

# Neurostimulation dans l'épilepsie



## Neurostimulation in epilepsy

<sup>a</sup>Département de neurologie, hôpital Michallon, CHU de Grenoble, boulevard de la Chantourne, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France

<sup>b</sup>Service de neurochirurgie, hôpital Michallon, CHU de Grenoble, boulevard de la Chantourne, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France

<sup>c</sup>GIN, Inserm U836, bâtiment EJ Safra, université Joseph-Fourier, site santé La Tronche, BP 170, 38042 Grenoble cedex 9, France

<sup>d</sup>UJF, université Grenoble-Alpes, 621, avenue Centrale, 38041 Saint-Martin-d'Hères, France

P. Kahane <sup>a,c,d</sup>  
S. Chabardès <sup>b,c,d</sup>  
A. Depaulis <sup>c,d</sup>

### RÉSUMÉ

Il existe de nombreuses façons de neuromoduler le cerveau épileptique humain au moyen de méthodes de neurostimulation invasives ou non invasives, soit par manipulation des systèmes de contrôle à distance, soit en interférant directement avec la zone épileptogène. Il s'agit de méthodes dites palliatives, visant principalement à réduire la fréquence et la sévérité des crises chez des patients épileptiques réfractaires pour lesquels une chirurgie de résection n'est pas envisageable. Certaines sont approuvées par la communauté européenne et/ou la FDA (stimulation du nerf vague, stimulation transcutanée du nerf trijumeau, stimulation du noyau antérieur du thalamus, stimulation corticale en boucle fermée), mais la plupart restent du domaine de la recherche. Cet article fait une revue des données actuelles dans le domaine.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### SUMMARY

There are many ways to stimulate invasively or non-invasively the human epileptic brain, either by manipulating remote control systems, or by interfering directly with the epileptogenic zone. These are palliative methods, which mainly aimed at reducing the frequency and severity of seizures in refractory epilepsy patients for whom surgical resection is not feasible. Some are CE and/or FDA approved (vagus nerve stimulation, transcutaneous stimulation of the trigeminal nerve, stimulation of the anterior nucleus of the thalamus, closed-loop cortical stimulation), but most remain experimental. This article reviews the current data in the field.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Un tiers des patients épileptiques ne répondent pas aux médicaments antiépileptiques [1], dont seuls 12,5–25 % peuvent bénéficier d'une chirurgie d'exérèse [2]. Une large majorité d'épilepsies pharmaco-résistantes ne relève donc pas d'un traitement chirurgical curatif (crises impliquant des régions fonctionnelles, crises multifocales, crises bilatérales, crises généralisées) et c'est pour ces formes d'épilepsie que de nouvelles approches thérapeutiques ont vu le jour ces dernières décennies, en particulier les méthodes de neurostimulation. Ces méthodes diffèrent en fonction des

régions cérébrales cibles, et de la façon dont la stimulation est appliquée [3–7]. Leur objectif est de réduire le risque de survenue et/ou de propagation des crises en manipulant les systèmes de contrôle à distance (stimulation des nerfs crâniens, stimulation cérébrale profonde), ou en interférant avec la zone épileptogène elle-même (stimulation corticale non invasive et invasive). Nous examinerons succinctement ici les grands principes de ces approches et leurs principaux résultats, tout en gardant à l'esprit que seules un petit nombre d'entre elles sont utilisables en routine clinique.

### Mots clés

Épilepsie  
Neurostimulation  
Nerf vague  
Nerf trijumeau  
Cervelet  
Thalamus  
Ganglions de la base  
Stimulation transcrânienne  
Stimulation adaptative  
Article de revue

### Keywords

Epilepsy  
Neurostimulation  
Vagus nerve  
Trigeminal nerve  
Cerebellum  
Thalamus  
Basal ganglia  
Transcranial stimulation  
Closed-loop stimulation  
Review article

### Auteur correspondant :

P. Kahane,  
Neurophysiopathologie de l'épilepsie, pavillon de neurologie, CHU de Grenoble, boulevard de la Chantourne, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France.

