

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****PERCEPT PC**

Système non rechargeable double canal de stimulation cérébrale profonde

Renouvellement et modification des conditions d'inscription

LPPR

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 3 mars 2026

Faisant suite à l'examen du 17 février 2026, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 3 mars 2026.

Demandeur : MEDTRONIC FRANCE SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC INC (Etats-Unis)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	– Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England ≤ 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 pharmacorésistante, 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
Comparateur retenu	Autres systèmes de stimulation cérébrale profonde double canal non rechargeable inscrits sur la LPPR dans les indications revendiquées
Amélioration du Service Rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Données non spécifiques : <i>Étude non spécifique de la gamme PERCEPT, relative à la stimulation cérébrale profonde adaptative</i> – Méta-analyse de An et <i>al.</i>, ayant évalué la stimulation cérébrale profonde adaptative (aDBS) par rapport à la stimulation cérébrale profonde continue (cDBS), chez 104 patients atteints de la maladie de Parkinson ; <i>Étude spécifique de la gamme PERCEPT, non spécifique de PERCEPT PC</i> – Registre de suivi post-commercialisation : résultats intermédiaires du registre, observationnel, multicentrique, non randomisé, avec recueil prospectif des données, ayant pour objectif de caractériser et enregistrer les événements indésirables survenant chez 1 472 patients implantés avec un système de la gamme PERCEPT et des électrodes SENSIGHT. Données spécifiques : – Etude ADAPT-PD : étude à recueil de données prospectif, randomisée, en simple aveugle (patient), en cross-over (aDBS simple seuil versus double seuil chez des patients ayant eu une stimulation cDBS avant l'étude), multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la sécurité et l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde adaptative (aDBS), ayant porté sur 45 patients atteints de la maladie de Parkinson et implantés avec le système PERCEPT PC.
Éléments conditionnant le Service Rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations. Les résultats actualisés du registre de suivi post-commercialisation devront être fournis.
Population cible	À défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. À titre informatif, la population de patients implantés avec un système de stimulation cérébrale profonde dans les indications retenues, stable sur les 5 dernières années, était d'environ 1 260 en 2024, avec la répartition suivant selon les indications : – 841 patients dans la maladie de Parkinson – 187 dans les tremblements essentiels – 231 dans la dystonie

Conformité des dispositifs médicaux (DM) intégrant une fonction de traitement de données personnelles ou impliquant un hébergement des données de santé à caractère personnel au référentiel d'interopérabilité et de sécurité des DM numériques

Le certificat de conformité aux référentiels mentionnés à l'article L. 1470-5 du code de la santé publique délivré par l'Agence du Numérique en Santé relatif à la version de la solution faisant l'objet de la demande est fourni.

Les règles relatives à la protection des données personnelles (notamment des données de santé) et à l'hébergement des données de santé et les règles issues du référentiel d'interopérabilité et de sécurité des dispositifs médicaux numériques ne relèvent pas de la compétence de la CNEDiMTS. L'avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	9
3.4 Actes associés	9
4. Service Rendu (SR)	10
4.1 Intérêt du produit	10
4.2 Intérêt de santé publique	23
4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)	25
5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)	25
5.1 Spécifications techniques minimales	25
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	25
6. Amélioration du Service Rendu (ASR)	29
6.1 Comparateur retenu	29
6.2 Niveau d'ASR	29
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	30
8. Durée d'inscription proposée	30
9. Population cible	30
Annexes	32

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mars 2026

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement et modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

La demande de modification d'inscription porte sur une modification de la référence de télécommande associée à l'utilisation du système PERCEPT PC, ainsi que l'ajout d'une référence d'obturateur.

1.2 Modèles et références

Modèles / Descriptif des produits	Références	IUD-ID de base
Stimulateur PERCEPT PC, stimulateur implantable double canal non rechargeable	B35200	0763000B00006187X
Adaptateurs de connexion – Connexion simple – Connexion double	64001 64002	0763000B000245283
Obturateurs	B31060 B31061	0763000B00002097A 0763000B000245589
Télécommande patient	TH91DBS	0763000B00002106T

La télécommande patient TH91DBS, compatible avec les systèmes PERCEPT PC et RC, est déjà inscrite sur la LPPR (code LPP 3426120) dans le cadre d'une utilisation avec le système PERCEPT RC.

Les électrodes LEGACY et SENSIGHT (3387-28, 3387-40, 3389-28, 3389-40, B3301533, B3301533M, B3301542, B3301542M, B3300533, B3300533M, B3300542, B3300542M), les extensions LEGACY et SENSIGHT (37086-40, 37086-60, 37086-95, B3400040, B3400040M, B3400060, B3400060M, B3400095, B3400095M) nécessaires au système PERCEPT PC sont déjà inscrits sous nom de marque sur la LPPR.

1.3 Conditionnement

- Unitaire, stérile pour tous les éléments implantables : le stimulateur, les électrodes, les extensions, les adaptateurs et l'obturateur ;
- Unitaire non stérile pour l'élément non implantable : la télécommande.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription et de modifications des conditions d'inscription concerne 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 ≤ 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. »

1.4.2 ASR et comparateurs revendiqués

Indications	Comparateurs	ASR
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 ;	Autres systèmes de stimulation cérébrale profonde double canal non rechargeables conventionnels inscrits sur la LPPR dans les indications revendiquées	IV
- Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel ; - Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, 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.		V

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR du système PERCEPT PC.

Le système PERCEPT PC a été évalué pour la première fois par la Commission en 2020¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 16/04/2021 (Journal officiel du 20/04/2021).

La Commission a évalué à plusieurs reprises les dispositifs de la gamme PERCEPT, commercialisés par le demandeur.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par TUV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

Le système PERCEPT PC est un système de stimulation cérébrale profonde double canal non rechargeable comprenant :

- Un **stimulateur d'impulsions (boîtier) à double canal** (volume de 33 cm³, poids de 61 g) destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée généralement en région pectorale sous la clavicule. Il est doté d'une batterie non rechargeable dont la durée de vie dépend notamment des paramètres de stimulation (amplitude, fréquence, durée d'impulsion, nombre de plots actifs utilisés) et du nombre d'heure de stimulation par jour. Lorsque la batterie est épuisée, son remplacement est nécessaire ;

¹ Avis de la Commission du 06/10/2020 relatif à PERCEPT PC, système non rechargeable double canal pour stimulation cérébrale profonde (SCP). HAS ; 2020.

² Arrêté du 16 avril 2021 portant inscription du système non rechargeable double canal pour stimulation cérébrale profonde (SCP) PERCEPT PC de la société MEDTRONIC France au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance

- **Deux électrodes de stimulation conventionnelles ou directionnelles** de forme cylindrique, destinées à être implantées en partie dans le parenchyme cérébral pour transporter le signal de stimulation vers des régions cérébrales précises ;
- **Deux extensions** raccordant les deux électrodes au stimulateur ;
- **Deux adaptateurs de connexion simple ou double** reliant les extensions ancienne génération quadripolaires d'un stimulateur ancienne génération (SOLETRA ou KINETRA) au stimulateur PERCEPT PC ;
- **Un obturateur** permettant d'obturer l'emplacement prévu pour fixer la seconde électrode dans le stimulateur dans le cas où une seule électrode est connectée au stimulateur ;
- **Une télécommande patient** permettant au patient de piloter le fonctionnement du stimulateur (marche/arrêt), de vérifier l'état de la batterie du stimulateur et de la télécommande patient, de choisir des groupes induisant plusieurs stimulations préalablement enregistrées par le médecin, dans certains cas, d'adapter la stimulation délivrée selon les limites préalablement définies par le médecin (réglage et contrôle des paramètres de stimulation tels que l'amplitude, la durée d'impulsion et/ou la fréquence) et d'enregistrer des événements configurés par le médecin permettant un enregistrement automatique des LFP (snapshot) pendant 30 secondes. La télécommande patient TH91DBS est composée des éléments suivants :
 - La télécommande portable (HH90) : appareil portatif (dimensions : 70,1 x 140,9 x 8,7 mm et poids : 147 g) dotée d'une batterie rechargeable et d'un câble compatible USB 2.0 avec une source d'alimentation électrique externe, fonctionnant sous le système d'exploitation Android et sur lequel sont préinstallées l'application DBS (A620) et l'application Communication Manager (A901) ;
 - Le communicateur (TM91) : appareil portatif qui communique par Bluetooth avec la télécommande portable et par télémetrie avec le stimulateur. Il permet au patient et au médecin d'établir une communication entre la télécommande portable (HH90) et le stimulateur PERCEPT PC. Pendant une séance de traitement, le communicateur doit être positionné au-dessus du dispositif implanté, à une distance du corps inférieure ou égale à 4 cm.

La télécommande patient doit être préalablement appairée avec le stimulateur PERCEPT PC, par le médecin avant la première utilisation. Un stimulateur ne peut être synchronisé qu'avec une seule télécommande patient à la fois.
- **Un programmeur médecin**, ne faisant pas partie de la demande, permettant au praticien d'interroger le stimulateur, de régler les paramètres du système de stimulation et d'utiliser la fonction *BrainSense*. Une mise à jour de l'application installée sur le programmeur médecin permet désormais la mise en œuvre de la stimulation adaptative (aDBS).

Technologie BrainSense des stimulateurs PERCEPT

Les stimulateurs de la gamme PERCEPT (PERCEPT PC et PERCEPT RC) sont dotés de la technologie BrainSense. Il s'agit d'un outil de détection de biomarqueurs équipé d'une fonction « sensing » permettant de détecter et d'enregistrer les signaux LFP (Local Field Potential ou potentiels de champs locaux : signaux biologiques représentant l'activité oscillatoire collective des neurones situés autour de la zone d'implantation de l'électrode de SCP).

Les signaux LFP sont considérés comme des biomarqueurs des symptômes moteurs des patients atteints de troubles du mouvement : ils se manifestent de façon spontanée en situation physiologique et peuvent se manifester de façon excessive dans un état pathologique.

La technologie BrainSense possède 4 fonctionnalités :

- **« BrainSense Survey »** permettant au médecin d'optimiser la sélection du plot des électrodes utilisé pour la stimulation et des plots utilisés pour la fonction « sensing ». Cette fonction

s'effectue pendant une consultation avec le patient, avant la programmation initiale des paramètres de stimulation ;

- « **BrainSense Streaming** » permettant au médecin de visualiser en temps réel les LFP lorsque la stimulation est activée et d'ajuster en temps réel les paramètres de stimulation au cours des consultations de suivi des patients ;
- « **BrainSense Recording & Custom Patient Events** » permettant :
 - au médecin de déterminer avec le patient des catégories d'événements modifiables depuis la plateforme de programmation médecin (symptôme moteur, événement indésirable...) dans le but d'analyser le profil des LFP en fonction des événements qui se produisent entre deux consultations et d'ajuster le traitement (médicamenteux ou paramètres de stimulation) ;
 - au patient d'enregistrer directement des LFP (snapshot de 30 secondes) lorsque les événements programmés par le médecin se manifestent, grâce à sa télécommande TH91DBS.
- « **BrainSense Timeline** » permettant au médecin :
 - D'enregistrer les signaux LFP au long cours³
 - De suivre l'évolution des symptômes des patients, la manifestation d'événements indésirables et l'observance du patient par rapport à la prise d'un traitement médicamenteux, et d'analyser les signaux LFP lors des consultations suivantes.

Les données enregistrées sont ensuite stockées dans le stimulateur et le médecin peut y accéder grâce au programmeur médecin pendant les consultations de suivi du patient. L'utilisation de cette technologie BrainSense est optionnelle (elle est laissée au choix du praticien).

