

Chapitre 7

Épilepsie

Progrès récents dans le traitement de l'épilepsie réfractaire

L'épilepsie est le troisième trouble neurologique le plus fréquent dans le monde et elle touche environ 65 millions de personnes [1]. Sa définition a été formulée en 2005 par le Bureau international de l'épilepsie comme un « trouble cérébral caractérisé par une prédisposition persistante à générer des crises d'épilepsie et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cet état » [2]. La Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) l'a redéfinie comme une « maladie » et non comme un « trouble ». Le terme « maladie » met davantage l'accent sur l'importance et l'impact de l'épilepsie auprès des patients, des cliniciens et de la société. L'épilepsie est diagnostiquée lorsqu'un individu présente l'une des situations suivantes [3] :

- au moins deux crises non provoquées ou réflexes à plus de 24 heures d'intervalle ;
- une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de nouvelle crise similaire au risque général de récurrence après deux crises non provoquées ($\geq 60\%$) au cours des 10 prochaines années ;
- un syndrome épileptique.

En raison de l'acquisition constante de nouvelles connaissances sur les épilepsies et leur mécanisme sous-jacent, l'ILAE a récemment révisé les schémas de classification sur plusieurs niveaux :

1. identification du type de crise ;
2. détermination du type d'épilepsie : focale, généralisée, combinée, inconnue. Chacun de ces types comprend un large éventail de types de crises ;
3. identification du syndrome épileptique.

L'ILAE suggère que l'étiologie et les comorbidités sont des facteurs importants et doivent être pris en compte dès le premier épisode convulsif d'un patient [4]. L'ILAE définit l'épilepsie pharmaco-résistante (*drug-resistant epilepsy*; DRE) comme l'échec d'essais adéquats de deux médicaments antiépileptiques pour parvenir à l'absence de crise [5]. Environ 30 % des patients restent symptomatiques malgré l'utilisation des médicaments anticonvulsifs (*antiseizure medications*; ASM) [6].

Au cours des trois dernières décennies, malgré l'existence de plus de 30 ASM, la proportion des patients qui souffrent d'une DRE n'a pas diminué de manière substantielle [7]. Pour les personnes qui sont résistantes à 3 ASM, le fait qu'elles continuent d'essayer d'autres ASM ne donne pas des résultats favorables. La fréquence des effets indésirables de ces médicaments est importante, avec une prévalence estimée à 60–90 % lorsqu'elle est évaluée par des méthodes de dépistage [8].

La prise en charge des patients qui souffrent d'une DRE reste un grand défi. A ce jour, on ne peut pas formuler une explication unique concernant la résistance aux médicaments [9]. Les méthodologies modernes telles que les études EEG-IRMf permettent de délimiter les réseaux neuronaux épileptogènes, ce qui est de plus en plus accepté par rapport au concept classique de zone épileptogène [10].

L'ILAE suggère que la notion des réseaux neuronaux épileptogènes est de plus en plus acceptée par rapport au concept classique de zone épileptogène [11]. Plusieurs atlas de parcellisation automatisés du cerveau humain ont été développés au cours des dernières décennies et ont été appliqués en recherche fondamentale et clinique, par exemple l'atlas *Virtual epileptic patient* (VEP) qui

peut s'appliquer pour chaque patient (figure 7.1) [12] (essai clinique prospectif EPINOV en cours). La notion d'épilepsie en tant que maladie de réseau a gagné rapidement du terrain. D'après ce concept moderne, l'épilepsie focale lésionnelle perturbe largement les systèmes neuronaux qui sont en dehors de la lésion, mais qui font partie d'un réseau cérébral capable de générer des crises. Une caractéristique importante de l'épilepsie est la survenue d'une épileptogénèse en dehors des foyers épileptiques initiaux [13]. L'analyse des réseaux neuronaux épileptiques aidera à orienter les traitements de manière plus précise, ce qui, espérons-le, aboutira à des traitements plus efficaces.

