i> <i>A titre informatif, la population rejointe des stimulateurs cérébraux dans l'ensemble des indications retenues serait de l'ordre de 400 à 600 patients en primo-implantation et d'environ 700 patients nécessitant un remplacement de générateur par an.</i>

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription et de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document). La modification demandée concerne l'extension des indications dans la maladie de Parkinson.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Stimulateur simple canal ACTIVA SC : modèle 37602 (en remplacement d'un stimulateur simple canal SOLETRA) et modèle 37603 (utilisée en primo-implantation et pour son propre remplacement).

Accessoires à usage individuel du système ACTIVA :

- Electrodes : modèles 3387-28, 3387-40, 3389-28 et 3389-40 ;
- extensions : modèles 7482-25, 7482-40, 7482-66, 7482-95, 7482A-25, 7482A-40, 7482A-66, 7482A-95, 7483-51, 37086-40, 37086-60, 37086-95 ;
- adaptateurs : modèles 64001 et 64002 ;
- télécommande patient, modèle 37642.

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (Stade de Hoehn & Yahr inférieur ou égal à 3 en phase ON) malgré un traitement médicamenteux optimisé ;
- Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel ;
- Pour les patients âgés de 7 ans ou plus atteints de dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante. Les versions non rechargeables des systèmes de stimulation cérébrale profonde sont réservées aux patients âgés de 7 ans ou plus n'ayant pas des capacités cognitives et/ou ne bénéficiant pas d'un encadrement familial compatible avec la réalisation des recharges.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Absence d'alternative à la stimulation cérébrale profonde.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le système ACTIVA est inscrit au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, par arrêté du 23 décembre 2005, dans les indications relatives à la maladie de Parkinson et aux tremblements invalidants sévères (avis du 3 novembre 2004).

Par la suite la Commission a émis les avis :

- du 12 juillet 2006 et du 27 juin 2007, ajoutant de nouvelles références d'extensions ;
- du 15 avril 2008, recommandant la prise en charge d'ACTIVA dans la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante ;
- du 15 juin 2010, recommandant le renouvellement d'inscription du système ACTIVA ;

- du 7 décembre 2010, concernant le stimulateur double-canal ACTIVA PC (destiné à se substituer au stimulateur KINETRA) ;
- du 3 mai 2011, concernant le stimulateur simple canal ACTIVA SC (destiné à se substituer au stimulateur SOLETRA) ;
- du 15 novembre 2011, recommandant l'inscription du stimulateur rechargeable ACTIVA RC dans la dystonie et précisant les indications dans la dystonie des stimulateurs non rechargeables ;
- du 15 janvier 2013, ajoutant des kits d'extensions dans la gamme ACTIVA.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif Médical Implantable Actif (DMIA), notification par TÜV Product Service (123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le système ACTIVA est un système de stimulation cérébrale profonde. Le stimulateur est destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée généralement située près de la clavicule. Il est raccordé à une ou deux sondes (stimulation unilatérale ou bilatérale).

Le stimulateur ACTIVA SC est un générateur non rechargeable simple canal (stimulation unilatérale).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La stimulation cérébrale profonde consiste en la délivrance d'une stimulation électrique permanente à haute fréquence à des cibles sous-corticales, grâce à des électrodes implantées par chirurgie stéréotaxique, principalement au niveau des régions cibles suivantes du cerveau :

- le noyau subthalamique (NST) pour la maladie de Parkinson,
- le globus pallidus interne (GPi) pour la maladie de Parkinson et la dystonie,
- le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim) pour les tremblements invalidants.

La stimulation peut être bilatérale ou unilatérale. Dans la maladie de Parkinson, la stimulation du NST recherche un effet sur l'akinésie, la rigidité, le tremblement et la « dystonie du off ». La stimulation du GPi vise à atténuer notamment l'akinésie et la rigidité.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 33, 10/03/2014), les actes associés aux implants de stimulation cérébrale profonde sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome ».

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

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES PRECEDEMENT EXAMINEES

Lors des demandes soumises entre 2004 et 2009, le rapport effet thérapeutique/effets indésirables était argumenté sur la base des données suivantes, portant notamment sur des versions antérieures des stimulateurs :

- 4 essais contrôlés randomisés dans la maladie de Parkinson :
 - un essai versus thalamotomie sur 70 patients¹ (dont 45 atteints de Parkinson) suivis 6 mois (34 implantés) ;
 - un essai versus traitement médicamenteux optimisé portant sur 255 patients² suivis 6 mois (121 implantés), ayant pour critère de jugement principal la durée quotidienne de période ON sans signes de dyskinésie ;
 - un essai versus traitement médicamenteux optimisé sur 178 patients³ suivis 6 mois (78 implantés), ayant pour critère de jugement principal l'évaluation conjuguée de la qualité de vie objectivée au moyen du score PDQ-39 et de la sévérité des symptômes moteurs (score UPDRS-III) ;
 - un essai versus traitement médicamenteux optimisé sur 20 patients⁴ à un stade précoce de la maladie suivis 18 mois (10 implantés), le critère de jugement principal étant le changement global de la qualité de vie au moyen du score global PDQ-39.
- 1 étude post-inscription française (non publiée) portant sur 123 patients atteints de la maladie de Parkinson ou de tremblements sévères invalidants avec un suivi sur 3 ans.
- 2 études contrôlées^{5,6,7} et une méta-analyse⁸ de la littérature montrant l'amélioration de scores (moteur et incapacité) chez les patients en impasse thérapeutique atteints de dystonie primaire généralisée.

