



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ANNEXE DE LA NOTE DE CADRAGE

Méthodes préopératoires de localisation de source dans l'épilepsie focale et pharmacorésistante

Août 2019

Cette annexe à la note de cadrage est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Préambule	5
1. Présentation de la demande	6
1.1 Demandeur	6
1.2 Objectif de l'évaluation	6
1.3 Motivation médicale de l'évaluation	6
2. Présentation de l'évaluation	7
2.1 Contexte médico-scientifique	7
2.2 Actes à évaluer : les méthodes de LS.....	9
2.3 Contexte organisationnel en France et à l'étranger : chiffres d'activité	10
3. Synthèse d'avis des organismes professionnels auditionnés pour aider à l'élaboration du protocole d'évaluation	13
4. Protocole d'évaluation	15
4.1 Objectifs de l'évaluation.....	15
4.2 Périmètre de l'évaluation.....	15
4.3 Questions d'évaluation et critères d'évaluation (PICOTS).....	16
4.4 Difficultés prévisibles et solutions proposées pour cette évaluation.....	18
5. Modalités de réalisation de l'évaluation.....	19
5.1 Titre retenu pour l'évaluation.....	19
5.2 Méthode générale.....	19
5.3 Recherche documentaire	19
5.4 Modalités prévues d'analyse des données cliniques.....	20
5.5 Consultations externes.....	20
5.6 Documents à produire	21
5.7 Calendrier prévisionnel.....	22
Annexe 1. Comptes-rendus des auditions téléphoniques et de la réunion de cadrage	23
Annexe 2. Questionnaire préparatoire commun remis aux représentants des parties prenantes avant chaque audition	30
Annexe 3. Liste des tableaux	35
Références	36
Fiche descriptive	38

Abréviations et acronymes

ANAES.....	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de santé
ATIH.....	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
CCAM	Classification commune des actes médicaux
<i>cf.</i>	confer
CNEDiMETS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CNP	Conseil national professionnel
EEG-HR.....	Électroencéphalographie haute résolution (≥ 64 capteurs)
FDG	Fluorodésoxyglucose
HAS.....	Haute Autorité de santé
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAP	Liste des actes et prestations
LS.....	Localisation de source
MEG.....	Magnétoencéphalographie
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIHR	<i>National Institute for Health Research</i>
SEEG	Stéréo-électro-encéphalographie (électrodes d'enregistrement intracérébrales)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TEP.....	Tomographie par émission de positons

Préambule

Le cadrage est une étape systématique qui marque le début de la procédure d'évaluation. Il doit garantir la pertinence de cette évaluation et exige, pour ce faire, d'appréhender les principales dimensions de la technologie de santé à évaluer. Le cadrage s'intéresse ainsi, à ses dimensions médicales (qualité et sécurité des soins), organisationnelles, professionnelles ou encore économiques. Sont ainsi examinés :

- les motivations, enjeux et finalités de la demande adressée à la HAS ;
- le contexte médical de cette demande (maladie(s) impliquée(s), population cible, stratégie de prise en charge en vigueur, procédures de référence et alternatives proposées, organisation des soins) ;
- la technologie de santé à évaluer (déterminants techniques, bénéfiques et risques attendus) ;
- les contextes réglementaire et économique (concertation systématique réalisée à cette étape avec le Service évaluation économique et santé publique de la HAS).

Note de cadrage

La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale. Cette note précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre. Sont ainsi définis :

- les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, aspects organisationnels...) ;
- la stratégie de recherche bibliographique à mener en conséquence ;
- la méthode d'analyse des données (revue systématique descriptive, méta-analyse, enquête...) ;
- les éventuels collaborateurs conjointement investis de cette évaluation (autre service de la HAS, institution extérieure) ;
- et le calendrier d'évaluation (dates de début d'évaluation et de publication de l'avis HAS).

Consultations réalisées

Une recherche documentaire initiale a permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (revues systématiques, méta-analyses, recommandations de bonne pratique, rapports antérieurs d'évaluation technologique ou encore articles de synthèse). Une analyse préliminaire de ces publications en a dégagé et synthétisé les points clés utiles à cette phase de cadrage.

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet aient été envisagées lors de cette phase de cadrage, une réunion et des auditions téléphoniques ont été organisées avec la participation de quatre représentants des trois Conseils nationaux professionnels (CNP) concernés¹ par la réalisation de la localisation de source (LS) au moyen des techniques de magnétoencéphalographie (MEG) et/ou d'électroencéphalographie de haute résolution (EEG-HR) (compte rendu en Annexe 1).

Validation et diffusion

La note de cadrage est examinée par la CNEDiMTS puis validée par le Collège de la HAS. Elle est alors diffusée sur le site Internet de la HAS.

¹ CNP de neurologie, de neurochirurgie et de radiologie.

1. Présentation de la demande

1.1 Demandeur

La **Fédération française de neurologie**² a saisi la HAS, en septembre 2017, pour évaluer la méthode de localisation de source (LS) au moyen de la « magnétoencéphalographie » (MEG). Cette technique a pour but d'aider à identifier « les foyers épileptiques » au cours du bilan préopératoire d'une chirurgie de l'épilepsie focale pharmacorésistante et invalidante. Cette demande a conduit à une inscription au programme de travail de la HAS en 2018.

Dans la phase initiale de cadrage, la HAS s'est autosaisie pour évaluer conjointement la LS au moyen de « l'électroencéphalogramme de haute résolution » (EEG-HR), examen également préopératoire et non invasif permettant de localiser les foyers épileptiques. En effet, l'acte « d'EEG-HR avec modélisation de source » a été évalué en 2003 par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES)³, qui avait émis un avis limitant cette technique au domaine de la recherche clinique⁴, avec une réévaluation à distance se basant sur les nouvelles données publiées (1).

1.2 Objectif de l'évaluation

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'opportunité d'un remboursement par l'Assurance maladie des actes de LS par MEG et/ou par EEG-HR chez les patients atteints d'une épilepsie focale pharmacorésistante et invalidante.

1.3 Motivation médicale de l'évaluation

Selon le demandeur, l'utilisation de la LS par MEG et/ou par EEG-HR réalisée durant le bilan préopératoire **non invasif** d'une épilepsie sévère, focale et pharmacorésistante, touchant adultes et enfants, permettrait de favoriser le recours à la chirurgie curative par résection du foyer épileptogène et d'en améliorer les résultats post-opératoires (contrôle des crises, sécurité fonctionnelle). Par ailleurs, le demandeur indique que le recours aux techniques de LS permettrait d'optimiser le rendement clinique d'un examen **invasif** intracrânien de confirmation tel que la stéréo-électroencéphalographie (SEEG), réalisée en préopératoire chez certains de ces patients en impasse thérapeutique.

² Conseil national professionnel (CNP) de neurologie.

³ Missions similaires à la HAS jusqu'en 2004 pour l'évaluation des actes professionnels.

⁴ Acte CCAM non tarifé : AAQP900 « Electroencéphalographie (EEG) avec modélisation de sources, sur au moins 32 dérivations ».

2. Présentation de l'évaluation

Cette partie a été rédigée à l'aide d'articles pédagogiques, d'enquêtes et de revues générales issus d'une recherche non systématique de la littérature. Elle a également été complétée par les éléments issus de l'audition des représentants des trois organismes professionnels⁵ concernés par ces deux techniques et sollicités par la HAS en tant que parties prenantes (cf. Annexe 1).

2.1 Contexte médico-scientifique

2.1.1 Épidémiologie de l'épilepsie : indication du bilan préopératoire

L'épilepsie est une maladie chronique qui touche environ 0,5 % de la population générale, soit 500 000 personnes en France (2, 3). Elle s'exprime par des manifestations cliniques en rapport avec une **hyperexcitabilité paroxystique** d'un réseau de neurones, associée éventuellement à une propagation secondaire vers d'autres zones du cerveau (4). Ces manifestations peuvent débuter dans l'enfance ou à l'âge adulte, être d'origine focale (\approx 2/3 des cas) ou d'emblée généralisée tonico-clonique (\approx 1/3 des cas) (5), avoir un retentissement sévère ou non⁶, et dans 20 % des cas être pharmacorésistantes (2).

Tous les adultes ou les enfants atteints d'une épilepsie d'origine **focale, pharmacorésistante**⁷, et qui présentent un **retentissement sévère** sur leur vie quotidienne, sont, par principe, candidats à un bilan préopératoire dont l'objectif sera d'orienter ou non vers une prise en charge chirurgicale (3).

Au décours du bilan préopératoire, les causes lésionnelles, telles que la sclérose hippocampique et les tumeurs gliales bénignes, partagent une part importante des indications chirurgicales chez l'adulte (6). Chez l'enfant et l'adolescent, les malformations acquises au moment de l'embryogénèse prédominent (dysplasie corticale, tumeurs gliales bénignes).

2.1.2 Objectifs et résultats de la chirurgie curative

Depuis une quinzaine d'années, un effort important est fait, au niveau international, pour promouvoir, chez les patients atteints d'épilepsie focale et pharmacorésistante, le recours plus précoce à la chirurgie de l'épilepsie (7). La chirurgie curative a pour but de libérer complètement ou de réduire le nombre de crises d'épilepsie, en particulier celles invalidantes, en réséquant intégralement le foyer épileptique et en préservant, au maximum, les tissus sains de proximité (8). En aucune façon, un patient ne devrait se voir exposé à un risque de déficit neurologique invalidant⁸, en raison d'une chirurgie (2). En termes de résultats cliniques, le taux de rémission complète des crises au-delà de deux ans serait, selon certains experts, de l'ordre de 60 à 80 % en cas d'épilepsie méso-temporale et moins favorable en cas de chirurgie concernant un lobe extra-temporal (2). Toutefois, les auteurs d'une mise à jour très récente d'une revue systématique de la *Cochrane* constataient le faible niveau des preuves apportées par les essais randomisés (9). Enfin, certains acteurs avanceraient, néanmoins que la chirurgie curative serait toujours sous utilisée ou envisagée trop tardivement (10).

⁵ CNP de neurologie, de neurochirurgie et de radiologie.

⁶ La sévérité de la maladie épileptique s'évalue tant en termes physiques (fréquence et typologie des crises, crises généralisées, chute, traumatisme, décès) que sur d'autres formes de retentissement dans la vie du patient (neuropsychologique, socioéducatif ou professionnel).

⁷ Après l'échec sur la rémission des crises d'au moins deux molécules antiépileptiques de posologie adaptée.

⁸ Touchant le langage, le système sensitivomoteur, ou les capacités cognitives (mémoire).

2.1.3 Stratégie habituelle du bilan préopératoire

► Principes généraux

Le bilan préopératoire cherche à sélectionner les patients pour lesquels la chirurgie peut offrir une balance bénéfice/sécurité favorable (8). Il repose d'abord sur la génération **d'une hypothèse de localisation électro-clinique** de la zone épileptogène compatible avec la présence d'une **lésion cérébrale visible à l'IRM (concordance anatomo-électro-clinique)** (6). La démarche diagnostique se révèle plus complexe en l'absence de lésion visible à l'IRM. La chirurgie de résection du foyer épileptique est indiquée en cas de balance bénéfice/sécurité favorable. La zone épileptogène supposée par les résultats du bilan doit être **unique, univoque, bien délimitée** et à distance d'une **zone fonctionnelle cérébrale** (8).