De nombreux facteurs contribuent à l'épileptogénèse mais la manière dont les activités ictales extra-focales émergent dans le cerveau épileptique demeure inconnue. Chez les patients épileptiques, surtout chez ceux qui ont une DRE, la connectivité fonctionnelle en mode par défaut est altérée dans les réseaux cérébraux à grande échelle, qui s'étendent bilatéralement, via les structures les sous-corticales [14]. La compréhension de ces réseaux est d'une importance cruciale. Chez ces patients, la probabilité d'atteindre la rémission

complète ou une nette diminution de la fréquence des crises est relativement faible, d'où la nécessité d'adopter des stratégies de traitement non pharmacologiques.

Pour les patients avec une DRE, il est crucial d'identifier rapidement les candidats potentiels à une intervention chirurgicale. La chirurgie de l'épilepsie a prouvé de manière convaincante sa supériorité sur la pharmacothérapie [15]. Les lésions focales les plus fréquentes qui se prêtent à la chirurgie comprennent la sclérose hippocampique (*hippocampal sclerosis*; HS) et la dysplasie corticale focale (*focal cortical dysplasia*; FCD), avec un plus grand succès chez les patients présentant des lésions IRM concordantes avec les crises cliniques [16].

Cependant, tous les patients ne sont pas des bons candidats à la chirurgie (zone épileptogène non identifiée ou localisée dans des zones fonctionnelles, réticence des patients). Pour ces personnes, la neurostimulation devient une alternative ou un traitement complémentaire [17]. La détection du couplage entre l'activité électrique épileptique et les oscillations cérébrales lentes soulève l'idée que la neuromodulation pourrait avoir un effet bénéfique sur l'épileptogénèse [18]. Pour plu-

L'atlas VEP intègre à la fois les définitions anatomiques et fonctionnelles

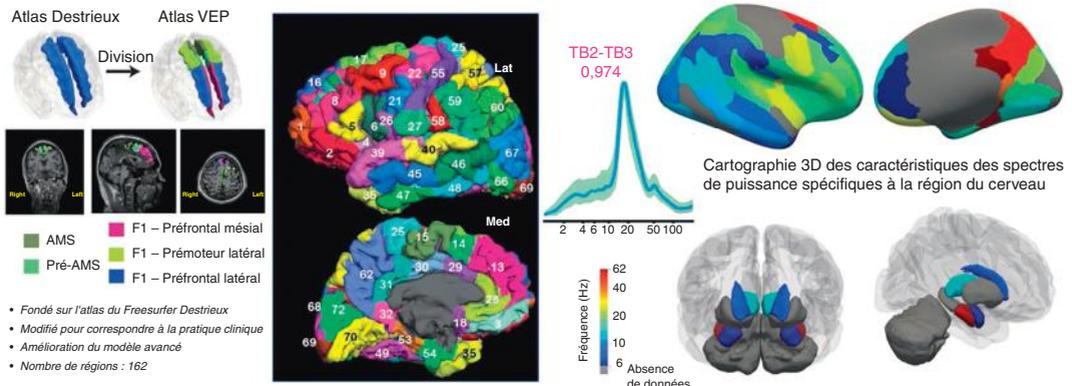


Figure 7.1. Atlas *Virtual epileptic patient* (VEP) développé pour une utilisation spécifique dans les domaines de l'épileptologie et de la neurochirurgie fonctionnelle.

L'organisation structurelle complétée par la variation fonctionnelle des données de signal EEG intracérébral stéréotaxique offre la possibilité d'établir des cartes 3D spécifiques à la région cérébrale. La covariation de l'organisation structurelle et fonctionnelle est à la base des efforts actuels de modélisation à grande échelle du réseau cérébral spécifique au patient, exploitant les technologies du cerveau virtuel pour l'identification d'autres régions épileptogènes : AMS (aire motrice supplémentaire); Pré-AMS (pré-aire motrice supplémentaire).

© Wang HE, Scholly J, Triebkorn P, Sip V, Medina Villalon S, Woodman MM, et al. VEP atlas: An anatomic and functional human brain atlas dedicated to epilepsy patients. *J Neurosci Methods*. 2021; 348 : 108983.

siieurs types de neurostimulation, il a été rapporté une augmentation de l'efficacité à long terme. Dans une maladie chronique comme l'épilepsie, ces effets sont d'une importance cruciale. Dès le début de la résistance aux médicaments, il est indiqué de procéder à une évaluation préchirurgicale pour analyser cette possibilité, car la chirurgie de résection ou ablatrice de l'épilepsie reste la seule option de traitement potentiellement curative. La lobectomie temporale antérieure ou la résection temporale mésiale sélective peut conduire à l'absence de crises chez 70 % des patients [19]. Environ 30 % des patients atteints d'une épilepsie du lobe temporal (*temporal lobe epilepsy*; TLE) ne peuvent pas être opérés en raison d'une maladie bilatérale ou d'un risque de perte de mémoire verbale après une amygdalo-hippocampectomie, comme ceux qui ont une TLE gauche non lésionnelle.

