



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La stimulation cérébrale profonde chez les patients atteints de la maladie de Parkinson*

n° 14
déc. 2002

Avant que l'OCCETS ne décide d'évaluer une technologie de la santé, une évaluation préliminaire des écrits est effectuée. Les évaluations préliminaires reposent sur une recherche documentaire d'envergure limitée. Il ne s'agit pas d'examen systématiques poussés de la documentation. Elles sont présentées comme guide éclair d'information actuelle et importante sur les évaluations en la matière. Les lecteurs sont avertis que les évaluations préliminaires n'ont pas fait l'objet d'un examen critique par des pairs de l'extérieur.

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est un trouble moteur évolutif et chronique. La bradykinésie, la rigidité, les tremblements et la perte d'équilibre sont au nombre des principaux symptômes de la MP^{1,2}. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une MP idiopathique, c.-à-d. que sa cause est inconnue^{1,2}. Dans un nombre de cas restreint, le syndrome de la MP est subordonné à une encéphalite virale, à des neurotoxines ou à des antipsychotiques.

Les symptômes de la MP sont attribuables à une perte de cellules nerveuses, dont la cause est inconnue, dans les formations pigmentées de la pars compacta du locus niger et dans le locus coeruleus du cerveau moyen². Les neurones de la pars compacta du locus niger assurent la libération de dopamine dans le striatum, qui fait partie des noyaux gris centraux. Chez la personne atteinte de la MP, la perte de neurones de la pars compacta conduit à une diminution de la dopamine dans le striatum et, en bout de ligne, à une moindre excitation thalamique du cortex moteur.

La MP fait l'objet de 2,6 % de l'ensemble des diagnostics neurologiques³. La prévalence de la MP s'établit à environ 300 cas pour 100 000 personnes et selon les estimations, son incidence s'établit à 20,5 cas pour 100 000 personnes par année⁴. La maladie touche autant les hommes que les femmes. L'âge à l'apparition de la MP varie. Habituellement, elle survient entre 50 et 80 ans⁵. Selon des estimations, l'âge moyen à l'apparition s'établit à 52 ans au Canada⁶. Les signes de la MP sont courants chez les personnes âgées. À l'heure actuelle, 1 % des personnes de plus de 65 ans sont aux prises avec la MP en Amérique⁵. Encore que l'évolution de la maladie varie énormément, les symptômes de la MP peuvent prendre une importance telle au fil du temps qu'il arrive qu'ils entraînent une immobilité complète en 10 à 20 ans, malgré la pharmacothérapie¹.

Le traitement de la MP vise actuellement à contrôler les symptômes plutôt qu'à prévenir une dégénérescence plus marquée des neurones. On utilise divers médicaments, seuls ou en association, pour traiter la maladie de Parkinson. Ces médicaments comprennent les agents dopaminergiques (agonistes de la dopamine, amantadine), la lévodopa conjuguée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase (DDC) ou à des inhibiteurs de la COMT, la sélégiline, inhibiteur de la monoamine oxydase de type B, ainsi que les agents anticholinergiques⁷. Les patients qui sont atteints de la maladie au stade ultime sont gravement handicapés et ne répondent pas bien à la pharmacothérapie. La chirurgie a joué un rôle dans le traitement de la MP, surtout auprès de patients qui ne peuvent présenter une réponse satisfaisante aux médicaments disponibles¹.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La stimulation cérébrale profonde chez les patients atteints de la maladie de Parkinson*

Les interventions de neurochirurgie fonctionnelle contre la MP (exception faite de la transplantation) ciblent présentement trois régions du cerveau² : le noyau ventral intermédiaire du thalamus, le pallidum interne et le noyau sous-thalamique. Il y a deux voies de chirurgie fonctionnelle dans ces régions : la création de lésions au SNC dans ces régions et la stimulation cérébrale profonde.