Stimulation adaptative (aDBS) des stimulateurs PERCEPT

La stimulation adaptative (aDBS) est une forme de stimulation cérébrale profonde « en boucle fermée », qui permet un ajustement automatique de l'amplitude de stimulation en fonction des variations symptomatiques du patient, dans des limites définies par le clinicien.

Ce mode de stimulation repose sur les signaux LFP, dont la puissance est corrélée à la sévérité des symptômes :

- En cas de puissance élevée (rigidité, sous-stimulation), l'aDBS entraînera une augmentation de l'amplitude de stimulation ;
- En cas de puissance faible (risque de dyskinésies, sur-stimulation), l'aDBS entraînera une diminution de l'amplitude de stimulation.

Deux modes de configurations sont possibles :

- **Mode simple seuil** : un seuil unique de puissance de signaux LFP défini. L'amplitude de stimulation s'adapte très rapidement (secondes/millisecondes), entre les limites de stimulation fixées par le clinicien, pour maintenir la puissance sous le seuil de puissance, en réponse aux augmentations pathologiques de la puissance des LFP ;
- **Mode double seuil** : deux seuils de puissance de signaux LFP définis. L'amplitude de stimulation évolue progressivement pour compenser les fluctuations quotidiennes et maintenir l'état clinique du patient stable, dans une plage cible d'amplitude de stimulation définie par le clinicien.

L'activation de la stimulation adaptative (aDBS) nécessite au préalable que le clinicien définisse la fréquence d'intérêt (bande de fréquence des signaux LFP à enregistrer) et analyse les fluctuations des LFP, permettant de corréler la clinique du patient avec la puissance des LFP à la fréquence choisie.

³ grâce à des enregistrements préalablement programmés dans des bandes de fréquence définies sur une période déterminée, lors d'une consultation de suivi du patient

Le clinicien configurera le mode stimulation en fonction des besoins du patient, entre le mode simple ou double seuil.

Le patient a la possibilité de stopper l'aDBS via sa télécommande, et de repasser en stimulation conventionnelle.

Informations relatives aux données personnelles

Conformité des dispositifs médicaux (DM) intégrant une fonction de traitement de données personnelles ou impliquant un hébergement des données de santé à caractère personnel au référentiel d'interopérabilité et de sécurité des DM numériques

Le certificat de conformité aux référentiels mentionnés à l'article L. 1470-5 du code de la santé publique délivré par l'Agence du Numérique en Santé relatif à la version de la solution faisant l'objet de la demande est fourni.

Les règles relatives à la protection des données personnelles (notamment des données de santé) et à l'hébergement des données de santé et les règles issues du référentiel d'interopérabilité et de sécurité des dispositifs médicaux numériques ne relèvent pas de la compétence de la CNEDiMTS. L'avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

3.3 Fonctions assurées

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 sous contrôle radiologique, électrophysiologique et clinique principalement au niveau des régions cibles suivantes du cerveau :

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

Le système PERCEPT PC double canal permet d'effectuer une stimulation bilatérale. La stimulation est modulable et réversible.

Dans la maladie de Parkinson, la stimulation du NST agit 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.

Les systèmes de SCP de la gamme PERCEPT, en association avec des électrodes conventionnelles ou directionnelles, intègrent la technologie BrainSense, permettant d'effectuer la stimulation cérébrale profonde adaptative, uniquement dans la prise en charge de la maladie de Parkinson.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 82.00), les actes associés à la pose du dispositif PERCEPT PC sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome ».

Acte	Libellé
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

AZGA001	Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale
AAMP387	Réglage secondaire d'un paramètre de système de stimulation cérébrale profonde
AAMP173	Réglage secondaire de plusieurs paramètres de système de stimulation cérébrale profonde
AAMP003	Réglage secondaire des paramètres de chaque plot de système de stimulation cérébrale profonde [cartographie]

4. Service Rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a déjà évalué les dispositifs de la gamme PERCEPT.

	PERCEPT PC (non rechargeable)	PERCEPT RC (rechargeable)
	Avis du 06/10/2020 ⁴ - Inscription	Avis du 04/06/2024 ⁵ - Inscription
SA / 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/ou ne bénéficiant pas d'un encadrement compatible avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable, ou en primo-implantation.	– 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 ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable – Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable ; – Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable ;
Comparateurs retenus	ACTIVA PC	ACTIVA RC
ASA	ASA V	
Données	Données spécifiques :	Données non spécifiques

⁴ Avis de la CNEDiMTS du 06/10/2020 relatif à PERCEPT PC, système non rechargeable double canal pour stimulation cérébrale profonde (SCP). HAS ; 2020

⁵ Avis du 04/06/2024 relatif à PERCEPT RC, système rechargeable double canal pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2024.

	PERCEPT PC (non rechargeable)	PERCEPT RC (rechargeable)
	Avis du 06/10/2020 ⁴ - Inscription	Avis du 04/06/2024 ⁵ - Inscription
analy-sées	Argumentaire d'équivalence technique entre PERCEPT PC et ACTIVA PC Données non spécifiques : Avis de la CNEDiMTS du 28/01/2020 relatif à ACTIVA PC	– Recommandations de l'Académie Européenne de Neurologie – Etude prospective, mononcentrique, randomisée, en aveugle, comparative, en cross-over (n = 8), évaluant l'intérêt de la technologie BrainSense Données spécifiques Argumentaire d'équivalence entre PERCEPT RC et ACTIVA RC
Condi-tions de renou-velle-ment	Aucune EPI n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. La demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément au guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations. Les résultats actualisés du registre « Product Surveillance Registry (PSR) » devront être fournis.	

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

La demande repose sur un registre de suivi post-commercialisation et trois études non spécifiques, dont deux n'ont pas été retenues :

- L'étude de Li et *al.*⁶ dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la stimulation adaptative par rapport à la stimulation conventionnelle. Cette étude n'a pas été retenue compte tenu de sa faible qualité méthodologique : critères d'inclusion non clairement définis, critères de jugement multiples et non hiérarchisés, absence de contrôle du risque alpha, absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, en ouvert, absence de randomisation du type de stimulation (aDBS ou cDBS), et au regard des autres données disponibles ;
- La méta-analyse de Nogueira et *al.*⁷, compte tenu du fait que cette méta-analyse a uniquement évalué la stimulation cérébrale profonde conventionnelle (cDBS) ;
- La méta-analyse An et *al.*, 2023⁸ a été retenue et est décrite dans le tableau ci-dessous.
- Les résultats du registre de suivi post-commercialisation⁹ des dispositifs de traitement par SCP de MEDTRONIC sont également décrits plus bas (données non spécifiques car ne distinguant pas les résultats selon les dispositifs).

Etude non spécifique de la gamme PERCEPT, relative à l'évaluation de la stimulation adaptative

⁶ Li Q, Wang K, Li J, Wei P, Shan Y, Li J, et *al.* Adaptive vs Conventional Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus for Treatment of Parkinson's Disease: A Multicenter Retrospective Study. *Neuromodulation*. 2025:S1094-7159(25)00186-2.

⁷ Nogueira LO, Corso AMS, Dallé LDC, Antunes VLJ, Fernandes MM, Rabelo ISM, et *al.* Long-Term Quality of Life Trend after Subthalamic Stimulation for Parkinson's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract*. 2025 (5):577-587.

⁸ An Q, Yin Z, Ma R, Fan H, Xu Y, Gan Y, et *al.* Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease: looking back at the past decade on motor outcomes. *J Neurol*. 2023;270(3):1371-1387.

⁹ MEDTRONIC. Medtronic Product Surveillance Registry Deep Brain Stimulation Therapy. Rapport intermédiaire. 16/10/2025

Type d'étude et objectif	Critères d'inclusion – Critères de jugement – Méthodologie	Caractéristiques de la population	Résultats	Commentaires méthodologiques
Méta-analyse de An et al., 2023⁸ Revue systématique de la littérature associée à une méta-analyse Objectif : évaluer les améliorations des symptômes moteurs permises par la stimulation cérébrale profonde adaptative (aDBS) par rapport à la stimulation cérébrale profonde continue (cDBS), chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Méta-analyse menée selon la méthode PRISMA, et plusieurs bases de données ont été consultées (Pubmed, Embase, Cochrane) jusqu'en 2022 Les dispositifs évalués dans les études incluses dans la méta-analyse ne sont pas précisés. <i>Les résultats relatifs à l'analyse qualitative de la méta-analyse ne sont pas rapportés</i>	<i>Critères d'inclusion</i> – Patients atteints de la maladie de Parkinson, traités par STN-DBS ; – Utilisation d'un marqueur physiologique basé sur l'état clinique du patient pour déclencher la stimulation adaptative ; – Evaluation d'au moins un critère quantitatif (e.g UPDRS-III¹⁰, TEED) – Comparaison de l'aDBS avec la baseline et/ou cDBS ; – Aucune cible impliquée autre que le STN ; – Données statistiques disponibles pour analyse ; – Exclusion des études de cas, abstracts et articles de congrès. <i>Critères de jugement primaire et secondaires obtenus uniquement hors traitement médicamenteux. Les critères de jugement étaient comparés entre l'aDBS et la baseline, cDBS et baseline et aDBS et cDBS¹¹.</i> <i>Les statistiques regroupées des résultats ont été calculées à l'aide d'un modèle à effets aléatoires.</i> – Risque alpha fixé à 0,05.	12 études dans l'analyse quantitative (n = 104) Age moyen : 58,4 ± 8,9 ans Score MDS-UPDRS III sans traitement médicamenteux à l'inclusion : 40,3 ± 12,5 LEDD à l'inclusion : 1108,7 ± 561,1mg. Les 12 études incluses dans l'analyse quantitative étaient de qualité modérée à élevée selon l'échelle Newcastle-Ottawa (NOS)¹²	<i>aDBS vs absence de stimulation</i> – Score global MDS-UPDRS III (n = 8 études) : amélioration moyenne de 33,9 ± 5 % sous aDBS (I² = 96,7 %) – Sous-score MDS-UPDRS III rigidité/bradykinésie (n = 4 études) : amélioration de 28,6 ± 6,2 % sous aDBS (I² = 85,9 %) – Sous-score MDS-UPDRS III tremblements (n = 3 études) : amélioration de 76,9 ± 1,7 % sous aDBS (I² = 0 %) – Sous-score MDS-UPDRS III dyskinésie (n=2) : amélioration de 21,55±16,1 sous aDBS (I²=0%) <i>cDBS vs absence de stimulation</i> – Score global MDS-UPDRS III (n = 8 études) : amélioration moyenne de 28,6 ± 4,3 % sous cDBS Sous-score MDS-UPDRS III rigidité/bradykinésie (n = 3 études) : amélioration de 28,4 ± 10,1 % sous cDBSaDBS vs cDBS – Score MDS-UPDRS moteur (n = 6 études) : taille d'effet = 0,435 [0,156 ; 0,713] (I² = 20,6 %) – Sous-score MDS-UPDRS rigidité/dyskinésie (n = 3 études) : taille d'effet = 0,356 [-0,048 ; 0,759] (I² = 40,8 %) – Sous-score MDS-UPDRS III dyskinésie (n=2 études) : taille d'effet = 1,65 [-1,01 ; 4,32] (I²=91=6%) – Sous-score MDS-UPDRS III tremblement (n=1 étude) : taille d'effet = -1,51 [-2,26 ; -0,76] (I²=0%) – Energie totale délivrée (n = 5 études) : réduction de 56,0 ± 11,9 % sous aDBS Aucun événement indésirable rapporté relatif à l'aDBS ou à la procédure chirurgicale ou au dispositif/stimulation	– Identification d'un biais de publication significatif concernant la supériorité de l'aDBS par rapport à la cDBS dans l'amélioration des scores moteurs totaux – Critères de jugement non hiérarchisés et non définis <i>a priori</i> – Résultats portant sur un faible nombre d'études pour certains critères de jugement – Hétérogénéité modérée à élevée, relative aux objectifs ou méthodes des études incluses – Faible nombre d'études contrôlées randomisées comparant aDBS et cDBS (n = 6)

¹⁰ L'échelle MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) évalue l'évolution des symptômes de la maladie de Parkinson. Elle est constituée de 4 sections dont la section I (activités de la vie quotidienne non motrices), section II (activités motrices de la vie quotidienne), section III (examen moteur), section IV (complications motrices). Les sections IA, III et IV sont évalués par un clinicien, les sections IB et II sont remplies par le patient. Chaque question est notée de 0 (normal) à 4 (sévère).