Le traitement de patients avec une DRE est difficile et pour cette raison, un large éventail de méthodes thérapeutiques invasives et non invasives a été proposé. Ces techniques de neuromodulation ont connu une évolution continue au

décours du temps et elles sont présentées dans ce chapitre, avec un aperçu de la littérature sur les résultats d'efficacité et de sécurité issus des essais cliniques.

Neuromodulation invasive

Stimulation du nerf vague

La thérapie par la VNS a lancé l'ère moderne de la neurostimulation (figure 7.2). Elle est approuvée pour les patients avec une DRE et non éligibles à la chirurgie, qui souffrent de crises focales ou généralisées [20]. Plus de 125 000 appareils de VNS ont été implantés dans le monde comme traitement d'appoint pour cette catégorie de patients (LivaNova PLC). Les versions les plus récentes comprennent des fonctionnalités plus avancées, la stimulation étant fournie lorsque la tachycardie est présente [21]. Du point de vue du circuit, on pense que les effets anticonvulsifs de la thérapie par VNS sont produits en modulant les nœuds du «réseau afférent vagal», une constellation de

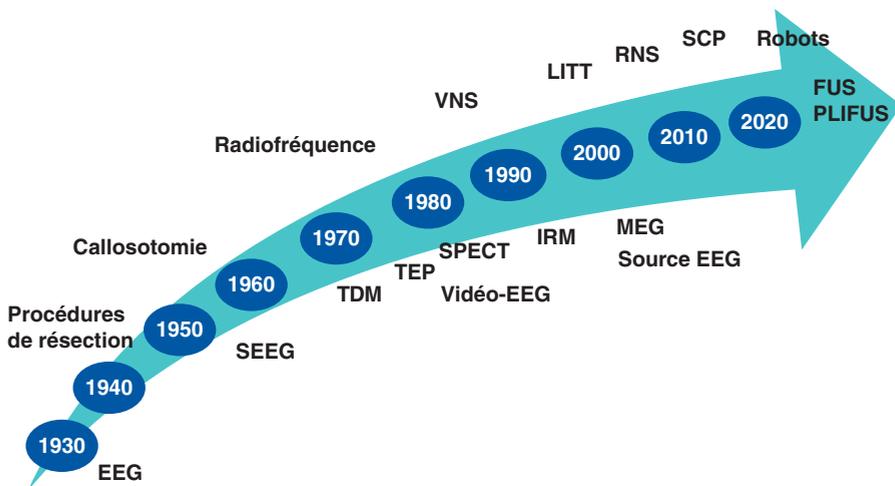


Figure 7.2. Historique des explorations et évolution des traitements pour l'épilepsie résistante aux traitements. EEG : électroencéphalogramme (*electroencephalogram*); FUS : *focused ultrasound stimulation* (stimulation par ultrasons focalisés); IRM : imagerie par résonance magnétique (*magnetic resonance imaging*); LITT : *laser interstitial thermal therapy* (thérapie thermique interstitielle au laser); MEG : *magnetoencephalography* (magnétoencéphalogramme); PLIFUS : *pulsed low-intensity focused ultrasound* (ultrasons focalisés pulsés de faible intensité); RNS : *reactive neurostimulation* (neurostimulation réactive); SCP : stimulation cérébrale profonde (*deep brain stimulation*); SEEG : stéréoelectroencéphalogramme (*stereoencephalography*); SPECT : *single photon emission computed tomography* (tomodensitométrie d'émission monophotonique); TDM : tomodensitométrie (*computed tomography*); TEP : tomographie par émission de positons (*positron emission tomography*); VNS : *vagus nerve stimulation* (stimulation du nerf vague).

structures du tronc cérébral, sous-corticales et corticales [22]. La modulation de ce réseau chez les patients épileptiques réduit la propagation critique et la synchronisation spatiale de l'électrocorticographie [23]. De plus, les méthodes de neuro-imagerie, les études sur la connectivité ont révélé des effets aigus et prolongés de la VNS dans les nœuds thalamiques et corticaux [24].