► Phase 1 : phase des examens non invasifs

Selon les organismes professionnels auditionnés, il existerait, actuellement, une vingtaine de centres spécialisés français ayant la compétence de réaliser des bilans préopératoires non invasifs de chirurgie de l'épilepsie. Selon les organismes, et en conformité avec le guide ALD de la HAS mis à jour en 2016 (11, 12), le contenu de ce bilan préopératoire **pour localiser la zone épileptogène** comprend au minimum, et en complément d'un EEG intercritique standard, les examens suivants :

- un EEG-vidéo de longue durée (> 24h) pour obtenir l'enregistrement électro-clinique d'une crise ;
- une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale⁹ de haute résolution (≥ 3 teslas) ;
- les examens neuropsychologique et psychiatrique du patient ;
- la capacité d'accès à une imagerie métabolique, particulièrement la tomographie par émissions de positons (TEP) au 18 fluorodésoxyglucose réalisée en phase intercritique¹⁰.

► Décision médicale intermédiaire

Une première décision médicale sera prise collégalement lors d'une Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)¹¹ au terme de la phase 1. Le patient sera orienté vers une des trois décisions suivantes :

- un **arrêt des investigations** devant une contre-indication à la chirurgie curative (absence d'hypothèse localisatrice raisonnable, risque fonctionnel majeur) ;
- une **indication de chirurgie d'emblée** (sans SEEG de confirmation), en particulier devant un syndrome épileptique méso-temporal typique ;
- la **poursuite des investigations** (phase 2) par un examen invasif de confirmation (= SEEG), en cas d'incertitude décisionnelle en vue de tester pendant plusieurs jours les différentes hypothèses de localisation (de la phase 1) par l'implantation d'électrodes intracérébrales bien ciblées.

► Phase 2 : la SEEG (si nécessaire)

Cet examen invasif hautement spécialisé est un EEG intracrânien de longue durée (en hospitalisation de semaine). Le neurochirurgien met en place 10 à 13 électrodes en moyenne (13). Selon les représentants des CNP, ses principales indications sont liées à une **situation d'incertitude décisionnelle persistante** en rapport avec :

- des hypothèses de localisation anatomo-électro-clinique multiples ;

⁹ A la recherche d'une lésion anatomique suspecte.

¹⁰ Zone suspectée d'anomalie cérébrale apparaissant en hypométabolisme.

¹¹ Neurologues, neuropédiatres, neurochirurgiens, neurophysiologistes, neuroradiologues, pathologistes, neuropsychologues, psychiatres.

- une discordance localisatrice entre les différents examens non invasifs ;
- une proximité avec une zone fonctionnelle ;
- une hypothèse localisatrice unique, mais sans lésion visible à l'IRM.

2.2 Actes à évaluer : les méthodes de LS

Dans le présent travail, il s'agit d'évaluer la MEG et l'EEG-HR, deux modalités de LS. Ces deux techniques cherchent à enregistrer des **pointes intercritiques** (14). Ces anomalies paroxystiques sont recueillies à l'aide de capteurs de haute densité positionnés sur le scalp du patient. Elles sont beaucoup plus fréquentes et faciles à enregistrer qu'une décharge critique. Ces pointes proviennent généralement d'une zone irritative du cerveau qui peut concorder, dans certains cas avec la zone à l'origine des crises (zone épileptogène). La LS vise à reconstruire cette zone irritative au moyen de modèles biophysiques et mathématiques complexes (modélisation de source), et à la replacer dans un volume cérébral par projection sur l'IRM 3D du patient (15).

2.2.1 LS d'origine magnétique (MEG)

La MEG est une méthode électrophysiologique, utilisée en clinique depuis les années 80, elle mesure les champs magnétiques induits par l'activité électrique du cerveau (14-16). Selon le demandeur, il n'y a pas de risque lié directement à cette technique, mais la présence d'artefacts métalliques (prothèse dentaire, neuro-stimulateur, *pacemaker*...) contre-indiquerait son utilisation. L'appareil est placé dans une chambre blindée pour limiter les variations de champ magnétique ambiant. Selon le demandeur, un patient programmé âgé de quatre ans et plus, non prémédiqué, est installé, après repérage anatomique, dans le dispositif d'enregistrement au niveau de la tête (casque), préférentiellement en position allongée. L'examen est réalisé « tête entière » au repos pendant 40 à 60 minutes. Selon le demandeur, l'analyse quantitative des signaux (en manuelle et en automatique) et le traitement des données sont complexes, ils peuvent durer entre 1h30 et 3h. Des logiciels spécifiques permettent de proposer des hypothèses localisatrices de la source d'émission des anomalies paroxystiques détectées, qui seront ensuite projetées sur l'IRM du patient.

2.2.2 LS d'origine électrique (EEG-HR)

L'EEG-HR est un examen non invasif, qui consiste en le recueil, en haute résolution, de l'activité électrique cérébrale (14, 15). Le matériel utilisé dérive d'un équipement standard d'EEG du scalp (8 à 21 électrodes), auquel sont ajoutées des électrodes supplémentaires (≥ 64 électrodes). La durée d'enregistrement serait de 30 min à 1h après la phase de repérage tridimensionnel des électrodes. Dans un second temps, après le recalage de l'enregistrement avec l'IRM 3D, plusieurs programmes informatiques spécifiques permettent de modéliser la propagation du signal chez le patient, puis de localiser la source des anomalies paroxystiques (ou pointes intercritiques). Le temps d'analyse quantitative et de traitement des signaux serait du même ordre que pour la MEG. Cette méthode aurait pour avantages sa simplicité d'accès et de mise en œuvre, son faible coût, sa capacité à localiser des anomalies paroxystiques profondes et dans toutes les directions du cerveau, sa capacité à enregistrer des crises si l'enregistrement est de longue durée (15, 16). Selon les organismes professionnels consultés, les principales limites de cet examen seraient la durée d'installation du matériel et des électrodes pour chaque patient (entre 30 min et 1h) et sa contre-indication en cas d'antécédent de craniotomie.

2.2.3 Place de la LS dans la stratégie habituelle

La stratégie habituelle de prise en charge des patients présentant une épilepsie focale pharmacorésistante et invalidante passe par un bilan préopératoire non invasif (phase 1), suivi, en cas d'incertitude décisionnelle, d'une SEEG de confirmation (phase 2) avec pose d'électrodes implantables. D'après les représentants des organismes professionnels, les techniques de LS sont indiquées, au cas par cas, dans une sous-population restreinte, en complément des examens non

invasifs de la stratégie habituelle décrits en 2.1.3. Elles seraient réservées aux situations d'incertitudes particulièrement « complexes », dans l'objectif d'optimiser la stratégie d'implantation des électrodes cérébrales (à l'exclusion des cas de syndrome épileptique méso-temporal typique avec une lésion caractéristique visible à l'IRM, pour lesquels une orientation vers une chirurgie d'emblée est fréquemment proposée). Les cas d'épilepsie à IRM normale encourageraient à la réalisation d'une LS. En dehors de leurs contre-indications respectives décrites en 2.2.1 et 2.2.2, les deux techniques de LS auraient les mêmes indications et la même place dans la stratégie habituelle. L'utilisation séquentielle des deux techniques chez un même patient pourrait permettre d'améliorer le rendement clinique de la LS (détection des pointes intercritiques).

2.3 Contexte organisationnel en France et à l'étranger : chiffres d'activité

2.3.1 Chirurgie de l'épilepsie

Il y aurait 15 centres en France pratiquant la chirurgie de l'épilepsie et la SEEG (13). Selon les études, environ 25 à 30 % des patients opérés seraient des enfants (17, 18). En France, certains centres ont un recrutement dédié, alors que d'autres ont une activité mixte (adultes et enfants).

Selon les données de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)¹², **773 actes de chirurgie** de l'épilepsie¹³ ont été déclarés en 2018. Ce nombre comprend **373 actes de chirurgie curative** (48 %) et 400 actes de chirurgie palliative (52 %) (cf. Tableau 1). L'évolution des actes, entre 2016 et 2018, montre **une diminution de 20 % des résections curatives** au profit de la neurostimulation du nerf vague **à visée palliative**. Par ailleurs, parmi les explorations invasives préopératoires, **256 SEEG** ont été déclarées en 2018 (chiffre stable).

¹² <https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostique-et-actes?secteur=MCO> (site consulté le 30 avril 2019).

¹³ Comprenant les résections corticales, les stimulations du nerf vague, la thermo-coagulation stéréotaxique. A part, la radiochirurgie de l'épilepsie n'est pas une indication actuellement inscrite à la CCAM.

Tableau 1. Évolution du nombre des actes de chirurgie et des explorations invasives de l'épilepsie entre 2016 et 2018 (données ATIH).

Code CCAM	Libellés	Actes déclarés par année		
		2016	2017	2018
Chirurgies curatives de résection		467	426	373
AAFA007	Excision d'une zone épileptogène, par craniotomie	386	357	311
AAFA004	Hémisphérectomie fonctionnelle, par craniotomie	19	18	19
AANB001	Destruction d'une cible intracérébrale à visée fonctionnelle, par voie stéréotaxique	62	51	43
Chirurgies palliatives de l'épilepsie		261	342	400
ADLA001	Implantation d'un stimulateur du nerf vague, par abord direct	243	323	381
AAPA900	Déconnexion d'une zone épileptogène, par craniotomie (acte de recherche : non tarifé)	18	14	19
Explorations invasives préopératoires		311	294	303
AALB002	Implantation d'électrode intracérébrale pour enregistrement électroencéphalo-graphique, par voie stéréotaxique (SEEG)	283	252	256
AALA002	Implantation d'électrode subdurale pour enregistrement électrocorticographique, par craniotomie	28	42	47

2.3.2 Les centres spécialisés dans le bilan préopératoire

Selon le demandeur, il y aurait en France **entre 1 000 et 1 500 patients** qui réaliseraient un bilan préopératoire de l'épilepsie chaque année. Seule une faible proportion des patients théoriquement éligibles entrerait, en pratique, dans la filière de sélection conduisant potentiellement vers une chirurgie curative. Sans qu'il n'y ait de preuves certaines dans la littérature de cette inadéquation (10), des obstacles sont avancés pour expliquer ce besoin médical qui serait pour certains partiellement couvert :

- difficulté d'accès à un centre spécialisé ;
- méconnaissance des professionnels concernant l'option chirurgicale ;
- refus du patient ;
- balance bénéfique/sécurité jugée défavorable par le médecin référent.

Les centres en capacité de réaliser un bilan préopératoire non invasif seraient presque deux fois plus nombreux que les centres de chirurgie. Une **hospitalisation de semaine** est systématique pour pratiquer l'enregistrement d'un **EEG-vidéo de longue durée**.

Les examens non invasifs habituels et inscrits à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) (détaillés en 2.1.3) n'étant pas caractéristiques du bilan préopératoire de l'épilepsie, aucune donnée de pratiques spécifiques n'a pu être extraite au moment du cadrage.

2.3.3 Contexte d'utilisation de la localisation de source

Selon le demandeur, les techniques de LS ne sont soumises à aucun cadre réglementaire spécifique et seraient réalisables en ambulatoire. Elles auraient vocation à équiper, à terme, l'ensemble de la vingtaine de centres spécialisés dans le bilan préopératoire.

► MEG et EEG-HR en Europe

Selon l'enquête E-PILEPSY, réalisée entre 2014 et 2015, qui a recueilli les pratiques de 24 centres européens spécialisés dans la prise en charge chirurgicale de l'épilepsie, **la moitié des centres** consultés était équipée d'une méthode de LS. La MEG et l'EEG-HR avec LS équipaient respectivement 29 % et 38 % des centres. Cette enquête a mis en évidence une grande variabilité de pratiques entre les centres concernant les modalités d'analyse et de traitement des signaux recueillis (19).