Ces données montraient une amélioration des symptômes dans les groupes traités par neurostimulation, notamment en termes d'activités motrice et/ou de la vie quotidienne.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les indications dans la maladie de Parkinson sont étayées par 3 nouvelles études contrôlées randomisées, 1 méta-analyse et 1 consensus d'experts.

Une revue systématique est fournie dans les tremblements invalidants sévères et une série de cas prospectifs à 5 ans dans la dystonie primaire généralisée.

L'étude contrôlée randomisée EARLYSTIM (Schüpbach et al, voir annexe)⁹ a comparé, chez des patients atteints de maladie de Parkinson à un stade précoce (18 à 60 ans à un stade de Hoehn &

¹ Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PMM et al, A Comparison of Continuous Thalamic Stimulation and Thalamotomy for Suppression of Severe Tremor N Engl J Med. 2000, 342 (7), p. 461-468

² Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral Deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease. A randomized controlled trial. JAMA. 2009; 301(1): 63-73.

³ Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2006; 355: 896-908.

⁴ Schüpbach WM, Maltete D, Houeto JL et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. Neurology. 2007; 68(4): 267-271.

⁵ Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N Engl J Med. 2005;352:459-467.

⁶ Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. Lancet Neurol. 2007; 6:223-229.

⁷ Kupsch A, Benecke R, Müller J et al, Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. N Engl J Med. 2006;355(19):1978-1990.

⁸ Holloway KL, Baron MS, Brown R et al. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. Neuromodulation 2006, 9, 253–261.

Yahr < 3), la stimulation cérébrale profonde associée à un traitement médicamenteux par rapport au traitement médicamenteux utilisé seul. Le suivi était de 2 ans. Le critère principal était la qualité de vie estimée à l'aide du questionnaire PDQ-39 (score de 0 à 100, croissant avec l'altération des fonctions), analysé en intention de traiter.

L'étude a inclus 251 patients (124 dans le groupe stimulation + traitement médicamenteux et 127 dans le groupe traitement médicamenteux seul). À l'inclusion le score dans les deux groupes est de $30,2 \pm 1,3\%$. À 2 ans il était abaissé de $7,8 \pm 1,2\%$ dans le groupe stimulation et augmenté de $0,2 \pm 1,1\%$ dans le groupe contrôle ($p=0,002$).

Parmi les critères secondaires, le score UPDRS III est mesuré à l'inclusion à $33,2 \pm 1,8$, en fin de suivi, il est réduit de $-17,5 \pm 1,0$ points, soit une amélioration de 53%. Dans le groupe des patients non stimulés la variation est de $-1,2 \pm 1,0$ (-4%). La différence intergroupe est de $-16,4 \pm 1,4$ points ($p<0,001$). Les effets indésirables liés à la procédure chirurgicale ou au système de stimulation cérébrale profonde ont concerné 17,7% des patients implantés.

L'étude contrôlée randomisée Williams et al¹⁰ (voir annexe) avait pour objectif de comparer en termes de qualité de vie les effets de la stimulation associée à un traitement médical optimisé par rapport au traitement médical utilisé seul, chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Elle a inclus 366 patients (183 dans chaque groupe) patients dont 315 ont été suivis à 1 an. Le score global PQD-39 après 1 an de traitement est significativement meilleur dans le groupe stimulation. À 1 an, la différence entre les scores fonctionnels PDQ-39 des 2 groupes est de -4,7 points (95% IC -7,6 à -1,8, $p=0,001$), en faveur des patients stimulés. Les événements indésirables graves ont concerné 36/183 (20%) patients dans le groupe stimulé.

L'étude Weintraub et al¹¹ (voir annexe) fait suite à une étude contrôlée randomisée analysée en 2010, portant sur les 255 patients suivis 6 mois lors de la phase 1 de l'étude. La nouvelle publication a pour objectif d'évaluer la survenue d'idées suicidaires durant la phase randomisée (nouvel objectif principal) et prolonge l'étude par une phase non randomisée. Elle rapporte une faible incidence des idées suicidaires, sans différence significative entre le groupe stimulation (1,9%) et le groupe contrôle (0,9%).

La méta analyse Perestelo-Pérez et al¹² a comparé l'efficacité de la SCP associée à un traitement médicamenteux à un traitement médicamenteux utilisé seul pour le contrôle des signes moteurs, l'amélioration des activités dans la vie quotidienne et la qualité de vie des patients souffrant de la maladie de Parkinson. La recherche bibliographique a été réalisée jusqu'en avril 2013 à partir des principales bases de données, incluant des études cliniques contrôlées, randomisées comparant la SCP associée un traitement médicamenteux par rapport à un traitement médicamenteux utilisé seul.

Les critères d'évaluation portaient sur les fonctions motrices évaluées par l'échelle UPDRS-III, les phases d'éveil sans dyskinésie gênante, la réduction de dose équivalent-Levodopa, les complications induites par les médicaments, les activités dans la vie quotidienne, la qualité de vie et les effets neurocognitifs et psychiatriques.