¹¹ Compte tenu du fait que l'amélioration des symptômes a été rapporté sur différences échelles dans les différentes études, les effets des échelles de symptômes comparés entre l'aDBS et le cDBS ont été rapportés sous forme de différence moyenne standardisée (SMD). Dû à la faible taille de l'échantillon de patients, la SMD a été mesurée à l'aide du score g de Hedge. Un score g de Hedge ≈ 0,2 reflète un petit effet, un score ≈ 0,5 reflète un effet moyen, un score ≈ 0,8 reflète un grand effet

¹² Un score de 0-3 est qualifié de faible qualité, 4-6 qualité modérée, 7-8 qualité élevée.

Étude spécifiques de la gamme PERCEPT, non spécifique de PERCEPT PC

Rapport clinique du registre de suivi post-commercialisation⁹

Il s'agit des résultats intermédiaires du registre de suivi post-commercialisation, observationnel, multicentrique, non randomisé, avec recueil prospectif des données, dont l'objectif principal était de caractériser et enregistrer les événements indésirables survenant chez les patients traités par SCP, par indication.

Le rapport fourni concerne une extraction des données de suivi relatives aux systèmes de la gamme PERCEPT (PC ou RC), aux électrodes directionnelles et extensions SENSIGHT.

Le critère de jugement principal était le taux d'événements indésirables rapporté dans chaque indication.

Les critères de jugement secondaires, non hiérarchisés, étaient les suivants :

- Survie du dispositif
- Taux d'hospitalisation
- Évolution du score de qualité de vie EQ-5D-5L¹³

Tous les patients primo-implantés ou ayant un remplacement d'un dispositif commercialisé par MEDTRONIC pouvaient être inclus dans le registre.

D'après le protocole, le nombre attendu de centres à inclure était d'environ 30 centres, et de 2 000 patients dans le monde. En France, le nombre de patients à inclure était estimé à environ 400 patients.

Au total, au 31 juillet 2025, 1 472 patients avaient été inclus dans ce registre, dont 153 en France (50 centres, dont 5 en France).

Les caractéristiques des patients inclus étaient les suivantes :

	Total N = 1 472		Primo-implantation N = 1 161		Remplacement N = 306		Statut N = 5	
	Monde	France	Monde	France	Monde	France	Monde	France
Indication, N (%)								
Maladie de Parkinson	1 018 (69,2 %)	90 (58,8 %)	788 (67,9 %)	NR	228 (74,5 %)	NR	2 (40 %)	NR
Tremblements essentiels	280 (19,0 %)	40 (26,1 %)	225 (19,4 %)	NR	52 (17,0 %)	NR	3 (60 %)	NR
Dystonie	80 (5,4 %)	12 (7,8 %)	66 (5,7 %)	NR	14 (4,6 %)	NR	-	NR
Âge (ans), moyenne ± SD	62,4 ± 12,2	59	61,6 ± 12,6	NR	65,1±10,2	NR	60,3 ± 13,8	NR
Stimulateur implanté, N (%)¹⁴								
ACTIVA PC	592 (25 %)	130 (40,9 %)	429 (24,1 %)	64 (31,7 %)	157 (27,5 %)	66 (56,9 %)	6 (40 %)	-
ACTIVA RC	124 (5,2 %)	12 (3,8 %)	100 (5,6 %)	11 (5,4 %)	24 (4,2 %)	1 (0,9 %)	-	NR

¹³ EQ-5D-5L (Euro-QOL) : questionnaire générique de qualité de vie validé en français. Constituée de 5 dimensions : mobilité, soins personnels, activités quotidiennes, douleur/inconfort, anxiété/dépression. Chaque dimension a 5 niveaux de sévérité (pas de problème, léger problème, problème modéré, problème sévère, problème extrême). L'indice de différence minimale cliniquement importante (MCID) est de 0,037.

¹⁴ La différence entre le nombre total de patients inclus (N=1 472) et le nombre de neurostimulateurs implantés (N=2366) est due au fait que certains patients ont plus d'un neurostimulateur implanté ou ont subi une réimplantation ultérieure.

	Total N = 1 472		Primo-implantation N = 1 161		Remplacement N = 306		Statut N = 5	inconnu
	Monde	France	Monde	France	Monde	France	Monde	France
ACTIVA SC	69 (2,9 %)	8 (2,5 %)	42 (2,3 %)	-	24 (3,2 %)	8 (6,9 %)	3 (20 %)	NR
PERCEPT PC	1 381 (58,4 %)	148 (46,5 %)	1 048 (58,9 %)	108 (53,5 %)	329 (57,6 %)	40 (34,5 %)	4 (26,7 %)	NR
PERCEPT RC	194 (8,2 %)	15 (4,7 %)	156 (8,8 %)	14 (6,9 %)	36 (6,3 %)	1 (0,9 %)	2 (13,3 %)	NR

NR : non renseigné

Résultats

Seuls les résultats relatifs aux 3 indications revendiquées sont présentés.

Au total, entre 2009 et 2025, 822 événements indésirables ont été rapportés chez 361 patients dans le monde, soit une proportion de 24,5 % des patients ayant subi des événements indésirables dont :

- 20,8 % dans la maladie de Parkinson (212/1018) ;
- 33,2 % dans les tremblements essentiels (93/280) ;
- 25,0 % dans la dystonie (20/80).

Parmi les 822 événements indésirables, 361 étaient en lien avec le dispositif ou la thérapie, et 88 en lien avec la procédure.

En France, 258 événements indésirables ont été rapportés chez 90 patients, soit une proportion de 58,8 % de patients ayant subi des événements indésirables dont :

- 55,6 % dans la maladie de Parkinson (50/90) ;
- 62,5 % dans les tremblements invalidants sévères (25/40) ;
- 50 % dans la dystonie (6/12).

Dans la maladie de Parkinson, les principaux événements indésirables cliniques rapportés en France étaient une dysarthrie (n = 10), des tremblements (n = 8), un trouble de la parole (n = 7), un trouble de l'équilibre (n = 6), une prise de poids (n = 6). Le principal événement indésirable lié au dispositif dans le monde (n = 47) et en France (n = 17) était un problème d'impédance.

Dans les tremblements essentiels, les principaux événements indésirables cliniques rapportés dans le monde et en France étaient des tremblements (n = 62 et n = 9 respectivement) et une dysarthrie (n = 18 et n = 10). Le principal événement lié au dispositif dans le monde (n = 28) et en France (n = 17) était un problème d'impédance (n = 28 et n = 17 respectivement).

Dans la dystonie, les principaux événements indésirables cliniques rapportés dans le monde et en France étaient une dystonie (n = 7 et n = 4 respectivement) et une infection du site d'implantation (n = 6 et n = 5 respectivement). Le principalement événement lié au dispositif dans le monde et en France était un problème d'impédance (n = 10 et n = 5, respectivement).

La liste exhaustive des événements indésirables déclarés est détaillée en Annexe 2.

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires sont rapportés ci-après.

Survie du dispositif

Les résultats ont rapporté un taux de survie des systèmes de la gamme PERCEPT de 98,9 % (IC_{95%}=97,4 ; 99,5%) après 4 ans de suivi.

Taux d'hospitalisation des patients

Au total, 173 patients (14,6 %) ont été hospitalisés hors France, et 67 patients (43,8 %) en France. Les causes les plus fréquentes d'hospitalisation étaient une infection du dispositif (n = 12), une impédance

élevée (n = 9), un déplacement de l'électrode (n = 8), une dyskinésie (n = 7) ou une infection de la plaie (n = 5).

En France, les hospitalisations ont impliqué : 4 dispositifs retirés et non remplacés, 25 retirés et remplacés, 8 repositionnés et 16 reprogrammés. Hors France, 18 dispositifs ont été retirés et non remplacés, 9 ont été retirés et remplacés, 1 a été repositionné et 5 reprogrammés.

Au total, 307 patients (20,9 %) sont sortis de l'étude, dont 47 perdus de vue (3,2 %), et 84 décès (5,7 %). Aucun décès survenu au cours de l'étude n'a été considéré en lien avec un dispositif.

Qualité de vie

Visites de suivi	Données France		Données monde	
	Nombre de patients ayant répondu au questionnaire	Δ^{15} absolue de l'index score EQ-5D-5L (% de changement)	Nombre de patients ayant répondu au questionnaire	Δ^{15} absolue de l'index score EQ-5D-5L (% de changement)
Maladie de Parkinson				
A 6 mois	35	0,149 (30,9 %)	388	0,111 (26,4 %)
A 12 mois	31	0,134 (30,6 %)	305	0,112 (27,1 %)
A 24 mois	13	0,12 (28,8 %)	144	0,103 (24,1 %)
A 36 mois	16	0,049 (11,6 %)	78	0,011 (2,4 %)
A 48 mois	15	0,045 (10,1 %)	44	-0,033 (-7,2 %)
A 60 mois	11	-0,046 (-10,2 %)	29	-0,11 (-24,4 %)
A 72 mois	14	-0,117 (-25,6 %)	34	-0,096 (-21,8 %)
A 84 mois	12	-0,109 (-22,1 %)	28	-0,039 (-8,0 %)
A 96 mois	11	-0,151 (-29,7 %)	25	-0,161 (-35,2 %)
Tremblements essentiels				
A 6 mois	20	0,166 (25,2 %)	76	0,082 (12,4 %)
A 12 mois	21	0,148 (23,5 %)	75	0,078 (12,9 %)
A 24 mois	16	0,256 (43,6 %)	51	0,104 (17,9 %)
A 36 mois	7	0,121 (25,1 %)	30	0,06 (9,8 %)
A 48 mois	4	0,177 (39,5 %)	25	0,059 (9,6 %)
A 60 mois	8	0,095 (18,5 %)	32	0,029 (4,8 %)
A 72 mois	8	0,241 (49,7 %)	33	0,061 (9,7 %)
A 84 mois	7	0,142 (26,1 %)	25	-0,054 (-9,0 %)
A 96 mois	8	0,088 (16,5 %)	16	0,05 (9,2 %)

Les résultats de qualité de vie pour les patients atteints de dystonie ne sont pas renseignés car moins de 50 patients primo-implantés ont répondu au questionnaire à l'inclusion et à au moins une visite de suivi.

Il est à noter que le nombre de patients ayant répondu au questionnaire diminuait progressivement au cours du suivi, limitant l'interprétation des données de qualité de vie.