Avant l'introduction de la lévodopa, le traitement de la MP faisait appel principalement à la création de lésions dans le thalamus (thalamotomie), dans le pallidum interne (pallidectomie), ou encore dans le noyau sous-thalamique. Le principal désavantage des lésions chirurgicales tient à ce qu'elles sont irréversibles et pourraient limiter l'efficacité de nouvelles interventions auxquelles on aura accès.

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une nouvelle intervention neurochirurgicale indiquée comme traitement d'appoint des tremblements parkinsoniens graves que la pharmacothérapie ne parvient pas à contrôler suffisamment. La SCP est une méthode qui fait appel à une électrode implantée dans le cerveau dont le fil conducteur est relié à un cardiostimulateur introduit sous la peau¹. Elle permet l'application d'une stimulation électrique à haute fréquence dans la région visée. Voici certains de ses avantages : (1) elle ne commande pas la création de lésions cérébrales irréversibles; (2) la possibilité de pratiquer des interventions bilatérales à faible risque; (3) elle permet la modification des paramètres liés à la région visée et à la stimulation.

Le 14 janvier 2002, la FDA des É.-U. a autorisé l'utilisation des systèmes de SCP quadripolaire implantable permettant une programmation multiple pour la stimulation du noyau sous-thalamique et du pallidum dans le traitement de la MP chez les patients dont les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés par la pharmacothérapie, si les tremblements donnent lieu à une invalidité importante³. Le système a aussi été approuvé au Canada (communication personnelle, Kathleen Savage, Santé Canada).

Questions de recherche

Cette étude a été proposée pour l'évaluation, au moyen d'un examen systématique, de l'innocuité et de l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde. On peut poser les questions de recherche suivantes :

1. Que l'on administre ou non des médicaments contre les symptômes parkinsoniens, la SCP est-elle plus efficace que l'administration d'une pharmacothérapie seulement comme moyen de contrôler les symptômes de la MP chez les patients dont la maladie est à un stade avancé ou qui ne présentent pas une réponse satisfaisante à la pharmacothérapie?
2. Que l'on administre ou non des médicaments contre les symptômes parkinsoniens, est-ce que la SCP s'accompagne de moins de risques que l'administration d'une pharmacothérapie seulement?



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La stimulation cérébrale profonde chez les patients atteints de la maladie de Parkinson*

Processus d'évaluation

On a effectué dans la base de données PubMed deux recherches qui s'attachaient à une période s'échelonnant de 1966 à aujourd'hui. Les vedettes-matières médicales (MeSH) pertinentes au sujet, comme « Parkinson Disease », ont été combinées avec des termes pertinents au traitement, comme « Electric Stimulation Therapy », ou encore avec des syntagmes du texte, comme « deep brain stimulation ». Deux filtres distincts liés à la conception d'étude ont été utilisés. L'un comprenait tous les essais cliniques, tandis que l'autre limitait les résultats de la recherche documentaire aux essais cliniques contrôlés et randomisés, aux examens systématiques, etc. La première stratégie de recherche a permis de recenser 98 références, et la deuxième, 21 références. Une recherche a aussi été conduite dans la base de données Cochrane Library, 2002, Issue 3.

Compte tenu du manque de temps, on a effectué une recherche sélective de documentation grise. Les sites Web de certains organismes d'évaluation des technologies de la santé (ETS) et d'organisations analogues ont fait l'objet de recherches suite auxquelles des documents, comme ceux de l'Institute for Clinical Systems Improvement, du Comité consultatif sur les services médicaux (MSAC, en Australie), et d'autres organismes, ont été extraits.