Six études cliniques contrôlées, randomisées ont été retenues, ayant inclus 1184 patients et faisant l'objet de 7 articles.

En conclusion, les auteurs de la méta-analyse considèrent que l'efficacité de la stimulation est établie en termes d'amélioration fonctionnelle, de signes moteurs et de qualité de vie. Cependant les risques de complications chirurgicales et en termes d'effets cognitifs et psychologiques doivent conduire à préférer l'implantation en centres experts (définition non précisée), après évaluation rigoureuse du statut cognitif et psychologique des patients.

⁹ Schüpbach WM, Rau J, Knudsen K et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 2013;368(7):610-622.

¹⁰ Williams A, Varma T et al, PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. 2010 ; 9(6):581-591.

¹¹ Weintraub D, Duda JE, Carlson K, et al. CSP 468 Study Group. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. 2013 84(10):1113-1118.

¹² Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, et al, J Neurol. 2014 261(11) : 2051-2060

Un consensus d'expert¹³ a été publié en 2011. Il a réuni 33 neurologues, 13 neurochirurgiens, 1 psychiatre, 2 chercheurs, 2 neuropsychologues, 1 spécialiste en rééducation. Selon les conclusions de ce panel :

- les bons candidats à la SCP sont des patients atteints de la maladie de Parkinson, avec des fluctuations motrices invalidantes et/ou des tremblements réfractaires aux traitements médicaux, mais sans trouble cognitif ou psychiatrique significatif ;
- il est recommandé que la SCP soit réalisée dans des centres disposant d'une équipe multidisciplinaire qualifiée ;
- il a été noté qu'à l'exception des tremblements, la SCP traite les symptômes répondeurs à la L-Dopa et que le bénéfice clinique de la SCP perdure pendant plusieurs années.

Une revue systématique s'est intéressée à l'efficacité et à la sécurité d'emploi de la SCP dans le traitement des tremblements essentiels¹⁴. La recherche bibliographique a été réalisée à partir des principales bases de données entre 1990 et 2007, et a permis d'identifier 430 patients inclus dans 17 études de faible niveau de preuve. Les résultats montrent une réduction des tremblements sous SCP. Les événements indésirables graves ont été considérés rares, avec notamment 3 cas d'accidents vasculaires cérébraux rapportés dans les études.

Dans la dystonie primaire généralisée, l'étude Volkemann et al¹⁵ a suivi à long terme 38 des 40 patients inclus dans l'étude Kupsh et al (examinée par la Commission en 2008¹⁶). Parmi les 38 patients inclus, 32 ont été suivis à 5 ans. La SCP était considérée comme efficace chez 26 d'entre eux (81%) à 5 ans contre 83% à 6 mois et 94% à 3 ans. Les effets indésirables sérieux concernaient 21 cas nécessitant une hospitalisation, résolus sans séquelles, dont 16 cas liés au dispositif (dysfonctionnements techniques, infections, migrations d'électrode).

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Des données issues de la matériovigilance européenne sont transmises pour la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2013. Ont été répertoriés :

- 23 événements enregistrés sur un total de [REDACTED] stimulateurs non rechargeables distribués (incidence de [REDACTED] %), dont :
 - 18 cas de suspicion d'épuisement prématuré de la batterie, attribués après analyse à une utilisation extensive du DM ;
 - 5 cas de dysfonctionnements des stimulateurs (absences de télémétrie n=2, données invalides transmises par le stimulateur n=1, défaut de silicone n=1, activation et désactivation automatique du stimulateur n=1), entraînant 3 explantations.
- 78 signalements ont concerné les électrodes et/ou les extensions, dont :
 - 70 cas d'endommagement de l'électrode ou de l'extension, nécessitant leur remplacement ;
 - 5 cas de dysfonctionnement des électrodes ;
 - 1 cas de douleur ressentie dans le bras ;
 - 1 cas de difficulté pour introduire l'électrode dans l'extension ;
 - 1 cas de décès non imputable à la SCP.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans la maladie de Parkinson, la stimulation cérébrale profonde est un traitement réservé aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état

¹³ Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. 2011; 68(2):165.

¹⁴ Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. Mov Disord. 2010 Aug 15;25(11):1550-1559

¹⁵ Volkman J, Wolters A, Kupsch A, et al. DBS study group for dystonia. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. Lancet Neurol. 2012 11(12):1029-1038

¹⁶ Kupsch A, Benecke R, Müller J, et al, Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. N Engl J Med. 2006;355(19):1978-1990.

moteur. La perte d'efficacité des médicaments antiparkinsoniens survient en moyenne après huit ans d'évolution de la maladie, avec la présence de dyskinésies invalidantes (mouvements anormaux incontrôlés) liées au traitement médicamenteux et aux 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 per os (instabilité posturale, chute, trouble de la marche avec enrayage cinétique), le recours à une alternative thérapeutique plus invasive doit être envisagée :

- perfusion continue d'apomorphine à l'aide d'une pompe externe programmable,
- administration de levodopa directement dans le duodenum à l'aide d'une pompe portable par une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée,
- stimulation cérébrale profonde.

L'étude EARLYSTIM a montré l'intérêt d'une prise en charge plus précoce de la maladie de Parkinson dopa-dépendante, c'est-à-dire y compris chez des patients à un stade de Hoehn & Yahr < 3, dès lors que des troubles moteurs gênants apparaissent par échappement à l'effet thérapeutique des médicaments dopaminergiques. Cette situation est caractérisée par la présence d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Shwab et England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée).