Du point de vue méthodologique, cette étude comporte plusieurs limites. La principale tient au nombre important de perdus de vue ou de patients sortis de l'étude (307 patients soit 20,9 %), particulièrement

¹⁵ Différence entre l'index score EQ-5D-5L à l'inclusion et à la visite de suivi. Un résultat positif une amélioration de la qualité de vie lors de la visite de suivi par rapport à l'inclusion ; un résultat négatif reflète une dégradation de la qualité lors de la visite de suivi par rapport à l'inclusion.

marqués pour les données de qualité de vie. Par ailleurs, le taux d'hospitalisation en France semble plus élevé que dans le reste du monde ; selon le demandeur, cette différence serait expliquée par les différences de pratiques cliniques entre pays (hospitalisation versus « outpatient care »). De ce fait, les résultats apportés par cette étude sont à interpréter avec précaution.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

La demande repose sur trois études spécifiques, dont deux n'ont pas été retenues :

- Etude de Emura et *al.*¹⁶, ayant évalué l'efficacité, la tolérance et la sécurité de la stimulation adaptative chez 19 patients suivis pendant 1 an, n'a pas été retenue compte tenu de sa faible qualité méthodologique : monocentrique, en ouvert, non randomisée, analyses *post hoc*, critères de jugement multiples et non hiérarchisés, absence de calcul du nombre de sujets nécessaires ;
- Etude de Busch et *al.*¹⁷, ayant pour objectif d'identifier les défis et présenter des solutions pour la programmation de la stimulation cérébrale profonde adaptative, et de présenter des résultats de la stimulation adaptative, n'a pas été retenue compte tenu de sa faible qualité méthodologique : monocentrique, en ouvert, non randomisée, absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, faible nombre de participants (n = 8), courte durée de suivi (15 jours).
- L'étude ADAPT-PD¹⁸ a été retenue et est décrite ci-dessous.

Etude ADAPT-PD

Il s'agit d'une étude à recueil de données prospectif, randomisée, en simple aveugle (pour le patient), en cross-over (aDBS simple seuil versus double seuil chez des patients ayant eu une stimulation cDBS avant l'étude), multicentrique (10 centres dont 1 en France), dont l'objectif était de démontrer la sécurité et l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde adaptative (aDBS), chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et implantés avec le système PERCEPT PC.

L'objectif principal était de démontrer qu'au moins 50 % des patients sous aDBS ayant un temps « ON¹⁹ » sans dyskinésie invalidante durant la phase d'évaluation avaient atteint le critère de succès défini.

L'objectif secondaire était de démontrer une diminution de la consommation d'énergie de stimulation (TEED²⁰) pendant la phase d'évaluation sous aDBS par rapport à la stimulation cérébrale profonde conventionnelle (cDBS).

Une évaluation de la sécurité a été effectuée, afin de caractériser les événements indésirables liés à l'aDBS et cDBS.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients sous aDSB ayant un temps « ON » sans dyskinésie invalidante dépassant le seuil de succès défini. Le critère de jugement secondaire était la diminution de l'énergie électrique totale fournie (TEED) pour chaque mode aDBS pendant la période d'évaluation, par rapport à la cDBS.

¹⁶ Emura T, Tani N, Hosomi K, Kimoto Y, Matsushashi T, Fujinaga T, et *al.* Adaptive Deep Brain Stimulation Benefits: Younger Patients with Persistent Wearing-off Symptoms. *Mov Disord Clin Pract.* 2025

¹⁷ Busch JL, Kaplan J, Behnke JK, Witzig VS, Drescher L, Habets JGV, et *al.* Chronic adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease: clinical outcomes and programming strategies. *NPJ Parkinsons Dis.* 2025;11(1):264.

¹⁸ MEDTRONIC. Adaptive DBS Algorithm for Personalized Therapy in Parkinson's Disease (ADAPT-PD) Trial. Protocole d'étude version 5.0. daté et signé 11/09/2023, Rapport d'étude. Version 2.0. daté et signé le 03/06/2025

¹⁹ Le temps « ON » correspond aux périodes la journée où le traitement dopaminergique est pleinement efficace, les symptômes moteurs sont bien contrôlés, la personne se sent mobile et fonctionnelle et peut effectuer des activités quotidiennes plus facilement. A l'inverse le temps « OFF » correspond aux moments de la journée où les médicaments ne font plus suffisamment effet et où les symptômes réapparaissent ou s'aggravent.

²⁰ Total Electrical Energy Delivered : énergie totale délivrée par le système de SCP au travers des électrodes, sur une période de temps arbitraire. La TEED est déterminée par les paramètres de stimulation et l'impédance mesurée.

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé de 36 patients pour l'évaluation du critère de jugement principal, avec une puissance de 90 %.

L'étude était constituée de 4 phases d'évaluation :

- Phase initiale cDBS (baseline) : évaluation initiale de la cDBS et OFF stimulation ;
- Phase de mise en place de l'aDBS et d'ajustement, avec randomisation de l'ordre de réalisation des évaluations de l'aDBS (simple seuil ou double seuil). ;
- Phase d'évaluation de l'aDBS : 2 phases de traitement (une par mode aDBS acceptable). Une visite d'évaluation est effectuée après chaque période de traitement ;
- Phase de suivi à long terme : 4 visites de suivi programmées, dans le mode aDBS préférentiel du patient et de l'investigateur.

Le risque alpha unilatéral global est fixé à 0,025. Chaque mode aDBS (simple et double seuil) a été évalué séparément avec un risque alpha corrigé de Bonferroni ($0,025/2 = 0,0125$).

Cette étude a inclus 45 patients, dont 35 ont évalué le simple seuil et 40 le double seuil.

Les caractéristiques principales à l'inclusion sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

	Cohorte principale (n = 45)
Âge (ans), moyenne±SD	61,4 ± 8,78
Sexe, n(%)	
– Hommes	30 (66,7 %)
– Femmes	15 (33,3 %)
Ancienneté de la maladie, moyenne±SD (années)	13,4 ± 7,64
Ancienneté des dyskinésies, moyenne±SD (années)	6,7 ± 4,98
Score MDS-UPDRS III (OFF stim / OFF med), moyenne±SD	47,5 ± 15,38

Résultats

Critère de jugement principal

Au total, la proportion de succès après aDBS simple seuil était de 86,9 % (borne inférieure $IC_{97,5\%} = 68\%$), et de 95,0 % (borne inférieure $IC_{97,5\%} = 81,2\%$) après aDBS double seuil. Le critère de jugement principal a été rempli et l'objectif principal de l'étude atteint.

Critère de jugement secondaire

	aDBS simple seuil (n = 35)	aDBS double seuil (n = 40)
Energie Totale délivrée (TEED, µWatts), moyenne±SD		
– cDBS	148,1 ± 16,77	172,1 ± 22,40
– aDBS	125,0 ± 14,11	148,5 ± 17,34
– aDBS – cDBS	-22,3 ± 8,37 (p = 0,0120)	-22,3 ± 10,98 (p = 0,0491)

Résultats relatifs à la sécurité

Au total, 149 événements indésirables liés à la stimulation ont été rapportés, ayant concerné 48 patients : 75 rapportés lors de la phase de mise en place et d'ajustement, 23 lors de la phase d'évaluation, 23 lors de la phase de suivi à long terme, et 24 lors de la phase d'extension. Parmi ces 149 événements indésirables, 3 événements (1 patient) ont été qualifiés de graves.

Les principaux événements indésirables cliniques rapportés étaient les suivants :

- Symptômes d'aggravation de la maladie de Parkinson, n = 33 (30 patients) ;
- Dyskinésie, n = 30 (22 patients) ;
- Tremblements, n = 16 (13 patients)

À titre informatif, 44/45 patients (98 %) de la cohorte principale ont choisi de poursuivre avec l'aDBS (27 en double seuil (60 %) et 17 en simple seuil (37,8 %)) durant le suivi à long terme.

Il est à noter que, compte tenu du fait que la randomisation ne porte pas sur la technique aDBS versus cDBS, cette étude ne permet pas de conclure sur la comparaison entre l'aDBS et la cDBS. Par ailleurs, l'interprétation clinique du critère de jugement principal est délicate.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur sur la période de 2021 à 2025 sont rapportées ci-après.

Dans le monde (hors Europe), le taux d'événements indésirables était de 1,15 %. Les principaux événements rapportés étaient un événement indésirable sans dispositif identifié ni problème d'utilisation (n = 363), une haute impédance (n = 267), un problème de batterie (n = 81), ou une stimulation inappropriée/insuffisante (n = 70).

En Europe (hors France), le taux d'événements indésirables était de 1,15 %. Les principaux événements rapportés étaient une haute impédance (n = 38), une décharge prématurée de la batterie (n = 24), ou un problème de batterie (n = 11).

En France (hors Europe), le taux d'événements indésirables était de 0,86 %. Les principaux événements indésirables rapportés étaient un événement indésirable sans dispositif identifié ni problème d'utilisation (n = 3) ou une stimulation inappropriée/insuffisante (n = 3).

Aucun décès n'a été rapporté en France ou en Europe. Quatre décès ont été rapportés dans le monde (hors Europe), sans imputation au dispositif ou un problème d'utilisation.

Une information de sécurité a été transmise à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 21/04/2022²¹ par le demandeur, afin d'avertir les cliniciens sur la survenue rare de problèmes de communication entre le stimulateur PERCEPT PC et le programmeur médecin ou télécommande patient.

4.1.1.5 Etudes en cours

Etude	Dispositif évalué	Objectif / design
CANadian Adaptive DBS Trial (CANADA) En cours de recrutement Débuté en juin 2024 Lieu : Canada - Université de Toronto	aDBS (électrodes MEDTRONIC) vs cDBS	Etude pilote au Canada, en deux phases, randomisée en double aveugle, en cross-over, comparant la stimulation adaptative chronique (aDBS) à la stimulation continue du noyau sous-thalamique (STN-DBS) chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. L'objectif est de tester l'hypothèse selon laquelle la stimulation adaptative (aDBS) permettrait de traiter les fluctuations motrices de manière équivalente à la stimulation continue, tout en étant supérieure pour l'amélioration des troubles de la parole, de la marche et des chutes.

²¹ [ANSM. Information de Sécurité – PERCEPT PC. 2022](#)

Etude	Dispositif évalué	Objectif / design
Close-PD Recrutement non démarré Début de l'étude estimé fin 2025 Lieu : Multicentrique, Pays-Bas	aDBS vs cDBS (PERCEPT avec fonction aDBS activée)	Comparer l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde adaptative (aDBS) à celle de la stimulation continue (cDBS) chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.
AdaptGAIT En cours de recrutement Début de l'étude : 2025 Lieu : Suisse	aDBS (PERCEPT PC + électrodes MEDTRONIC)	Evaluer si la stimulation cérébrale profonde adaptative est sûre et efficace pour améliorer les troubles de la marche chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.
CTRL-PD Recrutement non démarré Début de l'étude estimé fin 2025 Lieu : Pays Bas	PERCEPT PC/RC	Etude pilote multicentrique qui a pour objectif de comparer la stimulation cérébrale profonde conventionnelle (cDBS) et la stimulation cérébrale profonde adaptative (aDBS) chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, en utilisant le système PERCEPT de MEDTRONIC
Imaging Core Aim 2, and Udal Project 2 Aim 2 En cours de recrutement Début de l'étude : 2025 Université du Minnesota, Etats-Unis		Mieux comprendre les propriétés fonctionnelles des réseaux neuronaux impliqués dans le traitement par stimulation cérébrale profonde, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, dans le but d'améliorer les paramètres de stimulation pour optimiser les résultats cliniques et limiter les effets secondaires.

4.1.1.6 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, une méta-analyse non spécifique de la gamme PERCEPT, des données non spécifiques de PERCEPT PC (données actualisées du registre de suivi post-commercialisation) et l'étude spécifique ADAPT-PD ont été analysées.

Les données non spécifiques analysées comprenaient :

- Les données issues de la méta-analyse de An et *al.*, ayant comparé l'aDBS à la cDBS et ayant porté sur 104 patients. Compte tenu de ses limites majeures et notamment du biais de publication concernant la comparaison entre les deux techniques pour les scores moteur, cette méta-analyse ne permet pas de conclure quant à la supériorité de l'aDBS par rapport à la cDBS ;
- Les données issues du registre de suivi post-commercialisation sur l'ensemble des dispositifs de la gamme PERCEPT ont rapporté que 24,5 % des patients inclus dans le monde ont subi un événement indésirable entre 2009 et 2025, dont 10,3 % graves, et 58,8 % des patients inclus en France, dont 24,8 % graves. Dans les trois indications principales (maladie de Parkinson, tremblements essentiels et dystonie), les événements rapportés étaient principalement cliniques.