Indications

Tout patient qui souffre d'une DRE peut être considéré comme un candidat à la VNS s'il répond aux critères suivants [25] :

- essais adéquats d'au moins 2 ASM
- exclusion des événements non épileptiques
- inéligibilité à la chirurgie de l'épilepsie

Il semble qu'une utilisation précoce de la thérapie par la VNS (dans les 2 ans suivant le début de la crise) peut produire un taux de réponse plus élevé. Aux États-Unis, la VNS est indiquée comme traitement d'appoint pour les adultes et les adolescents de 4 ans ou plus, présentant des crises focales réfractaires, tandis que dans l'Union européenne, l'indication de cette thérapie pour les crises focales ou généralisées n'a pas de limite d'âge [26]. La VNS peut être utilisée chez les patients considérés pour une callosotomie, chez ceux qui ont déjà subi une callosotomie et ceux ayant déjà subi une chirurgie de l'épilepsie. En 2013, l'*American academy of neurology* (AAN) a mis à jour les directives thérapeutiques de VNS, fondées sur des données probantes pour le traitement des patients avec une DRE (tableau 7.1) [20].

Principes d'utilisation

Il existe trois paradigmes de stimulation (encadré 7.1).

La VNS fonctionne en stimulant le nerf vague gauche, selon des horaires prédéfinis, généralement 30 secondes toutes les 5 minutes, d'après le protocole standard qui a été approuvé par la FDA (encadré 7.2). Pour chaque modèle de générateur disponible, il existe de nombreuses options de paramètres possibles. Un protocole personnalisé peut être créé pour ajuster le cycle d'utilisation, la largeur et la fréquence d'impulsion pour chaque mode de stimulation (tableau 7.2). Il existe dans

Tableau 7.1. Résumé des lignes directrices fondées sur des données probantes mises à jour par l'AAN pour la thérapie par stimulation du nerf vague dans l'épilepsie pharmacorésistante.

Question clinique	Recommandation/contexte clinique
La thérapie par VNS est-elle bénéfique chez les enfants épileptiques ?	La thérapie par VNS peut être considérée comme un traitement d'appoint pour les enfants atteints d'épilepsie partielle ou généralisée
La thérapie par VNS est-elle bénéfique chez les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut ?	La thérapie par VNS peut être envisagée chez les patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut ^a
La thérapie par VNS est-elle associée à une amélioration de l'humeur chez les patients épileptiques ?	Chez les patients adultes recevant un traitement par VNS pour l'épilepsie, l'amélioration de l'humeur peut être un avantage supplémentaire ^a
La thérapie par VNS est-elle associée à une réduction de la fréquence des crises au fil du temps ?	La thérapie par VNS peut être considérée comme progressivement efficace chez les patients sur plusieurs années d'exposition ^a
Le cycle rapide ^b améliore-t-il la fréquence des crises plus souvent que les paramètres de stimulation standard ?	Les réglages optimaux de la thérapie par VNS sont encore inconnus. Les preuves sont insuffisantes pour étayer une recommandation pour l'utilisation de la stimulation standard par rapport à la stimulation rapide
Est-ce que l'utilisation de trains de stimulation magnétique supplémentaires pour les auras ou au début des crises interrompt les crises ?	L'activation de l'aimant de thérapie par VNS peut être associée à une interruption des crises épileptiques lorsqu'il est utilisé au moment des auras épileptiques ^a L'utilisation d'un aimant peut être associé à une réponse globale au traitement par VNS ^b
De nouveaux problèmes de sécurité sont-ils apparus depuis la dernière évaluation de la thérapie par VNS ?	Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié. Les taux de mort subite inattendue dans l'épilepsie ont chuté au cours des 2 premières années de traitement par VNS
Les effets indésirables différent-ils entre les enfants et les adultes ?	Une vigilance accrue dans la surveillance de l'apparition d'une infection du site chez les enfants doit être assurée

AAN : *American Academy of Neurology*; VNS : *vagus nerve stimulation* (stimulation du nerf vague).