## STIMULATION DES NERFS CRÂNIENS

### Stimulation du nerf vague

Le nerf vague, au travers des noyaux parabrachial et du tractus solitaire, a de larges projections bilatérales et multi-synaptiques (système autonome et réticulaire, thalamus, structures limbiques), rendant compte de mécanismes thérapeutiques multiples de la stimulation du nerf vague (SNV) dans l'épilepsie [8]. Chez l'homme, les études de neuro-imagerie suggèrent l'implication des noyaux thalamiques, mais les mécanismes précis d'effet de la SNV ne sont pas encore élucidés. Expérimentalement, la SNV s'est avérée efficace dans différents modèles de crises et dans différentes espèces animales (rat, chat, chien et singe), tant pour interrompre les crises en aigu, que pour en réduire la fréquence et la gravité en chronique. Les premiers patients ont été traités en 1988, la méthode consistant en la mise en place chirurgicale d'une électrode spiralée sur le nerf, reliée à un boîtier de stimulation sous-cutanée qui stimule le nerf vague à basse fréquence, de façon intermittente. Cinq essais cliniques – dont deux en double insu et randomisés – ont permis de conclure à l'efficacité de la SNV [9,10], conduisant à son approbation par la communauté européenne (CE, 1994) et la FDA (1997). L'efficacité globale, telle qu'évaluée par une méta-analyse récente, montre une réduction médiane de la fréquence des crises de 51 % à 1 an après implantation, avec une réduction de plus de 50 % des crises chez 50 % des patients au dernier suivi [11]. Les épilepsies post-traumatiques ou associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville [11], ainsi que le syndrome de Lennox-Gastaut [12], pourraient répondre plus favorablement que les autres formes d'épilepsie. Chez l'enfant, une étude contrôlée randomisée en double insu suggère que le taux de réponse est moins important [13]. Une large étude conduite récemment en ouvert retrouve toutefois une efficacité proche de celle observée chez l'adulte, avec une réduction d'au moins 50 % de la fréquence du type principal de crise chez 43,8 % à 2 ans [14]. L'efficacité tend à s'améliorer au fil du temps [10,11,14] et les médicaments antiépileptiques peuvent être diminués dans un certain nombre de cas [15]. Au-delà de l'effet sur les crises, la SNV semble également réduire la somnolence diurne et favoriser la vigilance [16], améliorer l'humeur [17] et la mémoire [18], et conduit à une meilleure qualité de vie [19]. Il s'agit aussi d'une technique économiquement rentable, comme suggéré par quelques études européennes [20,21]. Les complications graves sont rares [22] et il n'y a pas de risque accru d'augmentation de la mortalité et de la morbidité globale chez les patients traités par SNV [23]. Les effets secondaires, qui comprennent principalement un enrouement, une toux, des paresthésies locales, et une dyspnée [24], sont généralement liés à la stimulation et transitoires, disparaissant au fil du temps [20]. Aucune interférence avec les médicaments antiépileptiques n'a été rapportée, et il n'y pas d'évidence d'hypofertilité ou de tératogénéicité liées à la SNV.

À ce jour, la SNV est la méthode de stimulation la plus répandue dans l'épilepsie, et plusieurs dizaines de milliers de patients ont ainsi été traités dans le monde. Elle pourrait dans le futur bénéficier d'une approche non invasive consistant en la stimulation transcutanée de la branche auriculaire du nerf vague au niveau du tragus (tVNS). Deux études pilotes [25,26], et un essai contrôlé randomisé [27], ont montré que la tVNS était fiable, bien tolérée et efficace. L'avenir nous dira si les résultats sont comparables à ceux de la VNS.

### Autres stimulations des nerfs crâniens

L'engouement suscité par la stimulation du nerf vague a conduit, dès les années 2000, à s'intéresser à d'autres nerfs crâniens dont les projections afférentes cérébrales seraient susceptibles de moduler l'excitabilité corticale. La stimulation du nerf glosso-pharyngien, après une preuve de concept chez l'animal [28], et une évaluation de sa faisabilité chirurgicale chez l'homme [29], semble avoir été abandonnée. En revanche, la stimulation transcutanée de la branche supra-orbitaire du nerf trijumeau (TNS) fait l'objet depuis le début des années 2000 d'un intérêt croissant, et le système de stimulation (Monarch eTNS System, Neurosigma) a bénéficié d'un marquage CE en 2012 pour le traitement d'appoint des épilepsies de l'adulte et de l'enfant à partir de 9 ans. Les mécanismes d'action sont encore mal connus et, tout comme pour le nerf vague, sont probablement multiples [8]. Après plusieurs études pilotes ayant évalué la faisabilité, la potentielle efficacité et la bonne tolérance de la méthode [30–33], un essai contrôlé randomisé multicentrique de phase II a été rapporté récemment, conduit chez 50 patients, montrant qu'après 16 semaines de stimulation, 30,2 % des patients dans le groupe traité avaient une réduction de plus de 50 % de la fréquence de leurs crises, contre 21,1 % dans le groupe non traité [34]. La différence n'était pas significative, mais l'efficacité de la TNS augmentait avec le temps chez les patients répondeurs, et l'humeur était améliorée. L'évaluation prospective en ouvert de cette cohorte, où tous les patients étaient stimulés, montre qu'une réduction de plus de 50 % de la fréquence des crises était obtenue chez 30,6 % des patients [35]. Une réduction moyenne de 47,9 % de la fréquence des crises a été récemment rapportée chez 8 patients ayant poursuivi la stimulation sur 6 mois, mais 12 patients n'ont pas complété l'étude [36]. La TNS représente une thérapeutique adjuvante potentielle dans l'épilepsie, bien tolérée, d'utilisation simple, et dont l'efficacité semble comparable à celle de la tVNS. Son potentiel effet additionnel positif sur l'humeur représente un atout certain. D'autres études sont cependant nécessaires pour pouvoir affirmer que cette méthode apporte un réel bénéfice aux patients.

## STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE

### Stimulation cérébelleuse

Au milieu du siècle dernier, quelques études conduites sur différents modèles animaux de crises épileptiques, non confirmées par la suite, ont suggéré un effet antiépileptique de la stimulation corticale cérébelleuse, possiblement médié par les efférences inhibitrices du cervelet [3]. Sur cette base, les premières études chez l'homme, initiées par Cooper et al. [37], ont montré que les crises pouvaient être modifiées ou même inhibées dans un nombre substantiel de cas [38]. Ces résultats prometteurs n'ont cependant pas été confirmés dans trois essais cliniques contrôlés impliquant un total de 14 patients, dont seulement deux se sont avérés améliorés [39–41]. L'intérêt pour la méthode a décliné, en dehors d'études marginales [42], mais une étude pilote randomisée en double insu a relancé en 2005 l'intérêt potentiel de la stimulation à 10 Hz des hémisphères cérébelleux chez cinq patients souffrant de crises motrices intraitables [43]. Durant les 3 mois de double insu, les crises ont été significativement réduites chez

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3087165>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3087165>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)