► MEG en France

Le matériel de MEG est un équipement lourd et couteux (chambre blindée) qui, selon le demandeur, « s'apparente à celui d'une IRM » ne rendant concrètement possible l'accès à cet examen qu'« uniquement [aux] centres de soins de haut niveau ». En pratique, l'appareil de MEG serait théoriquement disponible en France dans trois centres spécialisés, mais serait utilisé pour la LS dans **seulement deux centres** (CHU de Marseille et de Lyon)¹⁴. Le demandeur signale la réalisation de 170 actes¹⁵ de MEG par an (stable depuis 2011), pour un besoin médical total à couvrir **d'environ 500 actes de LS par an**.

► EEG-HR en France

Le nombre d'actes d'EEG-HR pour localiser la source d'une épilepsie n'est actuellement pas connu¹⁶. Toutefois, il y aurait au moins **quatre à cinq centres spécialisés** susceptibles d'en pratiquer dans le cadre du soin (Lyon, Marseille, Rennes, Nancy, Sainte-Anne à Paris).

2.3.4 Etudes françaises à financement public en cours

Trois Programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC), finançant l'évaluation de la LS par MEG et par EEG-HR dans l'épilepsie chirurgicale, ont été identifiés. Les résultats des **deux premières études prospectives** évaluant les performances de la LS en période intercritique (cf. PHRC 2009¹⁷ et 2011¹⁸) sont toujours en attente de publication. Chacune d'elles portait sur plus de 100 patients à inclure. La **troisième étude** (également prospective) devrait inclure 100 patients (cf. PHRC 2017¹⁹) et débiter prochainement. Elle comparera les résultats de localisation de la MEG par rapport à ceux de l'EEG-HR (128 capteurs) chez les patients opérés avec succès.

¹⁴ Le centre de la Pitié Salpêtrière (Paris) utilise la MEG sur des projets de recherche différents de la LS.

¹⁵ Le nombre d'actes réalisés dans le cadre du bilan préopératoire de l'épilepsie pourrait être actuellement bien inférieur à 100 actes par an répartis sur les deux centres restants.

¹⁶ En effet, son codage CCAM spécifique de recherche « AAQP900 » n'est ni tarifé, ni renseigné par les professionnels.

¹⁷ PHRC national (CHU de Nancy) « Etude multicentrique de la performance diagnostique EEG-HR sur la LS de la zone épileptogène pour le traitement chirurgical des EPRR » *Clinicaltrials*: NCT01090934 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01090934>

¹⁸ PHRC interrégional (HCL de Lyon) « Evaluation de l'apport de l'imagerie multimodale dans la stratégie d'exploration préchirurgicale des épilepsies partielles pharmacorésistantes - EPIMAGE » *Clinicaltrials*: NCT01735032 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01735032>

¹⁹ PHRC interrégional (HCL Lyon) « MEG VS EEG HR pour la localisation de la zone épileptogène (EPI MEEG) » *Clinicaltrials*: NCT03893916 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03893916>

3. Synthèse d'avis des organismes professionnels auditionnés pour aider à l'élaboration du protocole d'évaluation

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet ont été envisagées lors de cette phase de cadrage, une réunion physique et des auditions téléphoniques ont été organisées avec la participation de quatre représentants des trois CNP concernés²⁰ par la réalisation d'une LS par MEG et/ou par EEG-HR (comptes rendus en Annexe 1).

Le questionnaire préparatoire et les comptes-rendus des auditions validés par les représentants sont consultables en Annexe 1 et en Annexe 2. La synthèse des différents éléments qui sont ressortis de cette consultation est présentée ci-dessous.

Tous les représentants de CNP retiennent l'utilisation **en période intercritique** de la LS en complément des autres examens non invasifs afin d'aider à au repérage préopératoire de la zone épileptogène. Le bilan préopératoire standard actuellement réalisé dans une vingtaine de centres spécialisés en France (dont une dizaine de centres pratiquant la chirurgie de l'épilepsie) doit contenir au minimum un EEG-vidéo de longue durée et une IRM cérébrale (≥ 3 teslas) et offrir la possibilité de recourir à une imagerie métabolique en cas de besoin (notamment le TEP au FDG).

Diffusée à l'heure actuelle dans une petite minorité de centres²¹, la LS utilisée dans le cadre du bilan préopératoire se positionnerait, non pour remplacer un examen habituel, mais plutôt pour compléter dans certaines situations les informations issues du bilan non invasif habituel. Dans les cas d'incertitude concernant l'indication chirurgicale, un examen invasif avec des électrodes (SEEG) implantées au niveau des zones hypothétiques de localisation du foyer épileptique reste indispensable pour confirmer toute décision thérapeutique.

Pour tous les CNP auditionnés, la population cible de la LS correspond particulièrement aux situations d'incertitude décisionnelle²² et exclut les cas de syndrome épileptique méso-temporal typique chez qui la prise en charge serait bien codifiée et la LS s'avérerait en pratique peu utile.

Les représentants des CNP de neurochirurgie et de radiologie ne recommandent pas quant à eux l'utilisation de la LS chez l'ensemble des patients ayant une indication de chirurgie d'emblée.

Les deux méthodes de LS par MEG ou par EEG-HR (≥ 64 capteurs) seraient complémentaires entre elles mais seraient consommatrices en temps (durée de l'examen pour l'EEG-HR) ou en ressources (formations et personnels spécifiques pour les deux, équipement lourd avec maintenance importante pour la MEG). Les contre-indications de chaque méthode ont été rappelées par les représentants, soit les artefacts métalliques pour la MEG et les antécédents de craniotomie pour l'EEG-HR.

Selon les CNP, la LS a pour le moment peu de chances de servir pour limiter le recours à la SEEG (et favoriser l'orientation vers une chirurgie d'emblée) mais pourrait plutôt permettre d'identifier de nouvelles hypothèses à tester lors de la phase de confirmation par SEEG (favorisant aussi l'efficacité et l'informativité de la stratégie d'implantation).

Le critère principal d'évaluation est, pour tous les représentants de CNP, le pronostic chirurgical des patients opérés (contrôle ou libération des crises). L'augmentation du nombre de patients pouvant bénéficier d'une chirurgie curative efficace et sûre grâce à l'apport de la LS est l'objectif clinique à atteindre pour tous.

²⁰ Conseil national professionnel (CNP).

²¹ En routine de soins en France, deux centres pour la MEG et peut être quatre à cinq centres pour l'EEG-HR.

²² IRM normale, discordance entre les examens, lésions multiples, proximité avec une zone fonctionnelle.

Le schéma d'étude idéal est, selon l'ensemble des représentants, l'essai contrôlé randomisé de stratégie avec ou sans LS. Toutefois, ce design apparait peu éthique et difficilement réalisable aux représentants du CNP de neurologie et de neurochirurgie à la différence de celui de radiologie.

La nature de l'examen de référence permettant d'estimer les performances diagnostiques de la LS n'est pas consensuelle entre les représentants de CNP (SEEG vs résultat clinique après chirurgie).

Un PHRC 2017 concernant les deux méthodes de LS est en cours de réalisation et un autre datant de 2011 concernant la MEG serait en cours de publication.

Au total, tous les CNP auditionnés :

- retiennent l'utilisation de la LS en période intercritique afin d'aider au repérage de la zone épileptogène ;
- positionnent la LS, non pas pour remplacer un examen habituel, mais pour compléter dans certaines situations le bilan non invasif habituel ;
- limitent la population cible de la LS aux situations d'incertitude décisionnelle chez qui une SEEG de confirmation sera en pratique demandée systématiquement avant toute chirurgie ;
- ont établi le pronostic chirurgical des patients opérés (contrôle ou libération des crises) comme étant le critère principal d'évaluation ;
- reconnaissent que l'essai contrôlé randomisé de stratégie avec ou sans LS est le schéma d'étude « idéal » pour établir la valeur ajoutée de ces méthodes.

4. Protocole d'évaluation

Le protocole d'évaluation proposé ci-dessous est issu d'une analyse préliminaire de la littérature synthétique, de données de pratique et de l'audition des représentants des CNP concernés par les conclusions du travail à venir en tant que parties prenantes.

4.1 Objectifs de l'évaluation

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'apport clinique pour les patients atteints d'une épilepsie focale pharmacorésistante et invalidante, de l'utilisation des méthodes de LS au sein du bilan préopératoire non invasif. En cas d'apport cliniquement pertinent, la place de la LS sera alors définie dans la stratégie diagnostique habituelle, et ses conditions de réalisation seront précisées.

4.2 Périmètre de l'évaluation

4.2.1 Population source

Il s'agit de patients (adultes et enfants) atteints d'une épilepsie focale pharmacorésistante et invalidante. Toutefois, les patients potentiellement candidats à une LS devraient se trouver en situation d'incertitude décisionnelle motivant la réalisation d'une SEEG de confirmation de principe.

4.2.2 Conditions de détection du foyer épileptogène

L'évaluation des méthodes de la LS se limitera à la détection de pointes intercritiques **en dehors d'une crise d'épilepsie** dans le but de localiser des zones irritatives susceptibles de concorder avec la zone épileptogène.

Seront **en dehors** du périmètre de la présente évaluation, les thématiques suivantes :

- l'évaluation de la LS chez les patients ayant un syndrome épileptique méso-temporal typique (avec lésion visible en IRM), en raison de la faible valeur ajoutée de ces méthodes chez ces patients, pour qui l'orientation systématique vers la chirurgie d'emblée avec de bons résultats sur le contrôle des crises, est classique ;
- l'évaluation des capacités de la LS utilisée :
 - pour repérer une zone épileptogène au cours d'une crise d'épilepsie,
 - pour cartographier les zones fonctionnelles du cerveau ;
- toute évaluation médico-économique ;
- l'évaluation globale de l'efficacité de la chirurgie de l'épilepsie d'une manière absolue²³.

²³ La chirurgie de résection du foyer épileptogène est inscrite à la CCAM et prise en charge par l'Assurance maladie depuis de nombreuses années. Pour cette raison, l'évaluation de son bénéfice clinique ne sera donc pas l'objet du présent document.

4.3 Questions d'évaluation et critères d'évaluation (PICOTS)

Le protocole d'évaluation s'articulera autour de deux questions d'évaluation (Q1 & Q2) qui se déclinent selon la méthode de LS utilisée : la MEG ou l'EEG-HR.

► **Q1 : l'apport clinique de la LS par MEG durant le bilan préopératoire non invasif d'une chirurgie de l'épilepsie est-il démontré ?**

Tableau 2. Tableau PICOTS de la LS au moyen d'une MEG.