^a D'après des données d'études de classe III ;

^b Le cycle rapide a des temps d'activation et de désactivation plus courts, généralement 7 s *on* et 30 s *off*, par rapport aux paramètres standards, généralement de 30 s *on* et 5 min *off*.

D'après Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, et al. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR® (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. *Seizure*. 2018 ; 58 : 120–6.

Encadré 7.1

Les trois paradigmes de stimulation du nerf vague

1. Stimulation de base : un cycle constant de stimulation intermittente active 24 heures/j.
2. Stimulation induite par aimant : activée par le patient ou le soignant au moment de la crise d'épilepsie.
3. Autostimulation : en plus de la stimulation de base et de l'aimant, les modèles 106 et Sen-Tiva sont également activés par la tachycardie ictale d'apparition soudaine comme marqueur de substitution de l'apparition des crises.

le monde des cliniques spécialisées qui prennent en charge les patients qui ont un stimulateur de type VNS, ce qui peut conduire à une meilleure sélection des patients, à leur éducation et au développement de l'expertise par un groupe de cliniciens.

Efficacité

Cinq essais cliniques (E01-E05) évaluant les VNS traditionnelles ont été menés entre 1988 et 1997 et ont inclus un total de 454 patients atteints d'ERT. Lorsque les premiers effets de la thérapie par VNS ont été comparés à ceux du meilleur traitement médical, les résultats ont été considérés comme similaires ou supérieurs [27]. Le suivi à long terme en ouvert des sujets inclus dans les études cliniques E01-E05 a montré que la réduction des crises continuait de s'améliorer au fil du temps. Une analyse rétrospective de 436 patients traités par VNS a montré une réduction moyenne des crises de 55,8 % après un suivi moyen de 5 ans et de 75,5 % après 8 ans [28]. Une méta-analyse réalisée sur 74 études avec 3 321 patients a rapporté que les crises étaient réduites de 50 % ou plus chez environ 50 % des patients au dernier suivi [29]. Les données issues du *VNS therapy patient outcome registry* ($n = 5\,554$) et une revue systématique ($n = 2\,869$ patients dans 78 études) ont révélé qu'approximativement 60 % des patients ont eu une réduction des crises de 50 % après 2 à 4 ans, avec une absence des crises chez 8–12 % des cas [10].

Encadré 7.2

Gestion quotidienne de la stimulation du nerf vague pour le traitement de l'épilepsie résistante aux traitements (Cyberonics)

- Réglages initiaux : 0,25 mA, 30 secondes de marche – 5 minutes d'arrêt (rapport cyclique de 10 %), fréquence 20–30 Hz, largeur d'impulsion de 250–500 μ s.
- Suivi : 2 semaines après l'implantation, puis mensuellement (pendant 12 à 14 semaines) pour ajuster le courant de 0,25 mA, en fonction de la réponse clinique et du confort.
- Niveaux thérapeutiques : généralement de 1,25 à 2,0 mA. Si les crises persistent, le cycle de service peut être augmenté (maximum de 49 %) en diminuant le temps d'arrêt.
- Utilisation de l'aimant pour désactiver la stimulation (pour certaines activités ou si inconfortable/douloureuse) : maintenir l'aimant au-dessus du générateur pendant le temps spécifié. Lorsque l'aimant est retiré, le générateur reprend son cycle habituel de stimulation.
- Utilisation de l'aimant pour arrêter les crises : faire glisser l'aimant sur le générateur pendant 1 à 2 secondes. Cette action peut être répétée après 1 à 2 minutes s'il y a des convulsions en cours. Éviter la stimulation pendant plus de 4 heures pour ne pas endommager le nerf vague.
- Remplacement de la pile : le patient est invité à utiliser quotidiennement l'aimant pour vérifier que le générateur est stimulant. Dans les nouveaux appareils de VNS, un « indicateur de remplacement électif » affiché après l'interrogation du générateur permet le remplacement avant la fin de la durée de vie de la batterie.