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, en France, les principaux événements indésirables rapportés étaient la dysarthrie, les tremblements et les troubles de la parole. Chez les patients atteints de tremblements essentiels, les principaux événements indésirables rapportés dans le monde et en France étaient les tremblements et la dysarthrie. Enfin, chez les patients atteints de dystonie, les principaux événements indésirables rapportés étaient la dystonie, la dyskinésie ou une infection du site d'implantation. Aucun décès rapporté au cours du suivi n'a été considéré en lien avec le dispositif ou la procédure.

En termes de données spécifiques :

- La demande repose sur les données issues de l'étude ADAPT-PD, randomisée, en cross-over (aDBS simple seuil versus double seuil chez des patients ayant eu une stimulation cDBS avant l'étude), multicentrique (10 centres dont 1 en France), avec recueil prospectif des données, en simple aveugle, ayant évalué la sécurité et l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde (aDBS), chez 45 patients atteints de la maladie de Parkinson. L'objectif principal de performance de 50 % de patients ayant atteint le succès avec l'aDBS, comparativement aux performances avec la cDBS a été atteint avec l'aDBS simple et double seuil. Les résultats ont par ailleurs rapporté une diminution de l'énergie délivrée de l'ordre de 19 % lors de l'aDBS simple seuil et de l'ordre de 16 % lors de l'aDBS double seuil par rapport à la cDBS. Néanmoins, la randomisation ne portant pas sur la technique aDBS versus cDBS, cette étude ne permet pas de conclure sur ce point ;
- Les données de matériovigilance ne rapportent pas de signal particulier sur les 5 dernières années.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Maladie de Parkinson idiopathique

Dans la maladie de Parkinson, la SCP est un traitement réservé aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état moteur (dyskinésies invalidantes liées au traitement médicamenteux et fluctuations d'effet thérapeutique). 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 antiparkinsoniens), recouvrant entre 25 et 50 % du temps d'éveil. À 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 antiparkinsoniens per os (instabilité posturale, chute, trouble de la marche avec enrayage cinétique), le recours à une alternative thérapeutique plus invasive doit être envisagée²² :

- Perfusion continue d'apomorphine à l'aide d'une pompe externe programmable : traitement d'appoint lorsque l'administration discontinue d'apomorphine n'est plus adaptée, dans certaines formes sévères de la maladie de Parkinson et en l'absence d'indication de SCP ;
- Administration entérale de lévodopa-carbidopa directement dans le duodénum à l'aide d'une pompe portable par une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrotomie endoscopique percutanée : traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies sévères et répondant à la lévodopa et l'absence d'indication de SCP ;
- Stimulation cérébrale profonde.

Selon les recommandations du NICE²³ sur la prise en charge de la maladie de Parkinson en 2017, la SCP doit être réservée aux patients atteints de la maladie de Parkinson au stade avancé dont les symptômes ne sont plus contrôlés par les traitements médicamenteux.

L'étude EARLYSTIM²⁴ 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

²² Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Maladie de Parkinson. 2016

²³ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. 2017

²⁴ 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

des médicaments dopaminergiques. Cette situation est caractérisée par la présence d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England ≤ 70 % à certains moments de la journée).

Le traitement par SCP est préféré à la chirurgie lésionnelle (thalamotomie, pallidotomie), 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.

Selon l'American Association of Neurological Surgeons (AANS) et le Congress of Neurological Surgeons (CNS)²⁵, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (niveau de preuve I) :

- « La SCP du NST (SCP-NST) bilatérale est au moins aussi efficace que la SCP du GPi (SCP-GPi) bilatérale pour le traitement des symptômes moteurs ;
- Il est préférable de réaliser une SCP-NST bilatérale au lieu d'une SCP-GPi lorsque l'objectif principal de la chirurgie est la réduction des médicaments dopaminergiques ;
- Il est préférable de réaliser une SCP-GPi bilatérale au lieu d'une SCP-NST ;
- Lorsque la réduction du traitement médicamenteux n'est pas anticipée et que l'objectif est de réduire la gravité des dyskinésies « sous traitement médicamenteux » ;
- S'il y a des préoccupations importantes au sujet du déclin cognitif du patient (vitesse de traitement et mémoire de travail) tout en tenant compte des autres objectifs de la chirurgie ;
- S'il existe un risque important de dépression chez un patient tout en tenant compte des autres objectifs de la chirurgie.
- Il n'y a pas de raison de recommander une SCP bilatérale dans une cible plutôt que dans l'autre lorsque l'objectif est d'améliorer la qualité de vie d'un patient implanté par SCP pour la maladie de Parkinson ;
- Il n'y a pas suffisamment de données de haut niveau de preuve pour recommander la SCP bilatérale dans une cible par rapport à l'autre afin de minimiser le risque d'effets indésirables liés à la chirurgie. »

La stimulation cérébrale profonde adaptative est une nouvelle modalité de prise en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

Dans la nouvelle classification des tremblements publiée en 2017²⁶ par la Société Internationale de lutte contre la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (*International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS)*)²⁷, le tremblement essentiel est défini par un tremblement d'action, bilatéral, touchant les membres supérieurs, faisant partie des syndromes de tremblements isolés, d'une durée minimale de 3 ans, pouvant impliquer des tremblements dans d'autres localisations (tête, voix, membres inférieurs, etc.) et caractérisés par l'absence d'autres signes neurologiques comme la dystonie, l'ataxie ou les symptômes parkinsoniens. Lorsque le tremblement essentiel est associé à d'autres signes neurologiques légers tels qu'une démarche en tandem altérée, une posture dystonique douteuse, des tremblements de repos, on parle de tremblement essentiel « plus ».

En première intention, le traitement des tremblements essentiels invalidants sévères est pharmacologique (bétabloquants, antiépileptiques, benzodiazépines, neuroleptiques, toxine botulique

²⁵ Rughani A, Schwab JM, Sidiropoulos C, Pilitsis J, Ramirez-Zamora A, Sweet JA, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic review and Evidence-Based Guidelines on Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation for the Treatment of patients with Parkinson's Disease : Executive Summary. Neurosurgery. 2018, June 1st ; 82(6) :753-6

²⁶ Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus statement on the classification of tremors from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society :IPMDS Task force on Tremor Consensus Statement. Mov Disord. 2018 ;33(1) :75-87

²⁷ Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord. 1998 ;13(suppl 3) :2-23

dans certains cas, si échec des autres traitements médicamenteux). La SCP du Vim est un traitement de seconde intention pour les patients atteints de tremblements invalidants sévères d'un membre dans le cadre du tremblement essentiel réfractaire au traitement médicamenteux ayant notamment une gêne fonctionnelle dans tous les gestes de la vie quotidienne^{28,29}.

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.

Dystonie primaire chronique généralisée

En première intention, la prise en charge des dystonies primaires ou isolées (héréditaires ou idiopathiques) généralisées est pharmacologique (antidopaminergiques, anticholinergiques, antispasmodiques, lévodopa, benzodiazépine, baclofène, toxine botulinique de type A notamment)³⁰. La stimulation cérébrale profonde du GPi est l'alternative de seconde intention pour les dystonies primaires ou isolées (idiopathiques ou héréditaires) généralisées ou segmentaires invalidantes, en cas d'inefficacité des traitements médicamenteux ou de la toxine botulinique^{31,32}.

A ce titre, la SCP a remplacé les gestes de neurochirurgie fonctionnelle de type thalamotomie ou pallidotomie, ayant des effets indésirables liés aux imprécisions de la cible stéréotaxique et à la nécessité d'effectuer un geste bilatérale. 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).

Systèmes non rechargeables versus rechargeables

Sauf exception, un stimulateur 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 batterie, un stimulateur rechargeable est à envisager lors de son remplacement. L'inconvénient principal des systèmes de SCP non rechargeables est la nécessité d'une réimplantation lorsque la batterie cesse de fonctionner.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Malgré les limites des études précédemment décrites, la Commission estime que les nouvelles données cliniques disponibles ne remettent pas en cause ses conclusions antérieures.

Au vu de ces éléments, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système de stimulation cérébrale profonde non rechargeable PERCEPT PC dans :

- Le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé,
- Le traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel,
- Le 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

²⁸ Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P et al. Treatment of essential tremor : a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Associations. J Neurol. 2013 ;260 :714-740

²⁹ Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr et al. Evidence based guideline update : treatment of essential tremor : report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology ; 77 :1752-1755

³⁰ Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update: Dystonia: Phenomenology and classification. Mov Disord. 15 juin 2013;28(7):863-73

³¹ Tamás G, Abrantes C, Valadas A, Radics P, Albanese A, Tijssen MAJ, et al. Quality and reporting of guidelines on the diagnosis and management of dystonia. Eur J Neurol. févr 2018;25(2):275-83

³² Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol 2011; 18: 5-18

d'un encadrement familial compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable, ou en primo-implantation.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Maladie de Parkinson idiopathique

La maladie de Parkinson est une affection chronique 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/hypokinésie (difficulté d'initiation, lenteur et pauvreté du mouvement), hypertonie musculaire (rigidité dite « extrapyramidale », touchant à la fois le rachis et les membres, tremblement au repos et parfois une instabilité posturale). D'autres systèmes (cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique) peuvent être atteints et sont responsables des symptômes doparésistants 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.

Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

Le tremblement essentiel invalidant sévère est lié à une activité neuronale anormale d'une boucle cérébello-corticale par le thalamus et particulièrement le 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 les patients pour les actes habituels. Progressivement, il devient visible aux autres, invalidant dans les gestes de la vie courante. L'évolution de la pathologie conduit à un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Dystonie primaire chronique généralisée

La dystonie est un trouble moteur caractérisé par des contractions musculaires soutenues ou intermittentes causant des mouvements anormaux de torsion, souvent répétitifs, parfois tremblant et/ou pouvant entraîner des postures anormales. La dystonie est souvent initiée ou aggravée lors de mouvements volontaires et associée à une activation musculaire excessive.

La dystonie primaire généralisée débute le plus souvent dès l'enfance et peut toucher tous les muscles de l'organisme. La première localisation de la dystonie et l'évolution sont variables : elle peut être focalisée ou segmentaire. Le handicap peut aller jusqu'à une paralysie générale. Dans ses formes les plus graves, la dystonie primaire généralisée 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.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Maladie de Parkinson idiopathique

La maladie de Parkinson (MP) est la cause la plus fréquente des syndromes parkinsoniens et la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer.

En raison du vieillissement de la population, il est prévu un doublement du nombre de personnes atteintes de la maladie de Parkinson d'ici 2050³³.

Prévalence

Selon la Fédération Française de Neurologie, la prévalence de la maladie de Parkinson « atteint 2 % de la population après 65 ans, soit environ 250 à 200 000 patients en France³⁴ » (au 1^{er} janvier 2025, 2 % des personnes > 65 ans équivalaient à environ 291 000 patients)³⁵. Cette estimation confirme les données retenues dans le cadre du plan maladies neurodégénératives 2025-2030, qui dénombre 300 000 personnes prises en charge pour la maladie de Parkinson³³. Selon Santé Publique France, environ 175 000 personnes étaient traitées pour une maladie de Parkinson en France en 2020, soit une prévalence de 2,63 pour 1 000 personnes, avec un âge moyen des malades au début des traitements de 75 ans. Après standardisation directe sur l'âge, la prévalence est globalement 1,5 fois plus fréquente chez les hommes (3,35 pour 1 000 personnes) que chez les femmes (2,11 pour 1 000 personnes).