Population cible	Adultes et/ou enfants atteints d'une épilepsie focale pharmacorésistante et invalidante (hors syndrome épileptique méso-temporal typique), candidats à un examen intracrânien invasif (SEEG ou autres) en raison d'une incertitude décisionnelle persistante au décours des examens préopératoires non invasifs de la stratégie habituelle.
Index test (= test en évaluation)	<p>Localisation de la source (LS) projetée sur une IRM cérébrale en 3D après la détection de pointes intercritiques au moyen d'une MEG :</p> <ul style="list-style-type: none"> • objectif du test : orienter avec confiance une part plus importante de patients vers une indication de chirurgie curative efficace et sûre et optimiser l'impact de la stratégie d'implantation des électrodes en cas d'exploration invasive (augmenter le taux de SEEG décisionnelles ou informatives) ; • rôle du test : apporter une valeur ajoutée sur la décision diagnostique et thérapeutique en complément des autres examens non invasifs habituels (<i>parallel testing, added value</i>) ; • lésion ciblée : foyer épileptogène à l'origine des crises en vue d'une résection chirurgicale.
Comparateur	<p>Décision médicale par consensus pluridisciplinaire basée sur les résultats des examens habituels du bilan préopératoire non invasif comprenant au minimum : IRM 3T, EEG-vidéo de longue durée, bilan neuropsychologique et psychiatrique, et en cas de besoin, une imagerie métabolique (TEP au 18FDG notamment).</p> <p>Pour information : la SEEG est un examen invasif non systématique de confirmation. Il n'existe à l'heure actuelle aucun examen de référence acceptable (ou gold standard).</p>
Critères d'évaluation (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : pronostic chirurgical des patients opérés : libération des crises (ILAE 1 ou Engel 1), contrôle des crises, qualité de vie, score de dépression, complications neurologiques et cognitives, taux de ré-interventions chirurgicales. • Secondaires : impact sur le niveau de confiance du chirurgien, sur le taux de décision vers la chirurgie et/ou de modifications du geste chirurgical et/ou du taux de recours à la SEEG. • Secondaires : optimisation de la stratégie d'implantation des électrodes (SEEG) : valeur ajoutée diagnostique en cas de confirmation par SEEG d'une nouvelle hypothèse générée par la LS, taux de SEEG informatives, taux de réimplantations nécessaires.
Durée de suivi (Time)	Durée de suivi post-opératoire des patients d'au moins un an pour pouvoir évaluer le pronostic chirurgical.
Schémas d'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Revues systématiques d'études prospectives et comparatives. • Études prospectives et comparatives, au mieux randomisées, publiées depuis juillet 2010, évaluant l'impact clinique et/ou décisionnel d'une LS par MEG par rapport au comparateur habituel sans LS.

► **Q2 : l'apport clinique de la LS par EEG-HR durant le bilan préopératoire non invasif d'une chirurgie de l'épilepsie est-il démontré ?**

Tableau 3. Tableau PICOTS de l'évaluation de la LS au moyen d'EEG-HR.

Population cible	Adultes et/ou enfants atteints d'une épilepsie focale pharmacorésistante et invalidante (hors syndrome méso-temporal typique), candidats à un examen intracrânien invasif (SEEG ou autres) en raison d'une incertitude décisionnelle persistante au décours des examens préopératoires non invasifs habituels.
Index test (= test en évaluation)	Localisation de la source (LS) projetée sur une IRM cérébrale en 3D après la détection de pointes intercritiques au moyen d'un EEG-HR : <ul style="list-style-type: none"> • objectif du test : orienter avec confiance une part plus importante de patients vers une indication de chirurgie curative efficace et sûre et optimiser l'impact de la stratégie d'implantation des électrodes en cas d'exploration invasive (augmentation le taux de SEEG décisionnelles ou informatives) ; • rôle du test : apporter une valeur ajoutée sur la décision diagnostique et thérapeutique en complément des autres examens non invasifs habituels (<i>parallel testing, added value</i>) ; • lésion ciblée : foyer épileptogène à l'origine des crises en vue d'une résection chirurgicale.
Comparateur	Décision médicale par consensus pluridisciplinaire basée sur les résultats des examens habituels du bilan préopératoire non invasif comprenant au minimum : IRM 3T, EEG-vidéo de longue durée, bilan neuropsychologique et psychiatrique, et en cas de besoin, une imagerie métabolique (TEP au 18FDG notamment) . Pour information : la SEEG est un examen invasif non systématique de confirmation. Il n'existe à l'heure actuelle aucun examen de référence acceptable (ou gold standard) .
Critères d'évaluation (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : pronostic chirurgical des patients opérés : libération des crises (ILAE 1 ou Engel 1), contrôle des crises, qualité de vie, score de dépression, complications neurologiques et cognitives, taux de ré-interventions chirurgicales. • Secondaires : impact sur le niveau de confiance du chirurgien, sur le taux de décision vers la chirurgie et/ou les modalités du geste chirurgical et/ou le recours à la SEEG. • Secondaires : optimisation de la stratégie d'implantation des électrodes (SEEG) : valeur ajoutée diagnostique en cas de confirmation par SEEG d'une hypothèse générée par la LS, taux de SEEG informatives, taux de réimplantations nécessaires.
Durée de suivi (Time)	Durée de suivi post-opératoire des patients d'au moins un an pour pouvoir évaluer le pronostic chirurgical.
Schémas d'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Revues systématiques d'études prospectives et comparatives. • Études prospectives et comparatives, au mieux randomisées, publiées depuis juillet 2010, évaluant l'impact clinique et/ou décisionnel d'une LS par MEG par rapport au comparateur habituel sans LS.

4.4 Difficultés prévisibles et solutions proposées pour cette évaluation

4.4.1 Absence de consensus interprofessionnel : besoin de recommandations fondées sur les preuves

Pour ce cadrage, une analyse préliminaire de la littérature synthétique (revues systématiques et référentiels professionnels) a permis de constater qu'il existait **un besoin de recommandations professionnelles de bonne qualité** soutenues par des **données objectives** de bon **niveau de preuve** plus que par l'opinion des experts, pour guider l'utilisation des nouveaux examens non invasifs du bilan préopératoire de l'épilepsie (19-21).

Par ailleurs, malgré la présence de quelques documents décrivant les **conditions générales de réalisation** des méthodes de LS, ceux-ci sont principalement rédigés par les experts d'une seule spécialité médicale (la neurophysiologie) (22-24). *A contrario*, l'intérêt clinique de leur utilisation en routine **ne fait actuellement pas l'objet d'un consensus international clair**, au sein de l'ensemble des acteurs médicaux entourant la prise en charge de ces patients (8, 19, 20, 25). A ce titre, les référentiels de pratique, émis par de grandes institutions de santé européennes tels que le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) ou le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), n'évoquent pas la place de la LS au sein du bilan préopératoire (26, 27).

4.4.2 Hétérogénéité liée aux étiologies d'épilepsie et aux pratiques professionnelles

Une des difficultés majeures soulevées par certains organismes professionnels pour conduire l'évaluation serait liée à la variabilité des étiologies et des localisations concernant le foyer épileptique. Cette variabilité dépendrait notamment, de l'âge des patients (adultes vs enfants). De plus, une part de variabilité sur les bénéfices des examens du bilan préopératoire dépendrait directement des modalités de réalisation du geste chirurgical et de son étendue pour un patient donné. Toutefois, les résultats d'un nouvel examen appliqué dans une population hétérogène, mais représentative de la « vie réelle », demeurent un atout pour évaluer sa validité externe, son utilité réelle et son applicabilité clinique dans les conditions habituelles d'utilisation (28).

4.4.3 Études de performances : risque élevé de biais

Les conclusions des auteurs des revues systématiques, préalablement identifiées par la HAS durant ces dix dernières années, suggèrent fortement que les études de performances diagnostiques, bien que nombreuses, ne permettraient pas d'établir la **valeur ajoutée clinique** des méthodes de LS au sein du bilan préopératoire habituel de l'épilepsie (29-31). Selon certains auteurs, les raisons en seraient la **faible qualité globale des études** (principalement rétrospectives) et **l'absence d'examen de référence acceptable**, rendant à la fois l'identification de la zone épileptogène impossible dans de nombreuses situations²⁴, et une **surestimation** des performances probable (30). Les limites exposées ci-dessus, concernant la difficulté d'interprétation des performances diagnostiques des techniques de LS prises isolément des autres examens effectués lors du bilan préopératoire de l'épilepsie, sont bien décrites dans la littérature spécialisée (20, 28, 29, 31-38). Les auteurs suggèrent de plutôt déterminer conjointement **l'apport diagnostique** (ou valeur ajoutée) et **l'impact** du nouvel examen **(i)** sur les décisions médicales **(ii)** sur l'évolution clinique des patients (32, 33, 38).

²⁴ Les performances diagnostiques de la LS peuvent être correctement estimées lorsqu'une SEEG ou une chirurgie est réalisée et a été respectivement « positive » ou efficace sur le contrôle des crises. Ces deux gestes exposent toutefois à un risque élevé de biais d'échantillonnage, et ne concernent, *a fortiori*, qu'une minorité des patients préalablement investigués lors d'un bilan préopératoire de l'épilepsie.

5. Modalités de réalisation de l'évaluation

5.1 Titre retenu pour l'évaluation

Évaluation des méthodes préopératoires de LS par MEG et/ou par EEG-HR dans l'épilepsie focale et pharmacorésistante.

5.2 Méthode générale

Ce travail suivra une méthode standard ou conventionnelle (39) qui se fonde sur :

- la **mise à jour** d'une recherche systématique antérieure et de bonne qualité publiée en 2012 par le centre britannique du *National Institute of Health Research* (NIHR) ;
- une analyse critique des nouvelles études prospectives et comparatives (depuis juillet 2010), sélectionnées sur des critères explicites, et évaluant **la valeur ajoutée** de la LS **en complément** des examens non invasifs réalisés dans le cadre du bilan préopératoire d'une épilepsie ;
- le recueil, en fin d'évaluation, du **point de vue à titre collectif des parties prenantes** : organismes professionnels et associations de patients concernés par le sujet (cf. Tableau 6). Leur point de vue sera recueilli sur la lisibilité du rapport, le degré d'appropriation de l'argumentaire et les conséquences éventuelles en termes pratiques et organisationnelles de ses conclusions ;
- **en cas de besoin**, la consultation d'experts référents en neurochirurgie et/ou neurologie de l'épilepsie ;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique.

5.3 Recherche documentaire

Une analyse préliminaire de la littérature a permis d'identifier **une revue systématique de bonne qualité** publiée en 2012 par le centre de recherche britannique *National Institute of Health Research* (NIHR) pour le compte du *National Health Service* (NHS), et dont le périmètre et la méthode employée sont en adéquation avec les questionnements de la HAS (30). La période de recherche documentaire de ce document s'arrêtant **en juillet 2010**, la mise à jour documentaire de la HAS commencera en conséquence à cette date.

5.3.1 Modalités de la recherche bibliographique

La recherche systématique sera structurée autour des éléments contenus dans le Tableau 4 suivant.

Tableau 4. Modalités de la recherche documentaire.

Période de recherche	Du 01/07/2010 ²⁵ à aujourd'hui. Publications en langues anglaise et française.
Bases de données consultées	<i>Medline, Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination databases.</i>
Recherches complémentaires	Registre des essais cliniques ; bibliographie consultable au dos des publications ; publications transmises par les professionnels (experts/parties prenantes) ; identification libre à partir de moteurs de recherche internet.

²⁵ Date de fin de la recherche documentaire de la revue systématique du rapport d'évaluation technologique du NIHR (30).

5.3.2 Critères d'éligibilité des études

Les critères d'éligibilité des études qui permettront de concevoir le diagramme de flux de la sélection bibliographique (titres et *abstracts*, articles *in extenso*) sont colligés dans le Tableau 5 suivant.

Tableau 5. Critères explicites pour la sélection des études à évaluer.

