



A g e n c e **N** a t i o n a l e
d' **A** c c r é d i t a t i o n e t
d' **É** v a l u a t i o n e n **S** a n t é

**RAPPORT D'ÉTAPE : ÉVALUATION DE
LA STIMULATION CÉRÉBRALE
PROFONDE DANS LA MALADIE DE
PARKINSON IDIOPATHIQUE**

JUIN 2002

Service évaluation des technologies

L'AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ (ANAES)

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) est un établissement public administratif créé par l'ordonnance du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée et le décret n° 97-311 du 7 avril 1997. Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de l'ANDEM et s'enrichit de nouvelles activités telle la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé publics et privés français.

Administrée par le Conseil d'administration, l'ANAES est dirigée par le Professeur Yves Matillon, directeur général. Par ailleurs, un Conseil scientifique est réparti en deux sections : « Évaluation » et « Accréditation ». Les missions de l'ANAES sont d'établir l'état des connaissances à propos des stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques en médecine, et de contribuer à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins à l'hôpital et en médecine libérale.

À la demande officielle de différents partenaires (tutelles, institutions, associations professionnelles...) ou à l'initiative de son Conseil scientifique, l'Agence poursuit la conduite d'études d'évaluation à partir de méthodes et principes explicites qu'elle a mis en place et qui s'appuient, entre autres, sur l'analyse rigoureuse de la littérature scientifique et sur l'avis des professionnels de santé. Ce travail doit permettre tant aux institutionnels qu'aux professionnels de santé de faire reposer leurs décisions sur les bases les plus objectives possibles.

JUIN 2002

Rapport d'étape : évaluation de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson idiopathique

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visées préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation technologique et économique.

Professeur Yves MATILLON
Directeur général

La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence est une chirurgie fonctionnelle apparue à la fin des années quatre-vingts. Une ou deux électrodes, implantées dans les noyaux cibles du cerveau, interfèrent par des impulsions électriques de haute fréquence avec les séquences de signaux électriques anormaux. Trois cibles sont utilisées actuellement : le noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM), le globus pallidus interne (GPi) et le noyau sous-thalamique (NST). Cette technique est une alternative à la chirurgie lésionnelle, qui détruit les mêmes noyaux. Elle s'adresse à une population restreinte de patients en échec thérapeutique. Cette technique émergente qui modifie les perspectives de traitement de la maladie de Parkinson reste à évaluer en termes d'efficacité et de tolérance.

À la demande de la Direction des Hôpitaux et Organisation des Soins (DHOS), l'ANAES a réalisé un rapport d'étape sur la stimulation cérébrale profonde. L'efficacité, la sécurité d'utilisation et la procédure opératoire ont été étudiées. Le coût et l'organisation des soins n'ont pas été abordés.

Méthodologie

Une analyse critique de la littérature clinique de langue française et anglaise a été réalisée portant sur la période 1996-2002. Le résultat de cette analyse a été présenté à un groupe de travail pluridisciplinaire et discuté lors d'une réunion. Le document ainsi élaboré a été relu par un deuxième groupe d'experts.

Résultats

— *Dix études retenues*

Dix études cliniques ont été retenues, trois étaient comparatives et randomisées : deux études cliniques comparant la chirurgie lésionnelle à la stimulation cérébrale profonde et une étude comparant la stimulation unilatérale à la stimulation bilatérale. Deux études non randomisées comparaient la stimulation du GPi et du NST. Les autres études étaient des séries de cas étudiant un ou plusieurs noyaux cibles. Trois revues de synthèse étudiaient le traitement chirurgical dans la maladie de Parkinson et une quatrième a étudié spécifiquement la stimulation cérébrale profonde.

— *Une qualité méthodologique faible*

La qualité méthodologique des études cliniques était faible.

Pour une seule étude comparative randomisée l'hypothèse testée a été décrite et le nombre nécessaire de patients calculé. La population étudiée différait selon les études. Les critères de sélection des patients étaient disparates et rarement décrits en détail. Les procédures opératoires étaient constamment variables et spécifiques à chaque centre y compris dans les études multicentriques. Les critères de jugement étaient multiples sous forme de scores cliniques dont certains étaient adaptés localement. Le critère principal a été défini dans une seule étude. Les conditions (nombre d'évaluateurs, aveugles ou non) dans lesquelles était menée l'évaluation manquaient souvent de précision et étaient différentes selon les études. Les résultats d'efficacité et de tolérance n'étaient pas tous donnés. La présentation des événements indésirables, plus particulièrement, manquait d'exhaustivité et n'était pas hiérarchisée selon la gravité. Le suivi des patients ne dépassait pas une année.