Le traitement par stimulation bilatérale du noyau subthalamique ou du globus pallidus interne est préféré à la chirurgie lésionnelle, dont les inconvénients majeurs sont l'irréversibilité et les effets indésirables majeurs observés en cas de lésion bilatérale, troubles cognitifs et/ou syndrome pseudobulbaire. Le traitement chirurgical est palliatif, ne protégeant pas de l'évolution de la pathologie.

Dans les tremblements invalidants sévères l'indication de la stimulation cérébrale profonde concerne notamment les patients ayant une gêne fonctionnelle dans tous les gestes de la vie quotidienne. La durée d'évolution au moment de l'indication chirurgicale est variable d'un patient à l'autre, souvent supérieure à 10 ans. A ce stade de handicap et après échec des traitements médicamenteux, il n'y a pas d'alternative thérapeutique au traitement chirurgical.

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

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

La stimulation cérébrale profonde est l'alternative de seconde intention pour les dystonies primaires invalidantes¹⁷. A ce titre elle a remplacé les gestes de neurochirurgie fonctionnelle de type thalamotomie ou pallidotomie, ayant des effets indésirables liés aux d'imprécisions de la cible stéréotaxique et à la nécessité d'effectuer un geste bilatéral.

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

Sauf exception un neurostimulateur non rechargeable est pertinent en primo implantation. Après confirmation de l'intérêt de la stimulation et en fonction de la durée de vie constatée de la pile, un neurostimulateur rechargeable est à envisager lors de son remplacement.

Au vu des données, la Commission estime que le système ACTIVA a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie de Parkinson idiopathique, des tremblements invalidants sévères et dans la dystonie primaire chronique généralisée.

¹⁷ Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP et al, A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol 2006 13:433-444.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système ACTIVA.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La maladie de Parkinson est une affection dégénérative du système nerveux central qui touche spécifiquement les neurones producteurs de dopamine (système dopaminergique) et qui conduit à leur mort neuronale par apoptose.

L'atteinte des neurones dopaminergiques qui constituent la voie nigrostriatale est la cause d'un déficit en dopamine striatale qui est à l'origine de la symptomatologie caractéristique de cette maladie : akinésie/bradykinésie (lenteur et difficulté du mouvement), hypertonie musculaire (rigidité dite "extrapyramidale", touchant à la fois le rachis et les membres) et tremblements au repos.

D'autres systèmes (cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique) peuvent être atteints et sont responsables des symptômes dopa-résistants pouvant expliquer la variabilité des symptômes d'une personne à l'autre.

L'évolution des symptômes est progressive sur plusieurs années. Aux stades les plus avancés de la maladie, la personne souffre d'un handicap la plaçant en situation de dépendance.

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

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le diagnostic de maladie de Parkinson repose sur la symptomatologie, même si différentes techniques, en particulier d'imagerie médicale, sont appliquées notamment lorsqu'un doute persiste entre la maladie de Parkinson et un autre syndrome parkinsonien.

De ce fait, les données épidémiologiques ainsi que les projections qui en sont issues sont à interpréter avec prudence.

Selon la Fédération Française de Neurologie, la prévalence de la maladie de Parkinson atteint 2 % de la population après 65 ans, soit environ 150 à 200 000 patients en France. Cette estimation de

la prévalence est 2 à 3 fois inférieure à celle retenue par la HAS en 2012 à 827,5 pour 100 000 habitants¹⁸.

Le plus souvent, la maladie débute entre 60 et 75 ans. Il s'agit majoritairement d'une maladie isolée, mais des cas familiaux ont été rapportés. Plusieurs causes génétiques ont été identifiées ainsi que des facteurs environnementaux : l'exposition à des pesticides de manière prolongée (agriculteurs) augmente le risque de développer la maladie de Parkinson.

Peu de données sont disponibles dans l'indication du tremblement invalidant sévère. Une étude fait état d'une prévalence de l'ordre de 4% du tremblement essentiel (sans distinction de gravité) dans une population caucasienne¹⁹.

Les données épidémiologiques disponibles au sujet de la dystonie mettent en évidence des prévalences variables selon les populations et pays étudiés. Une étude a estimé la prévalence globale de la dystonie en Europe, toutes formes confondues, à 152 (IC 142-162) par million d'habitants (dont dystonie focalisée : 117 par million ; dystonie segmentaire : 32 par million)²⁰. Cette étude ne fournit pas de détails sur la prévalence de la dystonie primaire généralisée. Elle identifie néanmoins les prévalences des formes les plus fréquentes de dystonie focale : dystonie cervicale (57 par million, IC 51-63), blépharospasme (36 par million, IC 31-41) et crampe de l'écrivain (14 par million, IC 11-17). D'autres sources estiment qu'en Europe la prévalence de la dystonie généralisée est comprise entre 3 et 5 par million d'habitants²¹. La dystonie primaire généralisée est une maladie orpheline.

04.2.3. IMPACT

Dans la maladie de Parkinson le système ACTIVA répond à des besoins couverts par l'ensemble des systèmes de stimulation cérébrale profonde.