Incidence

En 2020, selon Santé Publique France, 26 000 personnes ont été nouvellement traitées, soit une incidence annuelle d'environ 0,38 nouveaux cas pour 1 000 personnes. Après standardisation directe sur l'âge, l'incidence est globalement 1,5 fois plus fréquente chez les hommes (0,51 pour 1 000 personnes-années) que chez les femmes (0,29 pour 1 000 personnes-années).

Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

Une étude fait état d'une prévalence de l'ordre de 4 % du tremblement essentiel (TE) (sans distinction de gravité) dans une population caucasienne³⁶. L'épidémiologie des TE invalidants a fait l'objet d'une méta-analyse de 28 études épidémiologiques dans 19 pays³⁷. Cette méta-analyse a rapporté une prévalence des tremblements essentiels tous âges confondus de 0,9 %. Cette prévalence augmente avec l'âge : de 0,9 % en population générale, à 4,6% chez les personnes âgées de 65 ans et plus, jusqu'à 21,7 % chez les > 95 ans. En France, la prévalence des TE est estimée à plus de 300 000 personnes soit 0,5 %, dont 30 000 patients atteints par une forme sévère ou invalidante (soit une prévalence de 0,05 %). La prévalence augmente progressivement avec l'âge et peut atteindre jusqu'à 14 % chez les sujets de plus de 65 ans³⁸.

Dystonie primaire chronique généralisée

Prévalence

Les données épidémiologiques disponibles mettent en évidence des prévalence variables selon les populations et pays étudiés. Une étude a estimé la prévalence globale de la dystonie en Europe, toutes formes confondues, à 152 (IC95% = 142-162) par million d'habitants (dont dystonie focalisée : 117 par million ; dystonie segmentaire : 32 par million)³⁹. Cette étude ne fournit pas de détails sur la prévalence de la dystonie primaire ou isolée héréditaire/idiopathique généralisée. Elle identifie néanmoins les prévalences des formes les plus fréquentes de dystonie focale : dystonie cervicale (57 par million IC95% = 51-63), blépharospasme (36 par million, IC95% = 31-41) et crampe de l'écrivain (14 par

³³ Stratégie nationale maladies neurodégénératives 2025-2030. Septembre 2025.

https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp_strategie_nationale_maladies_neurodegeneratives_2025_2030.pdf

³⁴ Fédération Française de Neurologie (FFN), Maladie de Parkinson <https://www.ffn-neurologie.fr/maladies/maladie-de-parkinson/>

³⁵ INSEE. Bilan démographique 2024. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/8313981?sommaire=8313983>

³⁶ 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

³⁷ Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25:534–541

³⁸ Association des personnes concernées par le tremblement essentiel (Aptes), Dossier de presse : Le tremblement essentiel : 300 000 personnes sans traitement, Octobre 2015

³⁹ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000, 247, 787-792

million, IC95% = 11-17). D'autres sources estiment qu'en Europe, la prévalence de la dystonie généralisée est comprise entre 3 et 5 par million d'habitant, soit 1/330 000 à 1/200 000⁴⁰.

Incidence

Aucune donnée concernant l'incidence de la pathologie n'a été identifiée.

4.2.3 Impact

Dans les indications revendiquées, le système PERCEPT PC répond à un besoin déjà couvert par les autres systèmes de stimulation cérébrale profonde non rechargeables inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Le système PERCEPT PC a un intérêt pour la santé publique en raison de son intérêt thérapeutique dans la maladie de Parkinson, les tremblements essentiels invalidants sévères et la dystonie primaire généralisée chronique qui sont des pathologies susceptibles d'engendrer un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement et la modification des conditions d'inscription de PERCEPT PC sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans 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, 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 compatible avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable, ou en primo-implantation. »

5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

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.

⁴⁰ Orphanet, Dystonie primaire à début précoce ; 2019, N° : ORPHA :256

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 UPDRS⁴¹ III en « off » et en « on », tests chronométrés...) pour la maladie de Parkinson ;
- Une évaluation du tremblement et/ou du mouvement (clinique et vidéo ou analyse du mouvement) ;
- Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des anomalies contre-indiquant l'intervention ;
- Une évaluation neuropsychologique (pour éliminer une démence débutante 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 participé 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 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 plateforme 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 plateforme technique.

⁴¹ L'échelle MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) évalue l'évolution des symptômes de la maladie de Parkinson. Elle est constituée de 4 sections dont la section III (MDS-UPDRS III) permettant de réaliser un examen moteur. Score entre 0 (meilleur état) et 132 (pire état). Une diminution de 5 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative.

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

Maladie de Parkinson idiopathique

Critères de sélection dans la maladie de Parkinson

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

1. Âge 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 ≤ 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 ≥ 1 (1=1 à 25% de la journée), définie par l'UPDRS IV
OU
b/ Présence de dyskinésies :
 - Dont la durée est ≥ 1 (1 = 1 à 25% de la journée), définie par l'UPDRS IV,
 - Et l'incapacité liée à ces dyskinésies est ≥ 1 , définie par l'UPDRS IV.
4. Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par un impact sur l'autonomie (score de Schwab & England ≤ 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 comportemental, mauvaise coopération, difficultés familiale ou sociale.

Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

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 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,...).

Dystonie primaire généralisée chronique

Critères de sélection dans la dystonie primaire généralisée

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

Adéquation avec les modèles, références et conditionnements

Au vu des informations transmises par le demandeur, la Commission estime que les modèles, les références et les conditionnements du produit sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation retenues.

IRM compatibilité

Selon les directives IRM du demandeur⁴², le système PERCEPT PC est compatible avec un examen IRM sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique de 1,5 ou 3 T ;
- Corps entier admissible 1,5 T :
 - Système cylindrique horizontal 1,5 T pour la résonance du noyau d'hydrogène, environ 64 MHz ;
 - Gradient de champ spatial maximum de 1900 G/cm (19 T/m) ;
 - Antennes RF :
 - Antennes de transmission de corps entier RF (antenne de transmission intégrée) avec antenne de réception : tout type
 - Antenne volumique de transmission/réception de tête détachable
 - Antenne volumique de transmission/réception d'extrémité inférieure détachable
 - Puissance RF, selon l'emplacement de l'implantation :
 - Emplacement d'implantation thoracique : pour n'importe quel modèle d'électrode DVS : $B1+rms \leq 2,0\mu T$
 - Emplacement d'implantation abdominal
 - Pour les électrodes modèle B33005/B33015 : $B1+rms \leq 1,7\mu T$

⁴² Directives d'IRM pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde de Medtronic 37601, 37602, 37603, 37612, B35200, B35300. Version du 01/08/2022

- Pour les électrodes modèle 3387/3389/3391 : $B1_{rms} \leq 2,0 \mu T$
 - Mode de fonctionnement : mode normal ou mode contrôlé de premier niveau
- Pour les appareils d'IRM 1,5 T qui ne rapportent pas $B1_{rms}$, limiter les Taux d'absorption spécifique (TAS) $\leq 1,0 W/kg$
- Caractéristiques de pente de gradients maximum : 200 T/m/s ou moins par axe
- Corps entier admissible 3 T :
 - Pour le modèle B35200 PERCEPT PC ou B35300 PERCEPT RC et tous les systèmes DBS uniquement à électrodes : Système cylindrique horizontal 3T pour la résonance du noyau d'hydrogène, environ 128 MHz ;
 - Gradient de champ spatial maximum de 2000 G/cm (20T/m) ;
 - Antenne RF :
 - Antenne de transmission de corps entier RD (antenne de transmission intégrée) avec antenne de réception : tout type
 - Antenne volumique de transmission/réception de tête détachable
 - Antenne volumique de transmission/réception d'extrémité inférieure détachable
 - Puissance RF, selon l'emplacement de l'implantation :
 - Pour les électrodes modèle B33005/B33015 : $B1_{rms} \leq 2,0 \mu T$
 - Pour les électrodes modèle 3387/3389/3391 : $B1_{rms} \leq 2,5 \mu T$
 - Mode de fonctionnement : mode normal ou mode contrôlé de premier niveau
 - Pour les appareils d'IRM 3 T qui ne rapportent pas $B1_{rms}$, limitez les taux d'absorption spécifique (TAS) $\leq 1,0 W/kg$
- Aucune restriction relative aux repères. Tous les emplacements anatomiques peuvent être examinés.
- Les durées d'examen par IRM ne doivent pas excéder 30 minutes de durée d'examen actif au total dans une période de 90 minutes (chaque période de 90 minutes doit inclure 60 minutes de durée d'attente au total).

La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)⁴³.

6. Amélioration du Service Rendu (ASR)

6.1 Comparateur retenu

Les autres systèmes de SCP non rechargeables inscrits sur la LPPR dans les indications revendiquées.

6.2 Niveau d'ASR

La Commission reconnaît l'intérêt potentiel de la stimulation adaptative permise par les systèmes de la gamme PERCEPT pour la prise en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson, notamment dans l'automatisation du traitement. Néanmoins, les données disponibles, compte tenu de leurs limites, ne permettent pas d'objectiver la supériorité de la stimulation cérébrale profonde adaptative (aDBS) par rapport à la stimulation continue (cDBS), ni de comparer le système PERCEPT PC avec

⁴³ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

les autres systèmes de SCP non rechargeables. Ces bénéfices potentiels devront être démontrés, notamment au travers des résultats des études en cours.

La Commission s’est prononcée pour une absence d’amélioration du Service Rendu (ASR V) de PERCEPT PC par rapport aux autres systèmes de SCP non rechargeables inscrits sur la LPPR dans les indications revendiquées.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n’est attendue pour le renouvellement d’inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l’inscription au remboursement des produits et prestations. Les résultats actualisés du registre de suivi post-commercialisation devront être fournis.

8. Durée d’inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints :

- De symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l’apparition d’une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England ≤ 70 % à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ;
- De tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel ;
- De 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 compatible avec l’utilisation d’un système de neurostimulation implantable rechargeable ou en primo-implantation.

Aucune donnée épidémiologique permettant d’estimer la population cible dans les indications retenues n’ayant été identifiée, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information (PMSI) sont utilisées pour estimer la population de patients implantés avec un système de stimulation cérébrale profonde.