— *Une population très ciblée*

Selon la conférence de consensus sur la maladie de Parkinson réalisée par l'ANAES en 2000, les indications sont restreintes. Les patients doivent être atteints d'une maladie de Parkinson sévère échappant au traitement médical avec la persistance

d'une bonne sensibilité à la dopathérapie. Leur état général et mental doit permettre l'acte chirurgical. Le nombre exact de patients relevant de cette chirurgie est estimé de 500 à 1 000 nouveaux cas par an. Une étude épidémiologique en cours devrait permettre de préciser ce chiffre.

— *Efficacité et tolérance : beaucoup d'inconnues*

Par manque d'études méthodologiquement rigoureuses, l'efficacité et la tolérance de la stimulation cérébrale profonde ne peuvent être correctement évaluées. Les études cliniques disponibles ne permettent pas de statuer sur les avantages théoriques de la stimulation : efficacité comparée à la chirurgie lésionnelle ou à un traitement médical optimal, possibilité de bilatéralité sans majoration des complications et réversibilité.

L'efficacité réelle de la stimulation cérébrale profonde n'est pas connue. Les résultats des études cliniques suggèrent une efficacité à court terme sur les symptômes de la maladie dans le cas de la stimulation du GPi et du NST. La stimulation du VIM n'agit que sur les tremblements. La persistance des effets à long terme et le choix de la cible (GPi, NST) ne peuvent être déterminés à ce stade de développement.

L'évaluation de la tolérance n'est fondée que sur des études descriptives incomplètes. Le problème lié à la sous-déclaration des événements graves lors des investigations cliniques peut être soulevé. Trois types d'événements indésirables sont décrits : ceux inhérents à la chirurgie (hémorragie), ceux dus au dispositif médical (infection, dysfonctionnement) et ceux dus aux paramètres de stimulation. Les données sur les complications dues à la stimulation elle-même affectant le statut fonctionnel, cognitif ou comportemental, nécessitent des investigations complémentaires.

— *Une procédure opératoire complexe et spécifique à chaque centre*

La stimulation cérébrale profonde est une chirurgie stéréotaxique composée d'une séquence complexe d'actes diagnostiques et thérapeutiques. Un environnement hospitalier de haute technicité et une équipe pluridisciplinaire entraînée sont nécessaires.

L'analyse de la littérature et les avis d'experts montrent que le mode opératoire est spécifique à chaque centre. L'impact de la technique chirurgicale sur les résultats cliniques n'a été évalué dans aucune étude clinique.

— *Avis du groupe de travail*

D'un avis unanime, les experts considèrent que la stimulation cérébrale profonde est efficace au vu de l'ampleur des effets thérapeutiques dans leur pratique. Le NST tend, en France, à devenir la cible privilégiée. Les experts reconnaissent le manque d'exhaustivité et de hiérarchisation du recueil des événements indésirables. Les complications, troubles du comportement et troubles métaboliques notamment, nécessitent de plus amples investigations.

Au stade de développement actuel le choix des différentes options chirurgicales leur semble devoir rester ouvert sous réserve d'une bonne efficacité et d'une faible morbidité et de se donner les moyens de recueillir ces informations.

En l'état actuel des connaissances, la stimulation cérébrale profonde a démontré sa faisabilité. Néanmoins, le rapport bénéfice-risque de cette modalité thérapeutique n'a pas été correctement évalué dans ses indications proposées à ce jour. À ce stade, il est nécessaire que les centres experts participent à cette évaluation de la technique afin d'apporter les informations attendues en terme de sécurité et d'efficacité, indispensables à l'évaluation de son développement ultérieur.

Perspectives

— *Étude de cohorte*

En priorité, une étude de cohorte longitudinale et prospective devrait être menée avec la participation de tous les centres pour permettre l'observation la plus rigoureuse possible des résultats selon les pratiques actuelles. Étant donné l'importance et la complexité des questions encore posées, cette étude nécessite un cadrage rigoureux avec une définition précise des objectifs poursuivis. Elle devrait permettre de s'assurer de la rigueur de sélection des patients. Le choix des critères d'évaluation devrait se porter sur une évaluation des performances motrices dans les activités de la vie quotidienne. Une échelle de qualité de vie devrait être un critère associé important. Cette étude devrait également collecter les éléments essentiels de la technique chirurgicale de chaque centre afin de pouvoir identifier et évaluer d'éventuelles différences. Enfin, une recherche rigoureuse des événements indésirables permettrait de les répertorier et les quantifier.