Compte tenu de la place dans la stratégie, le système ACTIVA répond à des besoins non couverts dans les tremblements invalidants sévères et la dystonie primaire généralisée.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le système ACTIVA a un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par les pathologies concernées.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu du système ACTIVA comprenant le stimulateur ACTIVA SC est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

- **Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq$ 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ;**
- **Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel ;**
- **Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, n'ayant pas des capacités cognitives et ne bénéficiant pas d'un encadrement familial compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable ou en primo-implantation.**

¹⁸ Maladie de Parkinson, Guide du parcours de soins. HAS 2012

¹⁹ Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M et al Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey., Neurology. 2003; 61 :1804-1806

²⁰ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000, 247, 787-792.

²¹ www.orpha.net Dystonie de torsion ; N° Orphanet : ORPHA256

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Conditions d'environnement :

L'implantation exige une équipe multidisciplinaire et un plateau technique spécialisé. L'équipe associe un anesthésiste, un neurologue, un neurochirurgien, un neuroradiologue, un médecin avec des compétences en neurophysiologie préopératoire, et un neuropsychologue ou un psychiatre, sous la responsabilité d'un coordinateur référent.

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

- Un test aigu à la L-Dopa, pour valider et mesurer précisément la réactivité du patient à ce médicament (score UPDRS III en "off" et en "on", tests chronométrés ...) pour la maladie de Parkinson ;
- Une évaluation du tremblement et/ou du mouvement (clinique et video ou analyse du mouvement) ;
- Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des anomalies contre indiquant l'intervention ;
- Une évaluation neuropsychologique (pour éliminer une démence débutante et s'assurer que le patient a les capacités cognitives et/ou bénéficie d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges)
- Un examen clinique général ;
- Une évaluation psychiatrique.

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

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

Le neurochirurgien doit avoir une formation de stéréotaxie et avoir été formé par compagnonnage à la chirurgie des mouvements anormaux pendant au moins 1 an et participation à 10 interventions dans un service de neurochirurgie stéréotaxique. Le neuroradiologue doit être formé à la stéréotaxie par compagnonnage, en particulier à l'IRM stéréotaxique (référentiel, calcul de trajectoire, etc.) par une formation d'une semaine à temps plein. Un manipulateur en radiologie doit être spécialement formé pour assurer la responsabilité du matériel de radiologie stéréotaxique.

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

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

Le centre de stimulation cérébrale profonde doit posséder :

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

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

- un équipement de neurophysiologie pour la stimulation et/ou l'enregistrement per opératoire ;

- un système d'imagerie avec une IRM de plus de 1 Tesla ;
- un cadre de stéréotaxie en salle d'opération.

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

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

Critères de sélection dans la maladie de Parkinson :

Dans l'indication définie comme le « *Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq$ 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé* » les conditions supplémentaires de sélection des patients sont les suivantes :

1. Age inférieur à 75 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, le stade de Hoehn & Yahr est $\leq$ 3 sauf pour les formes où domine un tremblement unilatéral sévère) ;
3. a/ Présence de fluctuations motrices, avec des phases "off" invalidantes, dont la durée est $\geq$ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPRDS IV
OU
b/ Présence de dyskinésies :
 - dont la durée est $\geq$ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPRDS IV,
 - et l'incapacité liée à ces dyskinésies est $\geq$ 1, définie par l'UPRDS IV.
4. Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par un impact sur l'autonomie (score Schwab & England $\leq$ 70%) ;
5. Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas (validé par un neurologue expert en maladie du mouvement) ;
6. Bon état général.

Critères de contre-indications dans la maladie de Parkinson :

1. Patient ayant une réponse modérée ou mauvaise à la L-Dopa : chute ou absence d'autonomie en phase « on ».
2. Schwab & England $>$ 70 % en phase « off ».
3. Contre-indications d'ordre général :
 - Mauvais état général,
 - Patient ayant une pathologie associée durable (diabète non équilibré, 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, présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson).
4. Contre-indication d'ordre psychiatrique :
 - Déficit cognitif non contrôlé par des traitements médicamenteux ou évolutifs : démence, dysfonctionnement frontal marqué ;
 - Troubles psychiatriques non contrôlés par des traitements médicamenteux ou évolutifs : hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère non stabilisées ou évolutives ;
 - Troubles du comportement sans lien avec les traitements médicamenteux dopaminergiques : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés d'adaptation familiale ou sociale.

Critères de sélection dans les 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 de contre-indications dans les tremblements invalidants sévères :

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 non contrôlés par des traitements médicamenteux ou évolutifs (démences, troubles de la personnalité, troubles cognitifs...).

Critères de sélection dans la dystonie primaire généralisée

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

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Il n'y a pas d'alternative validée à la stimulation cérébrale profonde chez les patients en impasse thérapeutique définis dans les indications retenues par la Commission.

Il existe des systèmes concurrents du système ACTIVA, avec des indications limitées à la maladie de Parkinson. Ils ne sont pas retenus comme comparateurs pour l'évaluation de l'ASR du stimulateur ACTIVA SC.

06.2. NIVEAU D'ASR

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

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission note que les représentants d'associations de patients ont souligné une insuffisance du suivi des patients implantés avec un système de stimulation cérébrale profonde.