Source : *Système VNS Therapy® Manuel de Épilepsie destiné au médecin*. © 2013 – 2020 LivaNova, PLC, Londres, R.-U. <https://dynamic.cyberonics.com>

Les mêmes résultats ont été communiqués dans une méta-analyse rassemblant les données de 480 enfants atteints de syndrome de Lennox-Gastaut (*Lennox-Gastaut syndrome*; LGS) [30]. D'autres études ont montré des niveaux d'efficacité

Tableau 7.2. Paramètres de stimulation du nerf vague dans l'épilepsie : récapitulatif de 19 études.

Paramètres	Largeur d'impulsion (μ s)	Fréquence (Hz)	Rythme marche/arrêt	Temps administré	Intensité
Valeurs le plus couramment utilisées	500	30	30 s/5 min	Variable	Variable
Gamme d'utilisation	130–500	20–50	7–120 s/18 s–60 min	30 s – 24 mois	0,25–3,75 mA

© Thompson SL, O'Leary GH, Austelle CW, Gruber E, Kahn AT, Manett AJ, et al. A Review of Parameter Settings for Invasive and Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (VNS) Applied in Neurological and Psychiatric Disorders. *Front Neurosci.* 2021 ; 15 : 709436.

similaires [31,32]. Morris et al. ont examiné 14 études portant sur 481 enfants avec un LGS traités par VNS [21]. Bien que ces auteurs aient noté une variabilité significative des résultats entre les centres, 55 % des patients étaient des répondeurs. En 2017, la FDA a étendu l'approbation de la VNS aux enfants âgés de 4 ans ou plus [33].

Un grand nombre de preuves documente l'évolution temporelle du risque de développer une d'épilepsie post-traumatique [34] et le traitement par VNS s'est également avéré efficace pour cette catégorie des patients [35].

Le système AutoStim a été évalué cliniquement pour la première fois avec le générateur modèle 106 AspireSR®, dans une étude multicentrique E-36 en Europe [36] et E-37 aux États-Unis [37]. Le taux de répondeurs à 12 mois a été de 30 % dans l'étude E-36 et de 50 % dans l'étude E-37. Plusieurs études ont rapporté des résultats chez les patients nouvellement implantés avec AutoStim, et chez les patients recevant un générateur de remplacement [38–41]. Plus d'un tiers des patients chez lesquels le système VNS traditionnel a été remplacé par AutoStim ont connu une amélioration supplémentaire concernant la fréquence des crises. Les crises détectées par le dispositif en boucle fermée se sont avérées plus courtes en raison d'une moindre propagation spatiale de l'activité EEG ictale et associées à moins de dysfonctionnement cardiaque [42]. Pour les nouvelles insertions, le dispositif AspireSR® est efficace chez 59 % des patients [20]. La supériorité des systèmes réactifs par rapport aux systèmes en boucle ouverte n'a pas encore été démontrée dans les RCT; cependant, leur disponibilité a créé de nouvelles opportunités pour étudier l'arrêt des crises.

Les études sur la VNS ne présentent pas de données sur les aspects neuropsychologiques. Cependant, dans une revue récente, il a été suggéré que « les études sur la VNS à court terme montrent un effet positif sur la consolidation de la mémoire, améliorant les performances de reconnaissance et de rappel » [43]. Un grand nombre d'études ont suggéré que la thérapie avec la VNS améliorerait la qualité de vie (*Quality of life*; QOL) [44]. Cette notion a été soutenue par un suivi de 2 ans de 5 554 enfants et adultes dont les données ont été saisies dans le registre international des résultats des patients traités par VNS, qui a fourni des mesures de la QOL, ce qui a confirmé les bénéfices de ce type de stimulation [45]. De plus, un autre grand registre japonais comprenant 362 enfants et adultes, traités par VNS, a également confirmé que le taux de répondeurs s'est amélioré à 1, 2 et 3 ans de suivi, en parallèle avec une amélioration de la QOL [46].

Plusieurs études contrôlées ont exploré l'impact de la VNS sur la dépression dans l'épilepsie, dont 3 RCT et un essai en double aveugle [47]. Il a été régulièrement rapporté que la VNS améliore divers aspects de la cognition et de l'humeur [48]. Les effets positifs de la VNS sur l'humeur ont été signalés au début du traitement, indépendamment de tout effet de réduction des crises.