<p>Critères de sélection des études</p>	<p>Critères de sélection méthodologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • revues systématiques avec ou sans méta-analyse d'études prospectives et comparatives évaluant la valeur ajoutée de la LS (impact décisionnel et/ou clinique) ; • études prospectives et comparatives (essais de stratégie, cohortes avant-après) évaluant la valeur ajoutée de la LS (impact décisionnel et/ou clinique). <p>Critères de sélection médico-scientifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • études répondant à l'ensemble des caractéristiques cliniques définies par le tableau PICOTS (<i>cf.</i> partie 0). <p>Types de publications non retenues :</p> <ul style="list-style-type: none"> • études évaluant les performances diagnostiques de la LS (sensibilité, spécificité, concordance de localisation) ; • études évaluant la cartographie fonctionnelle du cerveau ; • études évaluant l'apport de la LS lors d'une crise d'épilepsie (décharge critique) ; • études avec n < 30 patients ; • études médico-économiques ; • recommandations de bonne pratique ; • éditoriaux et lettres à la rédaction ; • revues générales ; • résumés (<i>abstract</i>) ; • doublons.
--	---

5.4 Modalités prévues d'analyse des données cliniques

Les études répondant aux critères d'éligibilité ci-dessus seront retenues pour une lecture *in extenso* en vue d'extraire leurs données. Cette extraction concernera au minimum les données d'étude suivantes :

- la description de la méthode de LS ;
- le nombre et les caractéristiques épidémiolo-cliniques de la population ;
- le contenu et les modalités du bilan préopératoire non invasif ;
- les tailles d'effets observés sur les critères d'évaluation du PICOTS ;
- certaines analyses de sous-groupes : enfants, adultes, étiologie lésionnelle, localisation du foyer épileptique, présence ou non d'une lésion visible à l'IRM...

La validité des données sera appréciée à l'aide des **grilles d'analyse internationales** correspondant au schéma d'étude rencontré (ROBIN-I, *ROB tool 2...*), et par l'estimation de l'impact potentiel **des données manquantes** associées aux critères évalués. Les études à **risque de biais élevé** ne seront pas retenues dans la synthèse narrative et les conclusions du rapport.

5.5 Consultations externes

5.5.1 Organismes professionnels

Certains organismes professionnels directement concernés par ces travaux seront sollicités en aval de la phase d'analyse de la littérature en tant que « partie prenante » au sens du décret

n°2013-413 du 21 mai 2013²⁶. Un courrier de sollicitation adressé à chaque président accompagnera une version provisoire du rapport d'évaluation en relecture et un questionnaire. Ces retours de questionnaires ont vocation à être le reflet du point de vue collectif de l'organisme sur la lisibilité du rapport, le degré d'appropriation de l'argumentaire et les conséquences éventuelles en termes pratiques et organisationnelles de ses conclusions. Ces éléments d'appréciation n'auront pas vocation à rechercher un consensus, ni à remettre en question la qualité scientifique et l'indépendance des travaux conduits par la HAS.

Tableau 6. Organismes professionnels à consulter comme parties prenantes.

Spécialités	Organismes
Neurologie	Fédération française de neurologie
Neurochirurgie	CNP de neurochirurgie
Neuroradiologie	CNP de radiologie
Ingénierie biomédicale	Alliance pour le génie biologique et médical (AGBM)

5.5.2 Association de patients

La HAS contactera la **Fédération des associations en faveur de personnes handicapées par des épilepsies sévères** (enfants et adultes) ou EFAPPE, en vue de recueillir son point de vue collectif sur le rapport provisoire, au titre de partie prenante, et selon les mêmes modalités que les organismes professionnels (*cf. supra*).

5.5.3 Experts référents (si besoin)

En cas de besoin, la HAS se réserve le droit de consulter, lors de la phase d'évaluation à proprement parler, un ou deux experts référents en neurochirurgie et/ou en neurologie de l'épilepsie pour répondre à ses questions. Le cas échéant, toute déclaration publique d'intérêt (DPI) reçue sera analysée par le Comité de validation des DPI de la HAS, instance présidée par le déontologue de la HAS. Le choix du ou des référent(s) devra être conforme avec le guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts²⁷ de la HAS. Les éventuelles DPI seront consultables sur le site unique : **DPI.sante.gouv.fr**.

5.6 Documents à produire

Il est prévu de finaliser l'évaluation au cours du second semestre 2019 en publiant :

- la présente « **note de cadrage** » ;
- un « **rapport d'évaluation** » présentant l'ensemble des faits analysés, des opinions recueillies et des conclusions émises par la HAS ;
- un « **résumé INAHTA** » (en anglais) ;
- un « **document d'avis** » à destination de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) pour qu'elle puisse le cas échéant inscrire un ou plusieurs actes à la CCAM.

²⁶ Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique. Journal Officiel; 22 mai 2013: 8405.

²⁷ Haute Autorité de santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Saint-Denis La Plaine: HAS, 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

5.7 Calendrier prévisionnel

- Analyse des données de la littérature : juillet-octobre 2019.
- Consultation des parties prenantes : novembre 2019.
- Validation HAS : décembre 2019.

Annexe 1. Comptes-rendus des auditions téléphoniques et de la réunion de cadrage

COMPTE RENDU

Type de réunion : Audition du représentant du CNP de neurologie dans le cadre de la réunion de cadrage relative à l'évaluation de la LS par EEG-HR.

Date : 13/06/2019

Représentant : Pr Bartolomei (neurophysiologiste, CHU de la Timone, Marseille)

Selon le représentant du CNP de neurologie (CNPN), il y aurait en France entre 18 et 19 centres spécialisés dans la réalisation du bilan non invasif préopératoire de la chirurgie de l'épilepsie de l'adulte et de l'enfant.

L'élément central du bilan préopératoire est la capacité à réaliser un enregistrement des crises et des anomalies intercritiques par vidéo-EEG du scalp en hospitalisation sur plusieurs jours, la capacité de réaliser une IRM haute résolution à 3 teslas (3T) et une imagerie métabolique (TEP au FDG) sont également les compétences minimales requises d'un centre spécialisé.

Selon le représentant du CNPN, l'EEG-HR avec une modélisation de source projetée sur l'IRM cérébrale en séquence 3D a comme objectif premier de détecter des anomalies électriques en période intercritique, puis de les localiser afin d'émettre des hypothèses réalistes de localisation de la ou des zone(s) « bioélectriques » irritatives du cerveau susceptibles de correspondre à la zone génératrice des crises (zone épileptogène). Cette concordance ne serait pas parfaite (environ 60 % d'adéquation).

Selon le représentant du CNPN pour l'EEG-HR, il existerait au moins quatre centres spécialisés utilisant en routine l'EEG-HR avec modélisation de source en France (Marseille, Lyon, Rennes, Nancy). La modélisation de source par EEG-HR impose l'utilisation de 64 capteurs au minimum²⁸. L'EEG-HR serait réalisable en pratique dès l'âge de trois ans, en ambulatoire, en l'absence d'antécédent de chirurgie de l'encéphale²⁹. La durée de réalisation de l'EEG-HR est relativement longue, elle commence par l'installation de l'équipement sur le patient (≥ 64 capteurs) qui pourrait durer jusqu'à 1h, puis suivra la phase d'acquisition des données sur 30 min à 1h et enfin l'analyse des tracés et l'utilisation de modélisations par le neurophysiologiste sur environ 4h (phase de post-traitement avec tests de plusieurs solutions mathématiques probabilistes).

Selon le point de vue du CNPN, la population cible pour laquelle il y aurait un besoin de LS par EEG-HR ou par MEG serait en pratique les cas d'épilepsie plutôt « complexes » notamment à IRM normale (épilepsie cryptogénique ou non lésionnelle) ou extra temporo-médiaux (ou temporo-internes). En cas de lésion temporo-médiale³⁰, la LS n'apporterait pas suffisamment d'informations pour être recommandée.

L'EEG-HR serait la méthode à privilégier à la MEG en cas d'artéfacts métalliques chez le patient (clip chirurgical, prothèse dentaire, neuro-modulateur vagal...).

²⁸ A Marseille, l'utilisation couplée d'une MEG pour localiser la source permet de réduire le nombre de capteurs d'EEG à 32.

²⁹ Susceptible d'entraîner des modifications perturbatrices au niveau des volumes conductifs du cerveau.

³⁰ En particulier, la sclérose hippocampique qui est une lésion particulièrement fréquente actuellement en décroissance progressive relativement aux autres.

Par ailleurs, si l'EEG-HR semble être moins coûteuse, nécessitant une maintenance moindre et permettant d'enregistrer les crises dans certains cas (vidéo-EEG-HR de longue durée), la principale limite à la réalisation de cet examen en routine serait, selon le représentant du CNPN pour l'EEG-HR, le temps d'installation et de placement des électrodes.

Ainsi, en dehors des cas particuliers cités ci-dessus, l'EEG-HR aurait les mêmes indications et le même positionnement que la MEG au sein de la stratégie de prise en charge habituelle. Cet examen non invasif « pourrait » avoir comme objectif secondaire de diminuer le recours à la SEEG³¹ en cas d'hypothèse lésionnelle forte conduisant à une chirurgie directe mais également devrait pouvoir contribuer à améliorer la stratégie d'implantation des électrodes intracérébrale³² en cas d'indication de la SEEG. Selon le CNPN, il convient de souligner que chez les patients non contre indiqués d'emblée à la chirurgie au décours du bilan non invasif, environ 50 % seraient orientés préalablement vers une SEEG, l'autre moitié directement vers la chirurgie.

En termes d'objectif clinique principal à atteindre, l'utilisation de la LS, comme tous les examens du bilan préopératoire, viserait à améliorer le pronostic (ou résultat) chirurgical des patients opérés (sur le taux de guérison ou de libération des crises³³).

Selon le CNPN, la classification d'Engel, moins précise que celle de l'ILAE, serait pourtant celle la plus souvent utilisée dans la littérature pour évaluer les résultats de la chirurgie.

D'autres critères secondaires ont également été indiqués par le représentant du CNPN pour l'EEG-HR, tels que le taux d'orientation vers la chirurgie, la diminution du recours à la SEEG (chirurgie d'emblée), l'optimisation des modalités de réalisation de la SEEG, l'impact sur la qualité de vie³⁴, la dépression ou les facultés neuropsychologiques du patient. Toutefois, le représentant du CNPN pour l'EEG-HR a souligné que l'impact de la LS sur les décisions médicales serait plus difficile à objectiver à l'échelle d'une étude recrutant des patients différents. Selon lui, elle devrait s'interpréter au cas par cas en fonction des pratiques locales du centre (selon le protocole de TEP notamment), du type de cas rencontré et de la méthode de LS employée. Cet impact pourrait être difficile à mettre en exergue factuellement en dehors d'une approche individuelle.

Dans l'idéal, selon le représentant du CNPN, un essai comparatif avec randomisation entre les deux stratégies (avec ou sans LS) serait la meilleure façon de démontrer l'apport clinique du nouvel examen.

Enfin, concernant l'examen de référence qui permettrait d'évaluer les performances de la LS, le représentant du CNPN pour l'EEG-HR souhaite privilégier la SEEG³⁵ (vision intracérébrale de la maladie électrique) plutôt que le résultat clinique de la zone réséquée chirurgicalement (vision plus pragmatique de philosophie différente). La valeur ajoutée de la LS résiderait sur l'association statistique entre une bonne concordance localisatrice et l'existence d'un meilleur pronostic chirurgical.

³¹ Par exemple : certaines lésions dysplasiques avec une concordance localisatrice entre les examens non invasifs.

³² Tester d'autres hypothèses bioélectriques, réduire le nombre des hypothèses, améliorer le placement des électrodes.

³³ Libération complète des crises = classification Engel Ia (ou ILAE 1) ou libération des crises invalidantes = Engel I (ou ILAE 1/2).

³⁴ Par exemple, l'échelle QOLIE 31.