— *Étude clinique*

Des études cliniques de bonne qualité méthodologique sont nécessaires afin d'évaluer cette nouvelle technique. Les futurs essais devraient être multicentriques, comparatifs randomisés et inclure un nombre de patients adapté à l'hypothèse de recherche testée avec une évaluation si possible en aveugle et un suivi à long terme. Une évaluation rigoureuse des événements indésirables graves est également à mener. Ces études étant difficiles à réaliser, une hiérarchisation préalable des objectifs et un suivi rigoureux sont impératifs.

Une première étude clinique randomisée comparant la stimulation cérébrale profonde à la prise en charge médicale optimale devrait être menée. Elle pourrait, après confirmation de l'indication chirurgicale, randomiser les patients en deux groupes, l'un étant opéré immédiatement et l'autre ayant un report d'un an de la chirurgie. Durant cette année les deux groupes de traitement pourraient être ainsi étudiés.

Si l'intérêt de la stimulation cérébrale profonde était confirmé, des études devraient être menées afin de déterminer la meilleure cible (GPi ou NST), et la meilleure technique opératoire.

— *Matériorivigilance*

Le faible nombre et l'origine des signalements de matériorivigilance laissent supposer une sous-déclaration. Une sensibilisation et une meilleure implication des différentes équipes semblent nécessaires, les incidents signalés à la matériorivigilance étant complémentaires aux événements indésirables recueillis lors des investigations cliniques.

— *Centres*

Dans l'attente de données permettant une évaluation du rapport bénéfice-risque, la technique devrait être réservée à des équipes spécialisées maîtrisant la technique et la prise en charge de la maladie de Parkinson et participant à son évaluation.

Le rapport complet
(ISBN : Prix net : €)

est disponible à l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
Service Communication et Diffusion
159, rue Nationale
75640 Paris Cedex 13
<http://www.anaes.fr>

Adresser votre demande écrite accompagnée du règlement par chèque à l'ordre de «l'agent comptable de l'ANAES ».

L'ANAES ASSUME LES POSITIONS ET LES RECOMMANDATIONS EXPRIMÉES
DANS CE DOCUMENT, QUI N'ENGAGENT, À TITRE INDIVIDUEL, AUCUN DES
EXPERTS CONSULTÉS.

Le groupe de travail comprenait les experts suivants :

P ^f Serge BLOND	Neurochirurgie	LILLE
P ^f Alim Louis BENABID	Neurochirurgie	GRENOBLE
P ^f Emmanuel BROUSSOLLE	Neurologie	LYON
P ^f Philippe CORNU	Neurochirurgie	PARIS
M ^{me} Annick COURTAY	CEDIT	PARIS
P ^f Philippe DAMIER	Neurologie	NANTES
P ^f Patrick DAVOUS	Neurologie	ARGENTEUIL
M ^f Pascal DI DONATO	AFSSAPS	SAINT-DENIS
P ^f Olivier RASCOL	Pharmacologie et neurologie	TOULOUSE
P ^f François VIALLET	Neurologie	AIX-EN-PROVENCE

Le groupe de lecture comprenait les experts suivants :

D ^r Frédérique BRUDON	Neurologie	VILLEURBANNE
P ^f Gilles-Louis DEFER	Neurologie	CAEN
P ^f Roger GIL	Neurologie	POITIERS
D ^r Sylvie GILLIER	Médecine générale	STRASBOURG
P ^f Jean-Jacques LEMAIRE	Neurochirurgie	CLERMONT-FERRAND
P ^f Philippe PAQUIS	Neurochirurgie	NICE
P ^f Jean-François PAYEN	Anesthésie-Réanimation	GRENOBLE
P ^f Alain ROUGIER	Neurochirurgie	BORDEAUX
P ^f Christine TRANCHANT	Neurologie	STRASBOURG
D ^r Georges ZÖLLNER	Radiologie	STRASBOURG

L'analyse de la littérature clinique et la rédaction du rapport ont été réalisées par le D^r Marie-Claude Hittinger. Ce travail a été supervisé par le D^r Bertrand Xerri, responsable du service évaluation des technologies.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Nathalie Dunia, documentaliste, avec l'aide de M^{me} Sylvie Lascols, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été assuré par M^{me} Hélène Robert-Rouillac.

Nous tenons à remercier les membres du conseil scientifique de l'ANAES, notamment le rapporteur M. Paul Landais, qui ont bien voulu relire et critiquer ce document.