Le nombre de personnes ayant eu au moins un système de stimulation cérébrale profonde remboursé, associé à un diagnostic (principal, relié ou associé) de maladie de Parkinson (CIM-10 : G20), de dystonie primaire généralisée chronique (CIM 10 : G24) ou de tremblements essentiels (CIM-10 : G250) entre 2020 et 2024 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Types de stimulateur	Codes LPPR	Maladie de Parkinson (CIM-10 : G24)					Tremblements essentiels (CIM-10 : G250)					Dystonie (CIM-10 : G20)				
		2020	2021	2022	2023	2024	2020	2021	2022	2023	2024	2020	2021	2022	2023	2024

Stimu- lateur simple canal	3449605 3453802	161	166	119	133	116	35	51	31	25	20	38	36	30	20	18
Stimu- lateur à double canal re- char- geable	3439890 3427940 3436838 3427437	333	346	351	184	314	59	80	85	82	101	93	92	109	68	109
Stimu- lateur à double canal non re- char- geable	3444772 3420910 3492920 3451938 3433857	424	445	489	406	411	33	39	43	42	66	93	112	141	78	104
Total		918	957	959	723	841	127	170	159	149	187	224	240	280	166	231

À défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. À titre informatif, la population de patients implantés avec un système de stimulation cérébrale profonde dans les indications retenues, stable sur les 5 dernières années, était d'environ 1 260 en 2024 avec la répartition suivante selon les indications :

- 841 patients dans la maladie de Parkinson
- 187 dans les tremblements essentiels
- 231 dans la dystonie

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Etude ADAPT PD - Helen M. Bronte-Stewart, Martijn Beudel; Jill L. Ostrem; et al - Long-Term Personalized Adaptive Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease : A Nonrandomized Clinical Trial
Type de l'étude	Etude clinique à recueil prospectif des données, multicentrique, randomisée, avec phase de crossover en simple aveugle comparant deux modes de stimulation adaptative (aDBS) (Simple seuil et double seuil)
Date et durée de l'étude	Inclusions : décembre 2020 à avril 2022. Suivi long-terme : jusqu'à 10 mois
Objectif de l'étude	Évaluer la tolérance, l'efficacité et la sécurité de la stimulation cérébrale profonde adaptative (aDBS) sur du long terme chez des patients atteints de maladie de Parkinson initialement stables sous stimulation cérébrale profonde continue (cDBS).
METHODE	
Critères de sélection	– Patients ≥ 18 ans atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique, – Patients implantés avec un dispositif PERCEPT PC de la société MEDTRONIC, connecté à des électrodes (Modèles LEGACY - 3387/3389 ou SENSIGHT- B33005 or B33015) et des extensions (Model 37085, 37086, ou extensions SENSIGHT B34000) de façon bilatérale dans la même cible : Globus Pallidus interne (GPi) ou noyau subthalamique (STN) ; – Patients répondeurs à la stimulation cérébrale profonde continue (cDBS) selon le praticien ; avec des paramètres de stimulation et un traitement médicamenteux stables ; – Avec une amplitude de pic LFP ≥ 1,2 µV dans la bande α-β sur au moins une électrode.
Cadre et lieu de l'étude	Etude internationale réalisée dans 10 centres (7 aux États-Unis, 1 en France, 1 aux Pays-Bas et 1 au Canada). Etude constituée de 4 phases d'évaluation : – Phase initiale cDBS (baseline) : évaluation initiale de la cDBS et OFF stimulation (environ 1 mois) ; – Phase de mise en place de l'aDBS et d'ajustement (environ 2 mois), avec randomisation de l'ordre de réalisation des évaluations de l'aDBS (simple ou double seuil). Chaque mode aDBS est évalué à l'aide de l'échelle GIC. Les patients pour lesquels les deux modes aDBS sont acceptables par rapport à la cDBS sont randomisés et soumis à deux périodes d'évaluation en aveugle (aDBS simple seuil et aDBS double seuil) ; les patients pour lesquels un mode aDBS n'est pas acceptable par rapport à la cDBS ne sont pas randomisés et effectuent une seule visite d'évaluation aDBS avec le seul mode acceptable ; – Phase d'évaluation de l'aDBS (environ 2 mois) : constituée de 2 phases de traitement (une par mode aDBS acceptable). Une visite d'évaluation est effectuée après chaque période de traitement – Phase de suivi à long terme (environ 10 mois) : 4 visites de suivi programmées, dans le mode aDBS préférentiel du patient et de l'investigateur. Au cours de la dernière visite de suivi, un questionnaire supplémentaire sera fourni au patient afin de déterminer sa préférence.
Produits étudiés	Système PERCEPT PC comme défini plus haut (critères d'inclusion), comparaison de l'aDBS (intervention) à la cDBS (contrôle)
Critère de jugement principal	Critère de succès – définition initiale : % de patients avec un temps « on » sous aDBS sans dyskinésie invalidante dépassant un seuil défini, par patient comme une variation d'heures en temps « on » en aDBS d'au moins -1 écart-type par rapport à la stimulation continue (aDBS-cDBS > -1 SD). Évaluation prévue avec un objectif de performance de 50 % – critère révisé a posteriori, afin de limiter le risque d'erreur de type I (inflation du risque α) : seuil basé sur le temps comme « pas plus de 2h en moins de Temps On sans dyskinésie invalidante lorsque l'aDBS est activée, comparativement à la cDBS » (détails ci-dessous dans la méthode d'analyse des résultats). Le Temps « On » a été mesuré grâce à un journal, complété par les patients toutes les 30 minutes sur 3 jours consécutifs. Seuls les résultats relatifs à l'analyse prévue a priori sont rapportés
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires :

	– Diminution de l'énergie électrique totale fournie (TEED) pour chaque mode aDBS pendant la période d'évaluation, par rapport à la cDBS.
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Calcul de l'échantillon basé sur une distribution selon une loi binomiale pour un test exact unilatéral ($\alpha = 0,0125$), avec hypothèse alternative de 85 % (patients dépassant le seuil), résultant en un minimum de 36 participants pour atteindre une puissance d'au moins 90 % pour le rejet de l'objectif de performance de 50 %.
Population de l'étude	L'analyse principale des objectifs a été réalisée sur la cohorte principale composée uniquement des patients ayant été implantés avec des électrodes non directionnelles LEGACY, ou avec des électrodes directionnelles SENSIGHT programmées en mode non directionnel, ayant entamé la phase d'évaluation après randomisation ou après attribution du traitement pour les sujets ne pouvant être configurés que pour un mode aDBS.
Méthode de randomisation	Randomisation en simple aveugle (pour les participants) et en cross-over pour les patients supportant les deux modes d'aDBS (simple seuil – ST-aDBS et double seuil – DT-aDBS) entre les patients simple seuil et double seuil : 30 jours dans chaque mode successivement.
Méthode d'analyse des résultats	La proportion de participants ayant un temps « ON » dépassant le seuil de performance défini initialement lors de la phase d'évaluation aDBS a été comparée à 50 % à l'aide d'un test exact binomial pour chaque mode aDBS. Une imputation multiple a été utilisée si plus de 5 % des données étaient manquantes pour les critères de jugement principal ou secondaire. Le seuil de performance redéfini post hoc est plus conservateur et permet de limiter le risque d'erreur de type I (risque α). Les groupe « Simple seuil » aDBS (ST-aDBS) et « double seuil » aDBS (DT-aDBS) ont été évalués séparément en utilisant un risque alpha corrigé de Bonferroni ($0,025/2 = 0,0125$ pour le seuil de p-value). Une stratégie de gestion des données manquantes a été mise en place pour les critères de jugements principal et secondaire : si $\leq 5\%$ des données sont manquantes pour l'analyse, aucune imputation ne sera utilisée. Sinon, si des données manquantes sont observées, une imputation multiple sera utilisée pour l'analyse des objectifs principaux et secondaires.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Au total 68 patients ont été recrutés dans la cohorte principale faisant l'objet de cette analyse. Parmi eux : 45 ont complété la phase d'évaluation aDBS, 44 ont poursuivi le suivi long-terme
Durée du suivi	68 patients ont été recrutés dans la cohorte principale Entre le recrutement et la fin de l'inclusion de la phase cDBS, 16 patients sortis d'étude : – 6 pour des raisons personnelles (impossibilité d'être en Med Off, stress, problème pour se rendre aux visites) – 10 en raison de détection des LFPs insuffisantes ou artéfacts* (*Que des électrodes Legacy) À la fin de la phase de mise en place de l'aDBS/optimisation, 7 sortis d'étude : – 2 patients n'ont pas toléré l'aDBS (aucun mode) – 2 patients dont le signal alpha/beta a été perdu – 3 patients n'ont pas pu se rendre aux visites (difficulté pour voyager, indisponibilité de l'aidant) À la fin de la phase d'évaluation de l'aDBS, 1 patient a préféré retourner en cDBS (sorti d'étude). 44/45 patients sont restés en aDBS et sont entrés dans la phase de suivi à long terme Pendant la phase de suivi à long terme, 4 patients sortis d'étude – 1 a choisi de retourner en cDBS – 2 pour lesquels l'investigateur a pris la décision de retourner en cDBS – 1 en raison de difficulté pour venir au centre

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques initiales		Cohorte principale (N = 68) Moyenne +/- Ecart type	
	Âge, moyenne (SD) [min-max], ans		62,2 (8,4) [36-75]	
	Durée de la maladie de Parkinson, moyenne (SD), ans		13,5 (6,8)	
	Durée des dyskinésies, moyenne (SD), ans		6,9 (4,8)	
	Durée des fluctuations motrices, moyenne (SD), ans		7,6 (4,6)	
	Durée du traitement par lévodopa, moyenne (SD), ans		10,7 (6,1)	
	Dose quotidienne équivalente de lévodopa, moyenne (SD), mg		561,9 (568,3)	
	Sexe, n (%)		Homme : 48 (70,6 %) Femme : 20 (29,4%)	
	Site cible, n (%)		STN : 51 (75 %) GPi : 17 (25%)	
	Années depuis l'implantation, moyenne (SD) [min-max]		3,4 (3,3) [0,2-11,3]	
	Score MDS-UPDRS part III, moyenne (SD) (n=58)		45,7 (14,9)	
	Tremblement		8,8 (6,4)	
	Rigidité		8,3 (3,6)	
	Bradykinésie		22,9 (8,3)	
	Axial		5,6 (3,0)	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Mode aDBS	Seuil du critère de succès utilisé	Proportion de patients atteignant le seuil (valeur exacte de la borne basse de l'IC unilatéral à 97,5%)	P-valeur
	Simple seuil ST-aDBS (n=35)	-1 SD	87% (68,9 %)	NA
	Double seuil DT aDBS (n= 40)	-1 SD	95% (81,2 %)	NA
	Simple seuil ST-aDBS (n=35)	-2h/j (post hoc)	79% (59,4 %)	<0,001
	Double seuil DT aDBS (n= 40)	-2h/j (post hoc)	91% (75,6 %)	<0,001
	Aucune différence de proportion de succès n'a été identifiée selon le site d'investigation (Etats-Unis vs hors Etats-Unis), la cible de stimulation, le type d'électrode. Parmi les 30 patients ayant été randomisés, et évalué les 2 modes d'aDBS, aucun effet de carry-over n'a été identifié (p=1,0). Comparaison des temps « ON » avec et sans dyskinésie invalidantes et Temps OFF et autres critères cliniques issus du journal des patients			

	Critère d'évaluation	Mode	Moyenne cDBS (E.T)	Moyenne aDBS (E.T)	Différence moyenne (IC 97,5%)	Taille d'effet (% de changement moyen)
	Temps « on » sans dyskinésies invalidantes (h/j)	Simple seuil	12,24 (0,57)	12,87 (0,66)	0,6 (-0,78 ; 2,04)	0,17 ; 5%
		Double seuil	12,30 (0,57)	13,62 (0,46)	1,3 (0,2 ; 2,5)	0,41 ; 11%
		Mode sélectionné	12,22 (0,53)	13,65 (0,48)	1,4 (0,25 ; 2,61)	0,42 ; 11%
	Temps « on » avec dyskinésies invalidantes (h/j)	Simple seuil	0,83 (0,30)	0,54 (0,27)	-0,3 (-0,77 ; 0,17)	0,25 ; -36%
		Double seuil	0,73 (0,27)	0,59 (0,29)	-0,1 (-0,62 ; 0,35)	0,08 ; -19%
		Mode sélectionné	0,73 (0,24)	0,48 (0,26)	-0,3 (-0,74 ; 0,22)	0,22 ; -41%
	Temps « off » (h/j)	Simple seuil	2,77 (0,50)	2,09 (0,62)	-0,7 (-2,12 ; 0,75)	0,20 ; -25%
		Double seuil	2,83 (0,52)	1,26 (0,32)	-1,6 (-2,57 ; -0,56)	0,63 ; -55%
		Mode sélectionné	2,91 (0,47)	1,20 (0,32)	-1,7 (-2,77 ; -0,65)	0,56 ; -58%
	Temps de sommeil (h/j)	Simple seuil	8,12 (0,25)	8,37 (0,32)	0,3 (-0,43 ; 0,94)	0,17 ; 3%
		Double seuil	8,12 (0,23)	8,54 (0,23)	0,4 (-0,11 ; 0,94)	0,32 ; 5%
		Mode sélectionné	8,11 (0,21)	8,61 (0,23)	0,5 (0,03 ; 0,97)	0,37 ; 6%
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Résultats inhérents au critère de jugement secondaire concernant l'énergie électrique totale délivrée (TEED) :					
	Mode aDBS	TEED moyen cDBS	TEED moyen aDBS	Différence moyenne (IC 97,5%)	p-value	
	Simple seuil ST-aDBS (n=35)	148,1 µW	vs 125,0 µW	-22,3 (-42,0 à -2,6)	0,01	
	Double seuil DT aDBS (n= 40)	172,1 µW	vs 148,5 µW	-22,3 (-48,0 à -3,3)	0,05	
	Mode sélectionné (n= 45)	166,3 µW	vs 137,4 µW	-27,0 (-48,9 à -5,1)	0,007	
Parmi les 30 patients ayant été randomisés et évalué les 2 modes d'aDBS, aucun effet de carry-over n'a été identifié (p=0,428).						
Aucune différence de changement de l'énergie totale délivrée n'a été identifiée selon le site d'investigation (Etats-Unis vs hors Etats-Unis), la cible de stimulation, le type d'électrode.						
Événements indésirables	Critère de sécurité :					
		Nombre d'événements (Nbre de participants [% des participants])				