Quelques études ont réalisé une polysomnographie systématique avant et après l'implantation de la VNS pour étudier l'impact sur le syndrome d'apnées du sommeil dans le contexte de l'épilepsie [49,50]. L'initiation de la thérapie par VNS avec une fréquence de 20 Hz et une largeur d'impulsion de 250 μ s réduit considérablement le risque d'exacerber ces troubles du sommeil.

Effets indésirables

Les plus courants sont souvent transitoires et peuvent être contrôlés en réduisant la largeur d'impulsion ou l'intensité du courant. Des données limitées sont disponibles concernant l'évolution dans le temps du taux de mort subite inattendue chez les patients épileptiques (*sudden unexpected death in epilepsy*; SUDEP) dans DRE. L'analyse d'une base de données de patients épileptiques implantés avec une VNS aux États-Unis (de 1988 à 2012) a évalué si les taux de SUDEP diminuaient au cours de la période de suivi post-implantatoire : 40 443 patients ont été suivis jusqu'à 10 ans après l'implantation. Parmi les 3 689 décès, il y a eu 632 SUDEP dont 84 % classés comme possibles et 16 % comme probables ou certains. Les taux de SUDEP ajustés selon l'âge ont considérablement diminué au fil du temps [51]. Dans une étude cas-témoins nationale axée sur la population, le traitement par VNS était associé à un risque significativement plus faible de SUDEP chez les épileptiques que chez les participants ne recevant aucun traitement de ce type [52].

Facteurs prédictifs

Prédire qui bénéficiera de VNS reste un défi. Une revue systématique a révélé que la réponse à la VNS peut être prédite dans le cas d'une épilepsie non lésionnelle, un début d'épilepsie après 12 ans et des crises généralisées [10]. D'autres études ont trouvé de meilleures réponses à la VNS chez les enfants et les personnes ayant une durée d'épilepsie inférieure à 5 ou 10 ans [53,54]. Plusieurs biomarqueurs neurophysiologiques et d'imagerie ont été associés à une augmentation de la réponse à la VNS :

- une augmentation du sommeil profond et de l'amplitude du potentiel évoqué P300 [55];
- un potentiel évoqué somatosensoriel du nerf médian plus grand et plus connecté [56];
- une altération moins sévère de la variabilité de la fréquence cardiaque [57];
- une plus grande anisotropie fractionnelle dans les fibres thalamocorticales, limbiques et d'association gauches, ainsi qu'une plus grande

connectivité dans un réseau fonctionnel englobant les nœuds thalamiques, insulaires et temporaux gauches [58].

Il reste à démontrer si l'un de ces résultats s'avérera reproductible et applicable en pratique clinique. Concernant les avantages médicaux et économiques à long terme, une étude américaine reposant sur des données « Medicaid » de 5 États ($n = 1\,655$), a démontré que malgré les dépenses initiales de la thérapie par VNS, les réductions de l'utilisation des soins de santé et des événements épileptiques ont entraîné des économies nettes au bénéfice de la VNS après 1,5 an de traitement [59].

Neurostimulation réactive

Le système de neurostimulation réactive (*Responsive Neurostimulation System*®; RNS®) est le premier neurostimulateur cérébral implantable qui occupe une place importante dans le traitement de DRE [60]. Il a été approuvé par la FDA en 2013 et depuis, il a été implanté chez plus de 1 800 patients (à la mi-2018) [61].

Principes d'utilisation

La RNS® ne repose pas sur des paradigmes de stimulation intermittents continus ou prédéfinis. Contrairement aux approches en boucle ouverte, le système RNS® est un dispositif en boucle fermée qui analyse en continu l'activité neuronale au foyer épileptique. Des bandelettes corticales et/ou des électrodes de profondeur offrent une neurostimulation personnalisée dans la zone d'apparition des crises et empêchent leurs propagations sur la base de la détection des anomalies sur électrocorticographie (*electrocorticography*; ECoG). Des sondes supplémentaires peuvent être placées au moment de la procédure initiale et connectées au neurostimulateur lors d'une future chirurgie extradurale si nécessaire (cf. chapitre 3). Ce système répond par une stimulation uniquement lorsqu'une activité épileptiforme est détectée, délivrant une brève rafale d'impulsions de courant avec un temps de stimulation total en moyenne inférieur à 6 minutes/jour [62]. Le médecin

programme le dispositif RNS® pour qu'il reconnaisse les schémas ECoG uniques au patient qui peuvent survenir avant le début ictal.