³⁵ Malgré le risque de sous échantillonnage.

COMPTE RENDU

Type de réunion : Audition des représentants du CNP de neurologie (CNPN) pour l'utilisation de la MEG et du CNP de neurochirurgie (CNPNC) dans le cadre de la réunion de cadrage relative à l'évaluation des méthodes de LS dans l'épilepsie focale pharmacorésistante.

Date : 14/06/2019

Représentant : Dr Jung (neurophysiologiste, CHU des Hospices de Lyon), Dr Mathon (neurochirurgien, CHU de la Pitié-Salpêtrière).

Les représentants du CNPN et du CNPNC confirment l'intérêt prioritaire d'utiliser la MEG ou l'EEG-HR avec modélisation de source pour enregistrer des **anomalies intercritiques** afin de localiser une ou plusieurs zones irritatives susceptibles de participer à l'identification de la zone génératrice des crises (zone épileptogène). Par ailleurs, selon eux, l'utilisation de la MEG en vue de cartographier les zones fonctionnelles du cerveau est encore du domaine de la recherche clinique. Il a été précisé que la LS par EEG-HR utilisée en période critique pour localiser directement le foyer des crises s'avèrerait, dans les faits, compliquée à entreprendre et cliniquement peu rentable.

Les représentants des deux CNP ont indiqué qu'il y aurait actuellement une vingtaine de centres spécialisés français³⁶ en capacité de réaliser un bilan non invasif préopératoire. Ce nombre correspondrait aux centres susceptibles d'avoir recours un jour à l'EEG-HR ou à la MEG en cas de diffusion de ces deux techniques. Selon eux, un centre spécialisé devrait *a minima* disposer des trois techniques suivantes : la vidéo-EEG de longue durée, l'IRM haute résolution 3 Teslas et d'une imagerie métabolique (TEP au FDG notamment). *A contrario*, il n'y aurait qu'une dizaine de centres pratiquant la chirurgie de l'épilepsie en France (certains CHU, l'hôpital Saint-Anne, l'hôpital Rothschild).

En région parisienne, l'EEG-HR serait disponible à l'hôpital Sainte-Anne (sans plus de précisions) et la MEG à la Pitié-Salpêtrière (mais pour des questions de recherche hors de l'activité de LS). Selon le représentant du CNPNC, ces deux examens ne seraient actuellement pas ou très peu utilisés en routine de soins sur Paris.

Selon les deux CNP, les limites à la diffusion de ces deux techniques seraient la formation théorique et pratique nécessaire (notamment pour la MEG), la lourdeur du traitement des données (lecture quantitative, projection d'images, modélisation, algorithme automatisée), la durée conséquente d'installation du matériel (EEG-HR) ainsi que le besoin de financements itératifs pour le fonctionnement des équipements et des équipes perçues par certains comme proche du domaine de la recherche (ingénieur de recherche).

Selon les représentants des deux CNP, les deux méthodes de LS par MEG ou par EEG-HR auraient les mêmes indications et la même place dans la stratégie habituelle. La MEG possède néanmoins des contre-indications techniques liées aux artefacts métalliques chez le patient (notamment clips chirurgicaux) et un dispositif conséquent nécessaire pour la mise en place de l'équipement. L'EEG-HR, quant à lui, serait limité surtout par le temps d'installation des patients et la performance potentiellement plus limitée des logiciels de modélisation³⁷ que ceux utilisés avec la MEG.

La réalisation simultanée d'un EEG-HR (≥ 64 capteurs) et d'une MEG serait actuellement techniquement inenvisageable en pratique quotidienne. Ces deux examens réalisés à des moments

³⁶ Estimation approximative comprise entre 17 et 25 centres.

³⁷ Les algorithmes disponibles seraient multiples et posséderaient le marquage CE pour la plupart d'entre eux.

différents pourraient toutefois être complémentaires. Selon le représentant du CNPN, il est difficile d'évaluer la valeur ajoutée d'une technique par rapport à l'autre, la MEG semblerait être plus performante en cas d'anomalie superficielle et inversement pour l'EEG-HR.

Par ailleurs, le représentant du CNPN souligne que l'accès à la LS serait actuellement restreint aux patients (surtout d'âge adulte) ayant une indication de SEEG ou de chirurgie d'emblée en adéquation avec les critères des protocoles de recherche. Selon lui, la véritable population cible devrait être mieux définie et plus large qu'actuellement. Les représentants des deux CNP sont en accord pour définir la population cible comme étant celle qui, **après les examens de tri que sont la vidéo-EEG (> 24h) et l'IRM 3T, correspond à l'ensemble des patients sans lésion temporo-médiale³⁸ (tout âge confondu) et sans contre-indication évidente à la chirurgie³⁹ chez qui une ou plusieurs hypothèses raisonnables de localisation⁴⁰ ont été suggérées.** Cette population correspondrait à 30 à 50 % de l'ensemble des patients réalisant un bilan non invasif, soit une estimation d'environ 500 actes par an. **Selon le représentant du CNP de neurochirurgie, les patients ayant une indication de chirurgie d'emblée ne seraient pas une cible idéale pour l'utilisation de la LS.** Les représentants des deux CNP soulignent en outre l'intérêt actuel de la LS compte tenu de l'évolution actuelle des pratiques allant vers un recrutement de cas de plus en plus complexes⁴¹, plus difficiles à opérer qui diminueraient actuellement le taux de succès des interventions chirurgicales (autour de 50 % de bons résultats).

Une SEEG serait actuellement indiquée en cas d'incertitude décisionnelle favorisée, par exemple, par l'absence de lésion visible, de lésions avec une discordance électro-clinique, de lésions multiples, ou si une zone fonctionnelle semble proche de la zone de résection supposée. Selon les représentants des deux CNP, la SEEG serait contributive dans 90 % des cas. Elle contre-indiquerait la chirurgie en présence de foyers multiples ou d'un risque opératoire excessif, et dans 75 % des cas, elle validerait une indication chirurgicale.

L'objectif clinique principal de ces deux techniques de modélisation est, selon les représentants des deux CNP, **l'amélioration du pronostic chirurgical** (c'est-à-dire la libération des crises⁴²). La détection d'anomalies électromagnétiques, la génération d'hypothèses de localisation réalistes et enfin la concordance de ces hypothèses avec les hypothèses des autres examens seraient associées à un meilleur pronostic chirurgical des patients.

Pour les représentants des deux CNP, optimiser la stratégie de placement des électrodes pour la SEEG, optimiser le geste curatif du chirurgien, mais aussi baisser le taux de réimplantation d'électrodes par des SEEG itératives sont des critères secondaires mais pertinents pour évaluer l'apport de la LS. *A contrario*, selon eux, en dehors de certaines lésions visibles caractéristiques, l'objectif qui vise à diminuer le nombre de SEEG du fait de l'utilisation de ces techniques non invasives resterait à démontrer en 2019. Par ailleurs, les représentants des deux CNP ont précisé que l'amélioration de la qualité de vie ne serait pas automatiquement liée à la libération des crises mais tiendrait aussi compte par exemple du sevrage des antiépileptiques et/ou de l'absence d'aura résiduelle. Ils ont aussi ajouté que les résultats de la chirurgie sur la dépression et sur les aspects cognitifs (mémoire) seraient également très importants à recueillir.

Selon les représentants des deux CNP, la réalisation d'un essai randomisé comparant les stratégies avec et sans LS serait l'idéal mais ne serait pas éthique⁴³. Selon eux, ce type d'étude serait

³⁸ Le représentant du CNP de neurologie préfère le terme de « syndrome épileptique méso-temporal typique », couplant un syndrome clinique caractéristique et une lésion méso-temporale typique vue à l'IRM comme par exemple la sclérose hippocampique.

³⁹ Si pas d'hypothèse de localisation ou si dangerosité prévisible d'un geste chirurgical.

⁴⁰ Associées à une quantité de « pointes intercritiques » considérée comme « suffisante » en EEG-vidéo de longue durée.

⁴¹ Par exemple ayant une discordance localisatrice, une IRM normale ou une localisation extra-temporale.

⁴² La classification ILAE serait la plus utilisée actuellement alors que celle d'Engel resterait la classification historique.

⁴³ Perte de chances pour les patients n'ayant pas réalisé ce nouvel examen.

de plus, d'interprétation difficile du fait de l'hétérogénéité qui subsisterait de toute manière entre les deux bras :

- variabilité des formes cliniques ;
- variabilité de pratiques entre les centres ;
- variabilité du geste et de son étendue entre chirurgiens.

De plus, il serait difficile selon eux de déterminer l'apport additionnel d'un examen isolé au sein d'un bilan de nature multimodale. Selon les représentants des deux CNP, les études de décision de type « avant-après » relèveraient d'une démarche artificielle. Toutefois, certaines auraient déjà été publiées dans la littérature et leurs résultats seraient, au final, proches de ceux qu'ils constateraient « dans la vraie vie ».

Le représentant du CNPN a souligné qu'il n'existerait actuellement aucun examen de référence pour déterminer la zone épileptogène (IRM, EEG, SEEG⁴⁴). Il souligne que le résultat clinique de la chirurgie est le marqueur le plus fréquemment utilisé dans la littérature synthétique (bien qu'imparfait⁴⁵). Ce marqueur permettrait de s'approcher d'une référence concernant la localisation véritable de la zone épileptogène. Toutefois, le résultat de la chirurgie dépendrait non seulement de la précision des examens localisateurs, mais également du chirurgien, par la qualité et l'étendue de son geste.

Le représentant du CNPN a signalé la mise en place prochaine d'une étude prospective française financée sur un PHRC interrégional (2017) qui comparera les résultats de la MEG par rapport à l'EEG-HR (étude EPI MEEG). Il a informé également de la publication prochaine d'une étude prospective dont il est le correspondant, financée par un PHRC interrégional (2011) et qui évaluait l'apport de la MEG par rapport à l'IRM et à la TEP au FDG en termes de localisation de la zone épileptogène validée par une SEEG.

⁴⁴ Examen non systématique et à risque de sous échantillonnage.

⁴⁵ Notamment si le patient n'est pas guéri des crises.

COMPTE RENDU

Type de réunion : Audition téléphonique du représentant du CNPR de radiologie (CNPR) dans le cadre du cadrage relatif à l'évaluation des méthodes de localisation de source dans l'épilepsie focale pharmacorésistante.

Date : 25/06/2019

Représentant : Pr Lehericy (neuroradiologue, CHU de la Pitié-Salpêtrière)

Selon le représentant du CNPR, les méthodes de localisation de source utilisées pendant la phase **intercritique** auraient pour vocation d'aider à localiser le foyer épileptogène et/ou d'améliorer la planification du placement des électrodes si une SEEG était décidée.

La localisation de source par EEG-HR et par MEG peut être complémentaire, certains foyers irritatifs étant mieux détectés par une des deux techniques dans un certains nombres de cas. Le représentant du CNPR n'a pas indiqué les critères de choix de ces deux examens en fonction des caractéristiques du patient ou du bilan antérieur.

Par ailleurs, il y aurait en France entre 10 et 15 centres spécialisés dans la chirurgie de l'épilepsie. Le représentant du CNPR ne dispose pas d'informations précises sur le nombre de centres ne réalisant que le bilan non invasif préopératoire et référant secondairement certains patients vers les centres chirurgicaux.