Classe de système d'organes	Phase d'inclusion (n = 68)	Phase de réglage aDBS (n = 53)	Phase d'évaluation aDBS (n = 45)	Phase de suivi long-terme (n = 44)
Tous événements indésirables	3 (3) [4,4 %]	60 (30) [56,6 %]	17 (13) [28,9 %]	16 (13) [29,5 %]
Troubles psychiatriques				
Insomnie	0	2 (2) [3,8 %]	0	0
Apathie	0	1 (1) [1,9 %]	0	0
Humeur dépressive	0	0	0	1 (1) [2,3 %]
Trouble du contrôle des impulsions	1 (1) [1,5 %]	0	0	0
Troubles du système nerveux				
Symptômes de la maladie de Parkinson (aggravation)	0	13 (12) [22,6 %]	6 (6) [13,3 %]	4 (4) [9,1 %]
Dyskinésie	0	17 (13) [24,5 %]	2 (1) [2,2 %]	3 (2) [4,5 %]
Tremblement	1 (1) [1,5 %]	5 (4) [7,5 %]	2 (2) [4,4 %]	0
Dystonie	0	2 (1) [1,9 %]	0	1 (1) [2,3 %]
Paresthésie	0	4 (3) [5,7 %]	1 (1) [2,2 %]	0
Phénomène de « freezing » (blocage de la marche)	1 (1) [1,5 %]	0	1 (1) [2,2 %]	2 (2) [4,5 %]
Tremblement de repos parkinsonien	0	3 (3) [5,7 %]	0	1 (1) [2,3 %]
Vertiges	0	3 (3) [5,7 %]	0	0
Phénomène on-off	0	1 (1) [1,9 %]	0	1 (1) [2,3 %]
Bradykinésie	0	1 (1) [1,9 %]	0	0
Dysarthrie	0	1 (1) [1,9 %]	0	0
Hémi-paraesthésie	0	1 (1) [1,9 %]	0	0
Contractions musculaires involontaires	0	1 (1) [1,9 %]	0	0
Troubles oculaires				
Blépharospasme	0	1 (1) [1,9 %]	0	0
Troubles vasculaires				
Bouffées de chaleur	0	1 (1) [1,9 %]	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dysphonie	0	0	0	1 (1) [2,3 %]
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	0	1 (1) [1,9 %]	0	0

	Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
	Raideur musculosquelettique	0	0	2 (2) [4,4 %]	0
	Rigidité musculaire	0	1 (1) [1,9 %]	0	0
	Fasciculations musculaires	0	0	0	1 (1) [2,3 %]
	Douleur à la mâchoire	0	0	1 (1) [2,2 %]	0
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Asthénie	0	0	1 (1) [2,2 %]	0
	Lenteur	0	1 (1) [1,9 %]	0	0
	Lésions, intoxications et complications procédurales				
	Chute	0	0	1 (1) [2,2 %]	0
	Problèmes liés au dispositif				
	Problème de stimulation du dispositif (dyskinésie due à une surstimulation)	0	0	0	1 (1) [2,3 %]

Annexe 2. Rapport clinique du registre de suivi post-commercialisation : Liste des événements indésirables rapportés

	Données Monde				Données France			
	Nombre d'événements rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ⁴⁴ (%)	Nombre d'événements indésirables graves ⁴⁵ rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)	Nombre d'événements indésirables rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves ⁴⁶ (%)	Nombre d'événements indésirables graves rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)
Toutes indications confondues								
Total	822	361 (24,5 %)	214	152 (10,3 %)	258	90 (58,8 %)	72	38 (24,8 %)
Maladie de Parkinson⁴⁷								
Total EI	449	212 (20,8 %)	115	88 (8,6 %)	127	50 (55,6 %)	38	23 (25,6 %)
Événements cliniques	372	180 (17,7 %)	87	71 (7 %)	98	43 (47,8 %)	25	16 (17,8 %)
Dysarthrie	-	-	-	-	10	9 (10 %)	1	1 (1,1 %)
Trouble de la parole	-	-	-	-	7	7 (7,8 %)	2	2 (2,2 %)
Trouble de l'équilibre	-	-	-	-	6	6 (6,7 %)	0	0 (0 %)
Prise de poids	-	-	-	-	6	6 (6,7 %)	0	0 (0 %)
Trouble de la démarche	-	-	-	-	5	5 (5,6 %)	2	2 (2,2 %)
Tremblement	-	-	-	-	8	5 (5,6 %)	0	0 (0 %)
Trouble du comportement	-	-	-	-	4	4 (4,4 %)	0	0 (0 %)
Dépression	-	-	-	-	3	3 (3,3 %)	0	0 (0 %)

⁴⁴ Nombre de patients inclus au total dans le monde : 1 472 patients

⁴⁵ Événements ayant conduit à un décès, une détérioration grave de la santé d'un patient qui s'est traduit par une maladie ou une blessure mettant en jeu le pronostic vital, une altération permanente d'une structure ou d'une fonction de l'organisme, une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante, une intervention médicale ou chirurgicale visant à prévenir l'altération permanente d'une structure ou d'une fonction de l'organisme, ou ayant conduit à une souffrance ou une mort fœtale ou une anomalie congénitale ou une malformation à la naissance.

⁴⁶ Nombre de patients au total inclus en France : 153 patients

⁴⁷ Seuls les événements indésirables dont la fréquence est > 3 % dont rapportés dans le rapport

	Données Monde				Données France			
	Nombre d'événements rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ⁴⁴ (%)	Nombre d'événements indésirables graves ⁴⁵ rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)	Nombre d'événements indésirables rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ⁴⁶ (%)	Nombre d'événements indésirables graves rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)
Infection du site du dispositif	-	-	-	-	3	3 (3,3 %)	3	
Événement lié au dispositif	83	70 (6,9 %)	31	28 (2,8 %)	29	24 (26,7 %)	13	11 (12,2 %)
Problème d'impédance	49	47 (4,6 %)	9	9 (0,9 %)	17	17 (18,9 %)	4	4 (4,4 %)
Déplacement de l'électrode	-	-	-	-	6	4 (4,4 %)	5	4 (4,4 %)
Défaut de source électrique du dispositif	-	-	-	-	3	3 (3,3 %)	2	2 (2,2 %)
Tremblements essentiels⁴⁷								
Total EI	243	93 (33,2 %)	51	34 (12,1 %)	77	25 (62,5 %)	16	9 (22,5 %)
Événements cliniques	195	79 (28,2 %)	32	24 (8,6 %)	55	25 (62,5 %)	7	6 (15 %)
Tremblements	62	28 (10 %)	2	2 (0,7 %)	9	8 (20 %)	0	0 (0 %)
Dysarthrie	18	16 (5,7 %)	1	1 (0,4 %)	10	10 (25 %)	1	1 (2,5 %)
Trouble de l'équilibre	-	-	-	-	7	7 (17,5 %)	1	1 (2,5 %)
Paresthésie	-	-	-	-	4	4 (10 %)	0	0 (0 %)
Ataxie	-	-	-	-	3	3 (7,5 %)	0	0 (0 %)
Sensation de choc électrique	-	-	-	-	2	2 (5 %)	1	1 (2,5 %)
Dépression	-	-	-	-	2	2 (5 %)	1	1 (2,5 %)
Céphalées	-	-	-	-	2	2 (5 %)	0	0 (0 %)
Dispositif inefficace	-	-	-	-	2	2 (5 %)	0	0 (0 %)

	Données Monde				Données France			
	Nombre d'événements rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ⁴⁴ (%)	Nombre d'événements indésirables graves ⁴⁵ rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)	Nombre d'événements indésirables rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ⁴⁶ (%)	Nombre d'événements indésirables graves rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)
Événement lié au dispositif	50	37 (13,2 %)	22	18 (6,4 %)	22	14 (35 %)	9	7 (17,5 %)
Problème d'impédance	28	21 (7,5 %)	7	5 (1,8 %)	17	10 (25 %)	5	3 (7,5 %)
Délogement de l'électrode	-	-	-	-	2	2 (5 %)	2	2 (5 %)
Dystonie⁴⁷								
Total EI	69	20 (25,0 %)	24	10 (12,5 %)	32	6 (50 %)	15	3 (12 %)
Événements cliniques	51	16 (20 %)	20	9 (11,3 %)	22	4 (33,3 %)	13	3 (25 %)
Dystonie	7	5 (6,3 %)	2	1 (1,3 %)	4	2 (16,7 %)	2	1 (8,3 %)
Dysarthrie	-	-	-	-	2	2 (16,7 %)	0	0 (0 %)
Dyskinésie	3	3 (3,8 %)	6	3 (3,8 %)	2	2 (16,7 %)	1	1 (8,3 %)
Infection du site d'implantation	6	3 (3,8 %)	6	3 (3,8 %)	5	2 (16,7 %)	5	2 (16,7 %)
Dysphagie	-	-	-	-	2	1 (8,3 %)	1	1 (8,3 %)
Céphalées	-	-	-	-	1	1 (8,3 %)	0	0 (0 %)
Inflammation du site d'implantation	-	-	-	-	1	1 (8,3 %)	0	0 (0 %)
Dispositif inefficace	-	-	-	-	1	1 (8,3 %)	1	1 (8,3 %)
Infection de la plaie	-	-	-	-	1	1 (8,3 %)	1	1 (8,3 %)
Événement lié au dispositif	21	12 (15 %)	7	6 (7,5 %)	10	4 (33,3 %)	2	2 (16,7 %)
Problème d'impédance	10	8 (10 %)	2	2 (2,5 %)	5	4 (33,3 %)	1	1 (8,3 %)

	Données Monde				Données France			
	Nombre d'événements rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ⁴⁴ (%)	Nombre d'événements indésirables graves ⁴⁵ rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)	Nombre d'événements indésirables rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ⁴⁶ (%)	Nombre d'événements indésirables graves rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)
Dispositif défectueux	-	-	-	-	1	1 (8,3 %)	0	0 (0 %)
Domage de l'électrode	-	-	-	-	1	1 (8,3 %)	1	1 (8,3 %)
Problème de source électrique	-	-	-	-	1	1 (8,3 %)	0	0 (0 %)
Délogement de l'électrode	-	-	-	-	2	1 (8,3 %)	0	0 (0 %)