Le renouvellement sera subordonné à la transmission des données cliniques suivantes:

- suivi des patients ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer pour chaque indication les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde (maintien de la demande formulée dans l'avis du 15 juin 2010) ;
- données de l'étude PREDISTIM²².

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Dans la maladie de Parkinson la population cible est celle des patients répondant encore à la dopathérapie et à plusieurs critères de sélection et d'exclusion (cf. chapitre 5.2). L'extension proposée des indications dans la maladie de Parkinson se traduit par la possibilité d'implanter des patients à un stade moins sévère mais le respect des critères de sélection se traduit par une évolution modérée du nombre de patients. De l'ordre de 10 à 15% de patients supplémentaires seraient concernés (avis d'expert).

Lors des précédentes évaluations de la commission²³, et à l'occasion d'une première extension des indications dans la maladie de Parkinson, il avait été constaté que, toutes indications confondues, de l'ordre de 1.000 implantations étaient pratiquées annuellement. D'après les experts cette activité était stabilisée, sans file d'attente notamment dans l'indication de la maladie de Parkinson. Elle intégrait alors le recours à la stimulation cérébrale aux stades 3 ou supérieurs sur l'échelle de Hoehn & Yahr en phase OFF.

En dehors de la maladie de Parkinson cette estimation prenait en compte :

- dans les tremblements invalidants sévères, environ 100 patients incidents par an et de l'ordre de 400 patients prévalents en France ;
- dans la dystonie primaire généralisée entre 180 à 300 patients prévalents en France (sans estimation du nombre de cas incidents).

La Commission avait proposé en 2010 une population rejointe de 1.000 patients implantés par, dont environ 500 au titre de remplacement de générateur.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI²⁴) montrent une progression de la population rejointe, notamment du fait d'un accroissement de l'activité de remplacement des générateurs.

Code Acte	Libellé	2011	2012	2013
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale	537	524	553
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale	567	597	695
TOTAL		1104	1121	1248

Les chiffres sont corrélés avec la liste en sus des molécules onéreuses et dispositifs médicaux implantables²⁵, faisant apparaître 1.353 patients implantés par un dispositif de stimulation cérébrale²⁶ en 2013. Ces chiffres font notamment apparaître la pose de 344 stimulateurs simple canal ACTIVA SC et de 39 stimulateurs rechargeables double canal ACTIVA RC (réservés à des patients dystoniques).

Sur une population de 553 patients primo-implantés en 2013 (tous types de stimulateurs confondus), les indications se répartiraient ainsi de la manière suivante :

²² Etude des facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique sur la qualité de vie de la stimulation subthalamique dans la maladie de Parkinson, PHRCN 2012.

²³ Avis ACTIVA du 7 décembre 2010

²⁴ <http://www.atih.sante.fr/statistiques-utilisation-des-codes-diagnostic-principaux-ou-actes-classants-dans-les-bases>

²⁵ Tableau des molécules onéreuses et dispositifs médicaux implantables de la liste en sus. <http://www.atih.sante.fr/tableau-des-molecules-onereuses-et-dispositifs-medicaux-implantables-de-la-liste-en-sus-en-mco> [consulté le 20 novembre 2014]

²⁶ Codes LPPR 3472604, 3449605, 3444772, 3453802, 3456189, 347980, 3439890

- environ 80 primo implantations (selon Medtronic) dans la dystonie primaire généralisée (nombre de primo-implantations appelé à décroître lorsque l'activité sera stabilisée et en fonction du nombre de générateurs rechargeables implantés) ;
- de l'ordre 100 patients atteints de tremblements invalidants sévères (avis d'expert) ;
- environ 350 primo implantations (selon Medtronic) dans la maladie de Parkinson.

Tenant compte des avis d'expert, la Commission estime que l'extension d'indication proposée dans la maladie de Parkinson est susceptible d'augmenter la population cible d'environ 30 à 60 patients par an.

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe des stimulateurs cérébraux (simple ou double canal) dans l'ensemble des indications retenues, de l'ordre:

- ***de 400 à 600 patients par an en primo-implantation***
- ***de 700 patients par an nécessitant un remplacement de générateur***