Sommaire des résultats

En plus d'études primaires, nous avons trouvé trois examens factuels publiés récemment portant sur des études cliniques traitant du recours à la SCP chez les patients atteints de la MP⁹⁻¹¹. Deux examens comprennent des études primaires publiées jusqu'en décembre 2000^{9,10}. Voici le sommaire des résultats découlant de ces examens systématiques, de même que leurs limites :

Examen I :

En 2000, Davis et un collaborateur des É.-U. ont publié un rapport d'évaluation technologique sur la SCP contre les tremblements essentiels et la maladie de Parkinson¹¹. Le rapport n'expose pas en détail la méthode et la stratégie de recherche. De plus, les auteurs n'ont pas présenté les critères de sélection des études. Les résultats de l'application de la SCP dans le thalamus (plus particulièrement au niveau du noyau ventral intermédiaire) chez les patients atteints de la MP sont fondés sur des données recueillies au sujet de 243 patients dans cinq études (série de cas). On est parvenu à une élimination des tremblements chez 58 % à 92 % des patients dans les études incluses. Les complications graves sont rares, mais peu d'études ont présenté des données à long terme (>12 mois). Les résultats de l'application de la stimulation dans le noyau sous-thalamique chez les patients atteints de la MP sont fondés sur des données tirées d'une série de cas. En moyenne, on constate une amélioration de 54 % des indices liés à la motricité et de 30 % à 66 % des indices liés aux activités quotidiennes.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La stimulation cérébrale profonde chez les patients atteints de la maladie de Parkinson*

Dans une étude qui comptait 15 patients, les tremblements ont été réduits d'environ 80 %. Les résultats de la stimulation du pallidum interne chez des patients atteints de la MP sont fondés sur des données tirées de cinq séries de cas. On a observé une amélioration de la motricité globale chez 30 % à 80 % des patients. Les complications associées à l'intervention sont légères et souvent transitoires. Même s'il y en avait peu, les données sur le suivi après les 12 premiers mois indiquaient que les avantages se maintenaient. Les risques chirurgicaux liés à la SCP comprenaient l'hématome sous-dural et l'hémorragie. À l'examen de données sur 413 patients, on a compté 10 complications chirurgicales (2,4 %).

Examen II :

En janvier 2002, le Comité consultatif sur les services médicaux (MSAC) d'Australie a publié un deuxième rapport sur le recours à la SCP dans le traitement des symptômes de la MP¹⁰. Le rapport, qui porte sur une évaluation technologique détaillée, présente une stratégie de recherche bien définie de même que les critères d'inclusion et d'exclusion des études. Le rapport indique que la recherche documentaire s'est attachée aux documents publiés entre janvier 1966 et septembre 2000. Voici le sommaire des résultats présentés dans le rapport :

Certaines études ont démontré que la SCP (du thalamus, du sous-thalamus et du pallidum) entraînait un effet supplémentaire par rapport au traitement médical. En revanche, il est impossible de tirer quelque conclusion au sujet de l'efficacité de la SCP par rapport au traitement médical à cause de problèmes méthodologiques importants et des méthodes de compte rendu médiocres dans les différentes études. En vue de procéder à une évaluation valable de l'efficacité, il faudra réaliser d'autres études contrôlées et randomisées qui porteront sur l'efficacité à long terme et tiendront compte pleinement de la qualité de vie des patients.

Sur le plan de l'innocuité, des données limitées indiquent qu'en général, les effets indésirables de la SCP (qui s'améliorent dans bien des cas suite à la réduction du niveau de stimulation) sont légers, réversibles et moins fréquents que ceux de l'ablation chirurgicale (dont la permanence et l'irréversibilité sont caractéristiques). Par ailleurs, les effets indésirables particuliers différaient selon la région visée et il n'y a pas de données quantitatives sur l'incidence.

Voici certains des effets indésirables liés à la SCP : 1) ceux qui sont associés à l'intervention chirurgicale, comme le déplacement du fil conducteur et l'hématome; 2) ceux qui ont une incidence sur l'état fonctionnel, comme la dysarthrie et la paresthésie transitoire; 3) ceux qui ont une incidence sur le fonctionnement cognitif ou comportemental, comme la confusion et la désorientation. Encore que nombre



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La stimulation cérébrale profonde chez les patients atteints de la maladie de Parkinson*

d'effets indésirables aient été signalés, les estimations de l'incidence sont incertaines, car de nombreux documents passés en revue dans le cadre du présent examen n'établissaient pas combien de patients étaient aux prises avec certains effets.