Selon le représentant du CNPR, le bilan non invasif habituel comprend toujours une IRM cérébrale 3 teslas (sans injection), un vidéo-EEG de longue durée, un EEG standard et un bilan neuropsychologique. En fonction des caractéristiques du patient, il serait possible de rajouter à ce bilan de base, une TEP au FDG et/ou une tomoscintigraphie et, en cas d'indication chirurgicale, une IRM fonctionnelle (explorant les zones du langage et/ou de la mémoire).

Selon le représentant du CNPR, les techniques de localisation de source projetée sur des clichés d'IRM en 3D seraient à réaliser en complément des autres examens en cas d'incertitude sur la décision finale⁴⁶ et non pas en remplacement de ceux-ci. En effet, pour remplacer une technique plus ancienne réalisée en routine, la localisation de source devrait apporter un bénéfice supplémentaire en termes de coût, de sécurité ou de performance diagnostique. La population cible de la localisation de source serait donc les patients en persistance d'incertitude décisionnelle au décours des examens classiques (discordance entre les différents examens habituels).

Selon le représentant, les centres qui pourraient utiliser la localisation de source au sein de leur bilan seraient principalement ceux de Nancy, Marseille, Lyon et Rennes ; le CHU de la Pitié-salpêtrière ne les utilisant pas pour le moment. Le représentant souligne que le nombre de centres utilisant l'EEG-HR pourrait être plus important mais qu'il ne dispose pas du nombre précis.

Selon le représentant du CNPR, une limite importante à la diffusion en pratique de la localisation de source (en particulier la MEG) serait le délai de traitement des données avant leur exploitation par les cliniciens. De plus, ce traitement nécessiterait du personnel spécialisé (ingénieurs), peu nombreux à l'hôpital.

Concernant l'EEG-HR, l'âge minimal pratique serait de trois à quatre ans. La durée d'installation des électrodes serait longue (entre 30 min et 1h30 selon le nombre d'électrodes). Dans sa globalité, l'examen durerait environ deux heures mais serait néanmoins selon le représentant du CNPR, plus facile à diffuser en pratique que la MEG.

⁴⁶ Chirurgie d'emblée, SEEG ou contre-indication à la chirurgie.

L'indication de la SEEG serait toujours maintenue même au décours d'une localisation source informative (hypothèse de localisation réaliste) chez des patients initialement en incertitude décisionnelle. L'apport clinique potentiel des techniques de modélisation de source serait plutôt l'amélioration du placement des électrodes en sondant des zones supplémentaires susceptibles d'être proche de la zone épileptogène en SEEG. L'objectif clinique principal à atteindre dans ce cas serait l'amélioration des résultats ou du pronostic chirurgical des patients en cas d'intervention validée (SEEG positive).

Selon le représentant du CNPR, un moyen de démontrer factuellement cette amélioration clinique et la valeur ajoutée de la localisation de source serait de réaliser un essai contrôlé randomisé multicentrique comparant la stratégie avec ou sans « localisation de source » en complément du bilan habituel. Ce schéma d'étude serait faisable. Les aspects éthiques devraient être discutés au préalable⁴⁷. Etudier les performances localisatrices de la MEG ou de l'EEG-HR sans quantifier leur impact dans la décision de chirurgie, de placement des électrodes et, au mieux sur les résultats de la chirurgie, seraient selon le représentant du CNPR, insuffisantes pour authentifier une valeur ajoutée diagnostique. Ce point de vue semble selon lui être étayé par les revues systématiques les plus récentes. La réalisation d'un essai comparatif de grande ampleur donnerait la possibilité de convaincre l'ensemble des acteurs concernés sur le bienfondé d'une utilisation plus large de ces techniques au niveau de l'ensemble des centres français. Ce point de vue est débattu dans la communauté des épileptologues.

Les critères secondaires pertinents seraient selon le représentant du CNPR, le pronostic fonctionnel post-opératoire (cognitif), la qualité de vie et la dépression. Le taux de décision vers la chirurgie et de réimplantation des électrodes (en cas de SEEG non contributive) seraient de bons critères intermédiaires.

L'examen de référence le plus pertinent pour quantifier les performances de la localisation de source serait le résultat de la chirurgie chez les patients opérés. *A contrario*, la détection et la localisation de nouvelles zones irritatives n'est pas la finalité du clinicien. Selon le représentant du CNPR, la véritable finalité clinique devrait tendre plutôt vers la démonstration d'une augmentation progressive des indications chirurgicales conduisant à un contrôle des crises directement liée à des hypothèses de la localisation de source préalablement confirmées par SEEG.

Le représentant du CNPR n'a pas connaissance de travaux internationaux en cours entrant dans le périmètre de notre évaluation.

⁴⁷ La démonstration d'une perte de chances au cours de l'étude pouvant entraîner un arrêt prématuré de l'essai.

Annexe 2. Questionnaire préparatoire commun remis aux représentants des parties prenantes avant chaque audition

REUNION DE CADRAGE

« Apport des méthodes de localisation préopératoire de la zone supposée épileptogène par modélisation de source dans l'épilepsie focale pharmacorésistante »

14 juin 2019

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à la réunion de cadrage qui aura lieu à la HAS dans le cadre de l'évaluation des « méthodes de modélisation de source » en vue de d'aider à poser une indication chirurgicale curative de l'épilepsie focale pharmacorésistante.

Le cadrage est une étape-clé dans le processus d'évaluation. Il permet de préciser le périmètre du sujet, de formuler les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et de prévoir les moyens et les méthodes pour y répondre. C'est durant cette phase de cadrage que sont définis les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, ...), la stratégie de recherche bibliographique à mener, la méthode d'analyse des données, ainsi que le calendrier d'évaluation. La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale.

Afin de finaliser la rédaction de ce document, la HAS vous sollicite au même titre que les autres Conseils nationaux professionnels (CNP) concernées par le sujet pour recueillir la point de vue de votre organisation professionnelle à titre collectif sur les différents éléments de cadrage relatifs à l'évaluation des méthodes de modélisation de sources par MEG ou par EEG-HR. L'objectif étant de s'assurer que l'évaluation, qui sera ensuite menée, n'omette pas des points pertinents ou des éléments indispensables à sa bonne réalisation.

Une fois finalisée, la note de cadrage sera examinée par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS), puis validée par le Collège de la HAS. Elle sera alors diffusée sur le site Internet de la HAS.

Ce questionnaire servira de base de discussion lors de l'audition qui durera environ 2h00. Un compte-rendu sera ensuite rédigé par la HAS, et une fois validé par vos soins, sera annexé à la note de cadrage que la HAS rendra publique à l'issue de son processus de validation. Jusqu'à cette échéance, le questionnaire qui vous est transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre participation, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

Présentation de la demande

La Fédération française de neurologie (FFN) a saisi la Haute Autorité de santé (HAS) en septembre 2017 en vue de rendre un avis sur l'utilisation de la **magnétoencéphalographie** (MEG) projetée sur une IRM cérébrale comme « méthode de localisation préopératoire de la zone supposée épileptogène par **une modélisation de source** dans l'épilepsie focale pharmacorésistante ».

La HAS s'est autosaisie également afin d'élargir le champ de cette évaluation à l'utilisation de **l'électroencéphalographie de haute résolution** (EEG-HR) recourant à la modélisation de source, dans la même indication préopératoire. Cette évaluation pourra servir de base à l'Assurance maladie afin d'engager des travaux autour de l'inscription, le cas échéant, de ces actes à la CCAM en vue de leur remboursement.

Méthode de travail

Ce travail suivra une méthode conventionnelle (39) d'évaluation d'un produit de santé qui se fonde sur :

- une recherche systématique des études prospectives et comparatives (études de cohortes) qui auront été sélectionnées sur des critères explicites ;
- l'analyse des données cliniques publiées afin d'estimer l'apport des méthodes de modélisation de source par MEG ou par EEG-HR au sein du bilan préopératoire non invasif réalisé habituellement en France ;
- le recueil, **à l'issue de l'analyse de la littérature**, du point de vue des organismes professionnels et représentants de patients directement concernés par le périmètre des travaux ;
- en cas de besoin, la consultation externe d'un expert référent en neurochirurgie et/ou en neurologie de l'épilepsie ;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique.

Protocole d'évaluation

Questions d'évaluation :

Pour traiter cette demande, la HAS propose les deux questions d'évaluation suivantes :

- ▶ **Question 1** : l'apport clinique de la méthode de modélisation de source par MEG projetée sur une IRM anatomique (MSI) afin d'aider à localiser la zone épileptogène à réséquer dans le cadre du bilan préopératoire non invasif est-il démontré ?
- ▶ **Question 2** : l'apport clinique de la méthode de modélisation de source par EEG-HR projetée sur une IRM anatomique (ESI) afin d'aider à localiser la zone épileptogène à réséquer dans le cadre du bilan préopératoire non invasif est-il démontré ?

Ordre du jour des discussions et autres échanges lors de la réunion de cadrage :

Remarques générales sur l'évaluation :

Q₁ Du point de vue de votre organisme, existe-t-il d'autres questions d'évaluation qui pourraient être prises en compte dans le cadre de ce rapport ?

Q₂ Du point de vue de votre organisme, serait-il possible d'obtenir le nombre de centres spécialisés en France actuellement impliqués dans la réalisation du bilan préopératoire non invasif de l'épilepsie ?

Q₃ Du point de vue de votre organisme, quelle est la stratégie habituelle du bilan préopératoire non invasif (phase 1) ? Est-ce que la vidéo-EEG prolongée de surface est systématique et à quel moment est-elle réalisée lors du bilan non invasif ?

Dans le contexte de l'autosaisine de la HAS, qui a décidé élargir le périmètre de l'évaluation à l'ensemble des méthodes de modélisation de source dont l'EEG-HR (dossier de demande non fourni pour cette méthode) :

Q₄ Serait-il possible d'obtenir de votre organisme, des informations sur la réalisation de l'EEG-HR en France telles que :

- le nombre de centres utilisant cette méthode ?
- le nombre approximatif d'actes réalisés par an ?
- ses modalités de réalisation pratique (âge minimal des enfants, infrastructure nécessaire, durée d'examen et de post-traitement des signaux, moment de sa réalisation lors du bilan, hospitalisation ou ambulatoire) ?

Détermination de la population(s) cible(s) et de la place(s)/rôle(s) respectifs des deux actes à évaluer (MEG et EEG-HR) dans la stratégie diagnostique habituelle ?

Q₅ Du point de vue de votre organisme, les deux examens à évaluer (MEG et EEG-HR) auraient-ils une indication (population cible) et une place différentes dans la stratégie du bilan préopératoire non invasif ? Si oui, pourriez-vous préciser leurs indications respectives ? Concerneraient-ils tous les patients candidats à un bilan non invasif (si oui, à quel moment ?) ou se limiteraient-t-ils à une sous-population plus restreinte (par ex : si pas d'hypothèse préalable, si candidat à un bilan invasif (SEEG), si IRM négative...) ? Si la population est restreinte, préciser la ou lesquelles.

Q₆

Du point de vue de votre organisme, serait-il possible de préciser la place et le rôle de l'exploration invasive par SEEG lorsqu'une méthode de modélisation de source a déjà été réalisée et est contributive ? En l'occurrence, la modélisation de source vise-t-elle à diminuer le nombre de SEEG réalisées (remplacement de cette exploration invasive) ou bien à accompagner leur réalisation pratique (localisation des électrodes) ?