ANNEXE DONNEES CLINIQUES

Référence	Etude EARLYSTIM Schüpbach WM, Rau J, Knudsen K et al. EARLYSTIM Study Group. N Engl J Med. 2013;368(7):610-622.
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, randomisée
Date et durée de l'étude	Recrutement réalisé entre juillet 2006 et novembre 2009
Objectif de l'étude	Evaluer le bénéfice du recours à la stimulation cérébrale profonde (SCP) à un stade précoce de la maladie de Parkinson comparativement au traitement médicamenteux seul.
METHODE	
Critères de sélection	Patients entre 18 et 60 ans, atteints de maladie de Parkinson depuis au moins 4 ans et répondant aux conditions suivantes : - amélioration $\geq 50\%$ des symptômes moteurs sous traitement dopaminergique évalués avec l'UPDRS III, - fluctuations motrices ou dyskinésies présentes depuis 3 ans ou moins, - score d'activités quotidiennes > 6 sur l'UPDRS II - Sévérité de la maladie inférieure au stade 3 sous traitement pharmacologique suivant l'échelle Hoehn et Yahr avec des scores de 0 à 5
Cadre et lieu de l'étude	Allemagne (9 centres) et France (8 centres)
Produits étudiés	Système KINETRA ou SOLETRA pour stimulation cérébrale profonde (société MEDTRONIC) avec pour cible les noyaux subthalamiques.
Critère de jugement principal	Evolution de la qualité de vie des patients après 24 mois mesurée sur l'échelle PDQ-39
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Sévérité des symptômes moteurs (score UPDRS III), activités de la vie quotidienne (score UPDRS II), complications motrices du traitement dopaminergique (UPDRS IV), durée de la période quotidienne de bonne mobilité sans dyskinésie. Recueil des événements indésirables
Taille de l'échantillon	Puissance de 80% pour le test de Mann-Whitney avec l'hypothèse d'une distribution normale des données, détection d'une taille d'effet standardisé de 0,4 avec un niveau alpha de 5% et une estimation de 15% de perdus de vue : 246 patients
Méthode de randomisation	Réalisée de manière centrale en utilisant des listes de randomisation avec des longueurs de blocs permutées aléatoirement stratifié suivant les centres.
Méthode d'analyse des résultats	Intention de traiter (ITT).
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	251 patients inclus. Une imputation des données manquantes a été effectuée pour les patients n'ayant pas achevé le suivi : - 124 dans le groupe stimulation + traitement médicamenteux (Groupe SCP) ↪ 120/124 ont été implantés et suivis 24 mois. - 127 dans le groupe traitement médicamenteux seul. ↪ 125/127 ont reçu un traitement et 123/127 ont été suivis 24 mois.
Durée du suivi	24 mois

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Stimulation	Traitement pharmacologique seul	
	Age lors de l'implantation (en année)	52,2	52,2	
	Durée de la maladie avant implantation (en année)	7,3	7,7	
	UPDRS III à distance de la prise médicamenteuse	33,2	33,0	
	UPDRS II en conditions dégradées	15	14,8	
	PDQ-39 score indexé résumé	30,2	30,2	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	- groupe SCP: amélioration de 7,8 points - groupe traitement médicamenteux seul : aggravation de 0,2 points. Une différence de 8,0+/-1,6 points (p=0,002) en faveur du traitement précoce par stimulation est retrouvée entre les deux groupes en termes d'évolution de la qualité de vie (PDQ-39) après 24 mois.			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Le score UPDRS III (traitement arrêté) est amélioré de 53% (p<0,05) dans le groupe Neurostimulation.			
	Score UPDRS III (sans traitement)	Inclusion	Variation à 2 ans	Différence intergroupe à 2 ans
	Groupe SCP	33,2+/-1,8	-17,5+/-1,0 (-53%)	
	Traitement médical seul	33,0+/-1,8	-1,2+/-1,0 (-4%)	
	-16,4+/-1,4 (p<0,001)			
La prise médicamenteuse a évolué de manière significative dans les deux groupes avec une réduction de 39% dans le groupe Neurostimulation et une augmentation de 21% dans le groupe traitement pharmacologique seul. La quantité de médicaments calculée en équivalent de la L-dopa était significativement inférieure à 2 ans de -609,1+/-27,0 mg/j (p<0,001) dans le groupe stimulé. Une aggravation des symptômes entravant la mobilité (11 vs 5 sujets) ou se manifestant par une fluctuation motrice (7 vs 0 sujets) est davantage rapportée dans le groupe traité par médicaments uniquement.				
Effets indésirables	54,8 % des patients dans le groupe stimulation + traitement médicamenteux et 44,1 % des patients dans le groupe traitement médicamenteux seul ont eu des événements indésirables graves. Les 3 décès ayant affecté l'un et l'autre des groupes durant l'étude sont dus à des suicides ; 5 patients ayant eu des idées suicidaires ou étant passés à l'acte sont également dénombrés. Les dépressions auraient davantage impacté les patients stimulés (6/123) que les patients non-stimulés (1/127) tandis que les hallucinations ou les psychoses n'ont été décelées que chez les patients non-stimulés (6/127). Des événements indésirables graves liés à la procédure chirurgicale ou au système de stimulation cérébrale profonde sont survenus chez 17,7 % des patients du groupe stimulation.			

Référence	Williams A, Gill S, Varma T et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurol. 2010;9(6):581-91.
Type de l'étude	Multicentrique, randomisée
Date et durée de l'étude	Novembre 2000 à décembre 2006
Objectif de l'étude	Evaluation de la stimulation cérébrale profonde avec traitement pharmacologique versus traitement pharmacologique seul
METHODE	
Critères de sélection	Patients pour lesquels - une maladie de Parkinson a été diagnostiquée selon les critères UK Brain Bank, - des troubles moteurs existent malgré le traitement pharmacologique, - score DRS II ajusté à l'âge > 5 (capacité intellectuelle) - la chirurgie n'est pas contre-indiquée
Cadre et lieu de l'étude	13 centres en Grande Bretagne
Produits étudiés	KINETRA de Medtronic et NEUROCOR d'InterMedica avec pour cible les noyaux subthalamiques.
Critère de jugement principal	Score de qualité de vie selon le questionnaire PDQ-39 à 1 an de suivi
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Evaluation clinique du niveau fonctionnel suivant les scores UPDRS I à IV (avec traitement pharmacologique ou à distance de la prise médicamenteuse) et statut cognitif suivant le score DRS II. Suivi de la prise médicamenteuse (consommation journalière en équivalent de LEVODOPA) et des événements indésirables
Taille de l'échantillon	L'objectif de l'étude PD SURG était de détecter une différence de 10 points entre les deux groupes sur l'index résumé PDQ-39, pour un écart type de 30 (2 bornes p de 0.05 et une puissance de 90%) une assignation randomisée de 400 patients au total était nécessaire.
Méthode de randomisation	Allocation 1 :1 par procédure informatique
Méthode d'analyse des résultats	Variables continues : test-T, valeurs catégorielles : test de Fisher ou χ^2 .
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Compte tenu des résultats, le recrutement a été arrêté prématurément du fait de l'analyse d'un comité indépendant (éléments décisionnels non décrits). Au total 366 patients ont été recrutés : - 183 dans le groupe stimulation + traitement pharmacologique Parmi eux 5 patients n'ont pas reçu d'implant. - 183 dans le groupe traitement pharmacologique seul
Durée du suivi	1 an