Examen III :

Le présent examen portant sur le traitement chirurgical de la MP a été publié récemment (2002)⁹. Cet examen présente les termes qui ont été utilisés dans la stratégie de recherche sans donner de renseignements sur la période de recherche. Ceci dit, des études publiées jusqu'en 2000 sont incluses dans la bibliographie. Dans cet examen, les études ont été réparties en trois catégories :

Niveau I : Toutes les études contrôlées et randomisées sans restriction liée à la taille d'échantillon.

Niveaux II et III : L'examen ne présente pas de définition des niveaux II et III. Les auteurs ont toutefois signalé que seules les études dont l'échantillon comptait au moins 20 patients ont été retenues.

Les auteurs ont conclu que les données probantes à l'appui de l'utilisation de la stimulation du pallidum ou du thalamus dans le traitement des complications parkinsoniennes et motrices étaient encore limitées. Ces interventions ont été étudiées seulement auprès de patients atteints d'une maladie au stade avancé et de patients aux prises avec des complications motrices qui ne répondaient pas de façon satisfaisante au traitement médical.

Conclusion

Trois examens systématiques ont été publiés récemment au sujet de la SCP chez les patients atteints de la MP. L'examen du MSAC d'Australie, publié en 2001, est de bonne qualité et répond aux questions posées dans la présente évaluation préliminaire. En revanche, les deux autres examens systématiques ne sont pas transparents sur le plan méthodologique. Notre recherche n'a pas permis de cerner, dans le domaine de la SCP chez les patients atteints de la MP, un progrès susceptible d'étoffer considérablement les conclusions de l'examen présenté par le MSAC d'Australie.

À l'heure actuelle, compte tenu de la publication récente de l'examen du MSAC d'Australie et de sa qualité, la réalisation d'un examen systématique à l'OCCETS serait superflue.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La stimulation cérébrale profonde chez les patients atteints de la maladie de Parkinson*

Références

1. Gottwald MD, Gidal BE, Flaherty J. Parkinson's disease. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, editors. **Applied therapeutics: the clinical use of drugs**. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 51-1-27.
2. Aminoff MJ. Parkinson's disease and other extra pyramidal disorders. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. **Harrison's principles of internal medicine**. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.2399-406.
3. Rajput AH, Uitti RJ, Stern W, Laverty W. Early onset Parkinson's disease in Saskatchewan--environmental considerations for etiology. **Can J Neurol Sci** 1986;13(4):312-6.
4. Rajput AH. Frequency and cause of Parkinson's disease. **Can J Neurol Sci** 1992;19(1 Suppl):103-7.
5. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of Parkinsonism: incidence, classification, and mortality. **Ann Neurol** 1984;16(3):278-82.
6. Svenson LW, Platt GH, Woodhead SE. Geographic variations in the prevalence rates of Parkinson's disease in Alberta. **Can J Neurol Sci** 1993;20(4):307-11.
7. Drug therapies for Parkinson's disease. **Informed** 1998;4(4):7. Available: <http://www.ices.on.ca/PDFs/Informed/vol4issue4.pdf#Page=7>.
8. **Summary of safety and effectiveness data for a supplemental premarket approval application**. Rockville (MD): Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration; 2002. Available: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/P960009S007b.pdf>.
9. Surgical treatment for Parkinson's disease: deep brain surgery. **Mov Disord** 2002;17 Suppl 4:S128-47.
10. **Deep brain stimulation for the symptoms of Parkinson's disease** [assessment report]. Canberra: Medical Services Advisory Committee, Department of Health and Ageing; 2001. MSAC application 1031. Available: <http://www.health.gov.au/msac/pdfs/msac1031.pdf>.
11. **Deep brain stimulation for essential tremor and Parkinson's disease**. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement; 2000. Technology assessment report no 48. Available: <http://www.icsi.org/ta/T48abr.pdf>.