Indications

Les candidats à cette thérapie comprennent les patients présentant deux foyers épileptiques lésionnels ou non lésionnels, ceux présentant un foyer épileptique unique mais non opérable et ceux présentant des crises néocorticales régionales. Le système RNS® peut être utilisé chez les patients qui ont déjà subi une résection; la résection peut être effectuée en même temps que l'implantation du système RNS®, et les données du système peuvent informer la future résection.

Efficacité

Plusieurs études ont analysé les bénéfices attendus du traitement par RNS (tableau 7.3). Les essais du système RNS® ont démontré la sécurité de la stimulation intermittente du cortex éloquent, comme les zones primaires du langage et sensorimotrices et d'autres zones néocorticales, sans déficits fonctionnels liés à l'implant ou à la stimulation [63]. Aucun déficit neuropsychologique n'a été observé chez les patients présentant des crises épileptiques néocorticales. La réduction des crises était similaire chez les personnes présentant une apparition mésiotemporale et néocorticale. Le fait que les patients avec une épilepsie néocorticale ayant une lésion structurelle ont obtenu de meilleurs résultats indique probablement qu'une plus grande proximité des dérivations avec le début des crises est plus efficace. Pour les patients avec une épilepsie mésiotemporale, l'emplacement précis de la sonde dans l'hippocampe n'est pas nécessaire pour un bon résultat tant que la sonde se trouve à proximité dans le lobe temporal mésial.

Dans la cohorte de l'essai pivot, jusqu'à 2 ans, parallèlement à une réduction de la fréquence des crises, ont été analysées la qualité de vie et l'humeur. Parmi les patients atteints d'épilepsie mésiale du lobe temporal (*mesial temporal lobe epilepsy*; MTLE), les scores QOL étaient meilleurs sous RNS que ceux rapportés chez les patients sous traitement médical, mais pas aussi bons que

ceux ayant réussi une lobectomie temporale. Plusieurs domaines cognitifs se sont améliorés, dont ceux dépendant des régions cérébrales stimulées, comme la mémoire verbale pour la stimulation du lobe temporal médial et la dénomination pour la stimulation néocorticale temporale. Ces effets différentiels soulèvent la possibilité que la stimulation puisse apporter des avantages aux fonctions cognitives [64]. Les mêmes résultats ont été enregistrés à long terme, ainsi que des améliorations spécifiques au domaine cognitif [65].

Complications et désavantages

En dehors des données de ses premiers essais cliniques, on sait peu de choses sur les complications de ce dispositif intracrânien. Il existe une base de données MAUDE (*Manufacturer and user facility device experience*) qui recense les effets indésirables et les données concernant la sécurité de tous les dispositifs médicaux approuvés pour une utilisation aux États-Unis (du 1^{er} novembre 2013 au 1^{er} mars 2020). Les données à long terme concernant les patients qui ont été inclus dans les premiers essais cliniques du système RNS® ont montré un taux d'infection global de 9 % sur une moyenne de 5,4 ans de suivi (l'infection constituant le premier type de complication). NeuroPace a estimé qu'environ 2500 dispositifs ont été implantés depuis son approbation en 2013. Le taux d'infection associé au dispositif RNS® (10 %) était similaire aux celui des autres dispositifs de neuromodulation (9 à 12 %).

Le deuxième type de complication le plus fréquemment signalé était les ruptures de sonde (48 %) dont 97 % ont entraîné une révision de la sonde affectée. Les hémorragies étaient également des complications souvent rapportées. Les migrations de plomb étaient moins fréquentes dans le dispositif RNS® (2 %) que dans les autres dispositifs de neuromodulation (17 à 28 %). Les ruptures de plomb étaient légèrement augmentées dans le dispositif RNS® (13 vs 3,7–10 %) [66].

À l'heure actuelle, l'expérience à très long terme avec ce dispositif est pourtant très limitée. Pour le système RNS® NeuroPace, cela présente un certain nombre d'inconvénients potentiels, notamment la nécessité de réintervention chaque fois que le système doit être remplacé. Devinsky