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes			Stimulation	Traitement pharmacologique seul
		Age moyen lors de l'implantation (année)	59	59
		Durée de la maladie avant implantation (année)	11,5	11,2
		UPDRS III à distance de la prise médicamenteuse	47,6	48,6
		Hoehn & Yahr à distance de la prise médicamenteuse		
		≤2	7%	6%
		2,5	11%	16%
		3	38%	34%
		4	32%	31%
		5	11%	13%
		PDQ 39 index résumé	37,5	38,7
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Après un an de suivi, l'amélioration moyenne du score « PDQ-39 » est de 5,0 points dans le groupe « stimulation cérébrale » et 0,3 points dans le groupe « traitement pharmacologique seul » (différence de -4.7, 95% IC -7.6 à -1.8, p=0.001).			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Le score moyen UPDRS total (I à IV) avec traitement pharmacologique diminue de 6,6+/-15,3 points dans le groupe avec stimulation cérébrale et augmente de 1,6+/-12,2 point dans le groupe traitement pharmacologique seul. La différence est de -8,3 points en faveur des patients stimulés (IC95% = [-12,3;-4,3], p<0,0001) Le score DRS II a diminué de 0.4 points dans les deux groupes. Une diminution de la consommation de levodopa de 1347 mg/jour à 894 mg/jour (différence = 453mg/jour IC95% = 328-580), soit une variation de 34% de la prise médicamenteuse, est observée dans le groupe avec stimulation cérébrale en comparaison avec le groupe traitement pharmacologique seul.			
Effets indésirables	Parmi les 183 patients du groupe « Stimulation », 65 patients ont eu 96 événements indésirables graves dont 25 liés à la maladie de Parkinson et à la prise médicamenteuse. 36 patients ont eu 43 événements indésirables graves en lien avec la chirurgie : l'infection est l'évènement le plus fréquent (n=16), 13 événements sont spécifiquement liés à la stimulation cérébrale et 10 liés à des problèmes chirurgicaux standards.. Deux patients sont décédés dans ce groupe, l'un en raison d'une hémorragie liée à la chirurgie, l'autre en raison d'une pneumonie. Dans l'autre groupe, un décès lié à AVC est également déclaré.			

Référence	Weintraub D, Duda JE, Carlson K, et al. CSP 468 Study Group. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. 2013 84(10):1113-1118.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée
Date et durée de l'étude	2002 à 2006 (phase randomisée)
Objectif de l'étude	Comparer le taux d'idées suicidaires chez les patients traités par stimulation cérébrale profonde par rapport aux patients recevant un traitement médical optimisé.
METHODE	
Critères d'inclusion	Maladie de Parkinson idiopathique répondant aux conditions suivantes : - Stade Hoehn & Yahr ≥ 2 , lorsque le patient ne suit pas de traitement médicamenteux ; - Réponse au traitement par levodopa ; - Persistance des symptômes invalidants (dyskinésie, fluctuations motrices), malgré un traitement médicamenteux ; - Détérioration des fonctions motrices et faible contrôle des symptômes pendant 3 heures ou plus sur une période de 24 heures ; - Suivi d'un traitement médicamenteux stable depuis au moins 1 mois - Age ≥ 21 ans
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique (13 centres), Etats Unis
Produits étudiés	Neurostimulateur KINETRA ou traitement médicamenteux
Critère de jugement principal	Taux d'idées suicidaires évalué par le score UPDRS-I.
Taille de l'échantillon	Nombre calculé a priori : 316 patients
Méthode de randomisation	Randomisation avec stratification selon l'âge du patient (<70 ans ou ≥ 70 ans) ; méthode de randomisation non détaillée.
Méthode d'analyse des résultats	Intention de traiter (ITT)
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	278 patients ont été présélectionnés et 255 randomisés (121 dans le groupe neurostimulation et 134 dans le groupe traitement médicamenteux)
Durée du suivi	6 mois (phase comparative randomisée)
Critère principal	Avant la randomisation et lors du suivi à 3 mois, l'évaluation du score UPDRS-I ne détecte pas de patient avec pensées suicidaires. A 6 mois, des idées suicidaires sont identifiées, mais elles sont rares (stimulation : 1,9 % et contrôle : 0,9 %). Aucun comportement suicidaire n'a été reporté dans les 2 groupes pendant la phase randomisée.