Détermination et hiérarchisation des critères d'évaluation en fonction des objectifs cliniques à privilégier pour démontrer l'amélioration de la santé des patients :

Q₇

Du point de vue de votre organisme, quel est l'objectif clinique principal à atteindre pour être en mesure de démontrer l'apport de la modélisation de source dans le bilan préopératoire habituelle ? Selon vous, comment serait-il possible de le démontrer factuellement (critère clinique, taille d'effet à rechercher, schémas d'étude pertinents) ? Y a-t-il d'autres objectifs cliniques très importants mais secondaires qu'il faudrait hiérarchiser ?

Q₈

Du point de vue de votre organisme, comment serait-il possible d'apprécier la valeur ajoutée (ou additionnelle) spécifiquement apportée par la modélisation de source, en termes de performances diagnostiques, au sein d'un bilan habituel qui est de nature multimodale (imagerie anatomique et métabolique, EEG standard, vidéo-EEG prolongée de surface, bilan neuropsychologique...) ?

Remarques générales sur les conclusions des trois revues systématiques identifiées préalablement par la HAS et traitant de la modélisation de source par MEG et/ou par EEG-HR :

Q₉

Du point de vue de votre organisme, que pourrait-on tirer des éléments de conclusion proposés par leurs auteurs respectifs dans l'objectif d'échanger sur le protocole d'évaluation qui va être conduit par la HAS ?

Lau et al., 2008⁴⁸ : “There is insufficient evidence in the current literature to support the relationship between the use of MEG in surgical planning and seizure-free outcome after epilepsy surgery. Additional studies are needed.”

Burch et al., 2012⁴⁹ (National Institute for Health Research) : “The current evidence base is abundant but not adequately informative; there is no acceptable reference standard, reporting of clinical outcomes tends to be only following surgery, and decision level and clinical effectiveness studies are lacking. The additional value of diagnostic technologies for the localisation of epileptic foci is related to the impact on treatment decisions and the value of the treatments themselves; this needs to be considered fully in informing cost-effectiveness. Appropriately designed studies are needed to determine the added value of diagnostic regimens. Ultimately, how research informs the actual decision problem(s) faced by clinicians and the NHS needs to be considered; decision modelling is central to this issue.”

Mouthaan et al., 2019⁵⁰ : “Source imaging has a relatively high sensitivity but low specificity for identification of the epileptogenic zone. [...] “In this systematic review and meta-analysis, diagnostic accuracy of MSI and HR-ESI to localize the epileptogenic regions of interest is strongly affected by poor study quality and likely biased towards an overestimation of diagnostic accuracy. Results from HR-ESI and MSI should therefore be interpreted with caution and independent support from other diagnostic tools is required to proceed to resective surgery. High quality studies that allow unbiased MSI and ESI evaluation and judge results in light of source estimate size and resection size are needed to obtain high quality evidence.”

⁴⁸ Lau M et al. A systematic review on MEG and its use in the presurgical evaluation of localization-related epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008 May;79(2-3):97-104

⁴⁹ Burch J et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. *Health Technol Assess.* 2012;16(34):1-157.

⁵⁰ Mouthaan BE et al. Diagnostic accuracy of interictal source imaging in presurgical epilepsy evaluation: A systematic review from the E-PILEPSY consortium. *Clin Neurophysiol.* 2019 May;130(5):845-855.

Annexe 3. Liste des tableaux

Tableau 1. Évolution du nombre des actes de chirurgie et des explorations invasives de l'épilepsie entre 2016 et 2018 (données ATIH).	11
Tableau 2. Tableau PICOTS de la LS au moyen d'une MEG.	16
Tableau 3. Tableau PICOTS de l'évaluation de la LS au moyen d'EEG-HR.	17
Tableau 4. Modalités de la recherche documentaire.	19
Tableau 5. Critères explicites pour la sélection des études à évaluer.	20
Tableau 6. Organismes professionnels à consulter comme parties prenantes.	21

Références

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Electroencéphalographie avec quantification, sur au moins 32 dérivation. Electroencéphalographie avec modélisation de sources, sur au moins 32 dérivation. Dossier d'évaluation rapide des actes. Paris: ANAES; 2003.
2. Devaux B, Chassoux F, Landré E, Turak B, Varlet P, Miquel C, *et al.* Chirurgie des épilepsies partielles pharmaco-résistantes de l'adulte. *Prat Neurol - FMC* 2014;5(4):255-68.
3. Fédération française de neurologie, Ligue française contre l'épilepsie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Conférence de consensus, mercredi 3 et jeudi 4 mars 2004, Maison de l'Unesco – Paris. Textes des recommandations (version longue). Saint-Denis La Plaine : ANAES; 2004. https://www.has-sante.fr/jcms/c_272300/fr/prise-en-charge-des-epilepsies-partielles-pharmaco-resistantes
4. Collège des enseignants de neurologie. Deuxième cycle. Epilepsies de l'enfant et de l'adulte [En ligne] 2017. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20epilepsies-lenfant-ladulte>
5. Dupont S. Epilepsies focales structurales métaboliques ou épilepsies focales avec étiologie identifiée. *Encycl Méd Chir Neurologie* 2017;17-044-O-10.
6. Chassoux F, Devaux B. Chirurgie de l'épilepsie. *Rev Prat* 2017;67(10):1111-6.
7. American Academy of Neurology, American Epilepsy Society, American Association of Neurological Surgeons, Engel J, Wiebe S, French J, *et al.* Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003;60(4):538-47.
8. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol* 2014;13(11):1114-26.
9. West S, Nevitt SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, *et al.* Surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; Issue 6:CD010541.
10. Jetté N, Sander JW, Keezer MR. Surgical treatment for epilepsy: the potential gap between evidence and practice. *Lancet Neurol* 2016;15(9):982-94.
11. Haute Autorité de Santé. Epilepsies graves. Guide médecin. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_586170/fr/ald-n9-epilepsies-graves
12. Haute Autorité de Santé. Epilepsies graves. Liste des actes et prestations. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_586170/fr/ald-n9-epilepsies-graves
13. French Clinical Neurophysiology Society, French chapter of the International League Against Epilepsy, Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, Bourdillon P, *et al.* French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin* 2018;48(1):5-13.
14. Mégevand P, Seeck M. Electroencephalography, magnetoencephalography and source localization: their value in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2018;31(2):176-83.
15. Maillard L, Jung J. Imagerie de source électrique et électromagnétique. Contribution à l'évaluation préchirurgicale des épilepsies partielles pharmacorésistantes. *Neurologies* 2011;14(138):294-9.
16. Falco-Walter J, Owen C, Sharma M, Reggi C, Yu M, Stoub TR, *et al.* Magnetoencephalography and new imaging modalities in epilepsy. *Neurotherapeutics* 2017;14(1):4-10.
17. Baud MO, Perneger T, Rácz A, Pense MC, Elger C, Rydenhag B, *et al.* European trends in epilepsy surgery. *Neurology* 2018;91(2):e96-e106.
18. Devaux B, Chassoux F, Guenot M, Haegelen C, Bartolomei F, Rougier A, *et al.* La chirurgie de l'épilepsie en France. Evaluation de l'activité. *Neurochirurgie* 2008;54(3):453-65.
19. Muthaan BE, Rados M, Barsi P, Boon P, Carmichael DW, Carrette E, *et al.* Current use of imaging and electromagnetic source localization procedures in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia* 2016;57(5):770-6.
20. Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia* 2011;52(9):1750-6.
21. International League Against Epilepsy, Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, Libenson MH, Mathern GW, *et al.* Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 2014;55(4):507-18.
22. American Clinical Magnetoencephalography Society, Bagic A, Funke ME, Ebersole J. American Clinical MEG Society (ACMEGS) position statement: the value of magnetoencephalography (MEG)/magnetic source imaging (MSI) in noninvasive presurgical evaluation of patients with medically intractable localization-related epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2009;26(4):290-3.
23. Société de neurophysiologie clinique de langue française, Ligue française contre l'épilepsie, André-Obadia N, Lamblin MD, Sauleau P. French recommendations on electroencephalography. *Neurophysiol Clin* 2015;45(1):1-17.
24. International Federation of Clinical Neurophysiology, Hari R, Baillet S, Barnes G, Burgess R, Forss N, *et al.* IFCN-endorsed practical guidelines for clinical magnetoencephalography (MEG). *Clin Neurophysiol* 2018;129(8):1720-47.
25. American College of Radiology. Seizures and epilepsy. ACR Appropriateness Criteria®. Reston: ACR; 2014. <https://acsearch.acr.org/docs/69479/Narrative/>

26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. Revised 2018. Edinburgh: SIGN; 2015.
https://www.sign.ac.uk/assets/sign143_2018.pdf
27. National Institute for Health and Clinical Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. London: NICE; 2012.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813>
28. Uijl SG, Leijten FS, Parra J, Arends JB, van Huffelen AC, Moons KG. What is the current evidence on decision-making after referral for temporal lobe epilepsy surgery? A review of the literature. *Seizure* 2005;14(8):534-40.
29. Lau M, Yam D, Burneo JG. A systematic review on MEG and its use in the presurgical evaluation of localization-related epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;79(2-3):97-104.
30. Burch J, Hinde S, Palmer S, Beyer F, Minton J, Marson A, *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. *Health Technol Assess* 2012;16(34).
31. Mouthaan BE, Rados M, Boon P, Carrette E, Diehl B, Jung J, *et al.* Diagnostic accuracy of interictal source imaging in presurgical epilepsy evaluation: a systematic review from the E-PILEPSY consortium. *Clin Neurophysiol* 2019;130(5):845-55.
32. Ferrante di Ruffano L, Hyde CJ, McCaffery KJ, Bossuyt PM, Deeks JJ. Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. *BMJ* 2012;344:e686.
33. Lord SJ, Irwig L, Simes RJ. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med* 2006;144(11):850-5.
34. Burch J, Marson A, Beyer F, Soares M, Hinde S, Wiesmann U, *et al.* Dilemmas in the interpretation of diagnostic accuracy studies on presurgical workup for epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012;53(8):1294-302.
35. Hinde S, Soares M, Burch J, Marson A, Woolacott N, Palmer S. The added clinical and economic value of diagnostic testing for epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2014;108(4):775-81.
36. Stefan H, Rampp S, Knowlton RC. Magnetoencephalography adds to the surgical evaluation process. *Epilepsy Behav* 2011;20(2):172-7.
37. Staub LP, Lord SJ, Simes RJ, Dyer S, Houssami N, Chen RY, *et al.* Using patient management as a surrogate for patient health outcomes in diagnostic test evaluation. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:12.
38. Bossuyt PM, Reitsma JB, Linnet K, Moons KG. Beyond diagnostic accuracy: the clinical utility of diagnostic tests. *Clin Chem* 2012;58(12):1636-43.
39. Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Cadrage d'une évaluation de technologie de santé
Date de mise en ligne	Septembre 2019
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Evaluer la valeur ajoutée et l'impact de la localisation de source (LS) en complément du bilan préopératoire non invasif habituel chez les patients atteints d'une épilepsie focale pharmacorésistante. Méthode standard d'évaluation technologique
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. Annexe 1
Demandeur	Fédération française de neurologie/autosaisine HAS
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Yann CHAMBON, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Nadia SQUALLI). Secrétariat : Lina BISCOSI, assistante, SEAP
Participants	Auditions téléphoniques et réunion de cadrage à la HAS (représentant des CNP de radiologie, de neurologie, de neurochirurgie) : Pr Stéphane LEHERICY, Dr Julien JUNG, Pr Fabrice BARTOLOMEI, Dr Bertrand MATHON Cf. Annexe 1
Recherche documentaire	Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Yann CHAMBON, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Nadia SQUALLI, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : juillet 2019 Collège de la HAS : août 2019
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr