



Société Française de NeuroModulation | INS French Chapter

Neuromodulation pour l'épilepsie non contrôlée

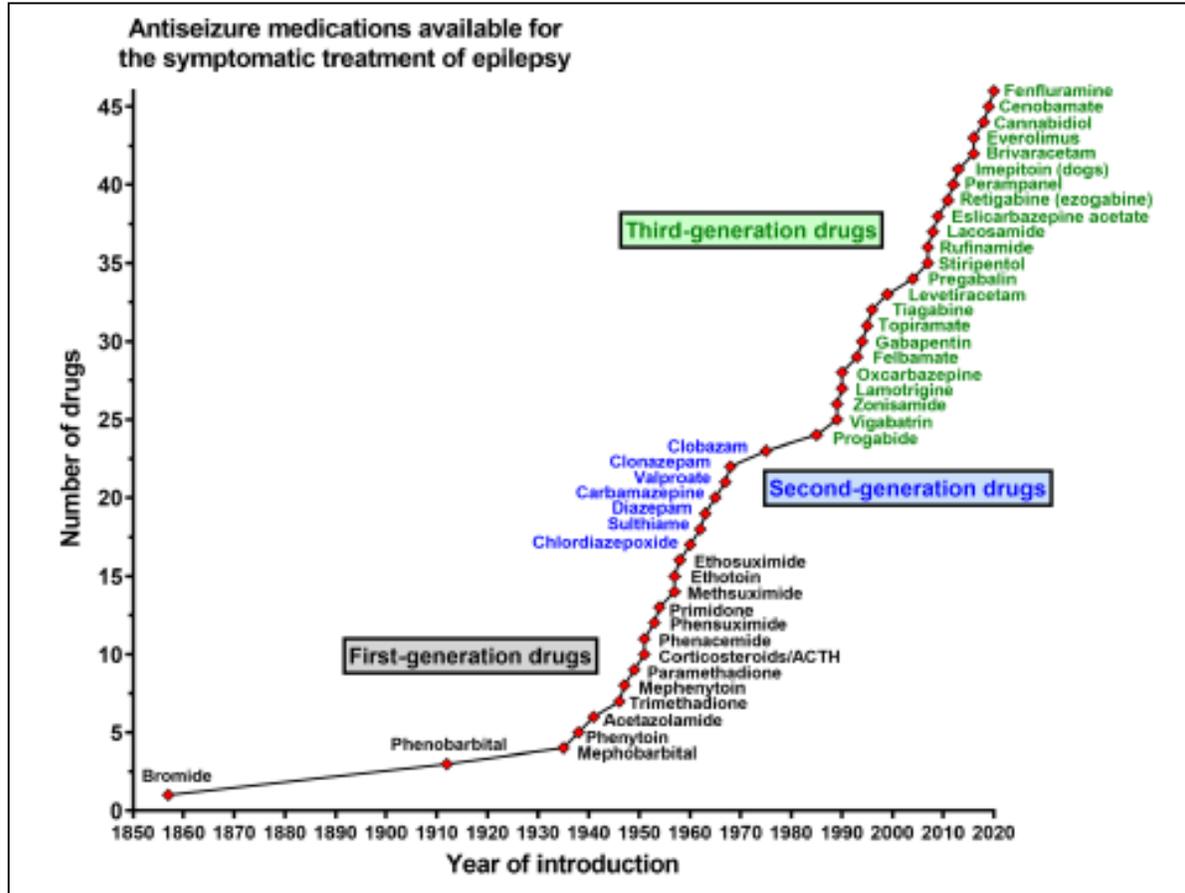
Mihaela Bustuchina Vlaicu
Neurologue, PH, PhD
INSERM, U955 NeuroPsychiatrie Transrationnelle
ICM, Paris

Communications libres | Samedi 14 Octobre 2023, Aix-en-Provence



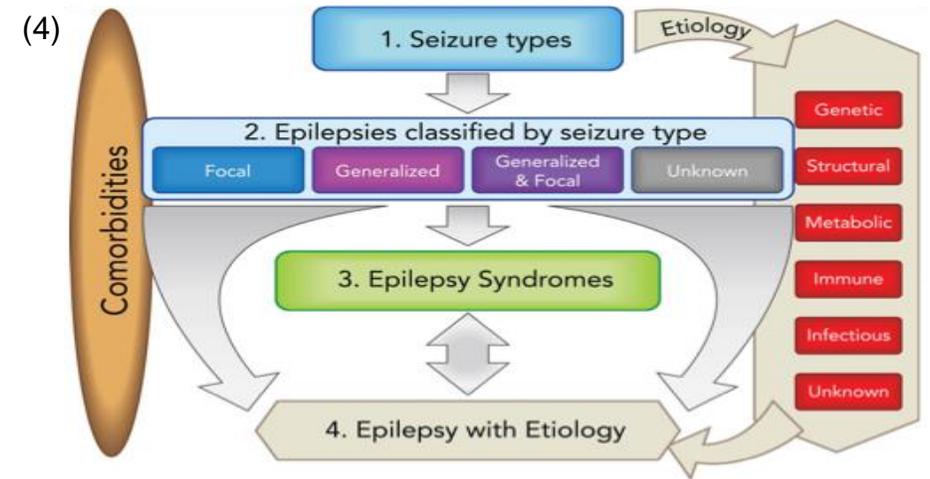
Liens d'intérêt: Angelini Pharma, Bial, Eisai, Lundbeck

ILAE : définition de l'épilepsie pharmacorésistante



L'échec d'essais adéquats de 2 médicaments antiépileptiques pour parvenir à l'absence de crise ⁽²⁾

Environ 30 % des patients restent symptomatiques malgré l'utilisation des médicaments anticonvulsivants ⁽³⁾



1. Löscher & Klein, 2021 CNS Drugs. 2021 Sep;35(9):935-963.

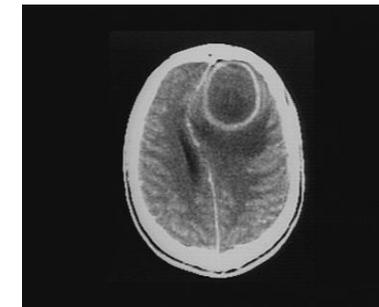
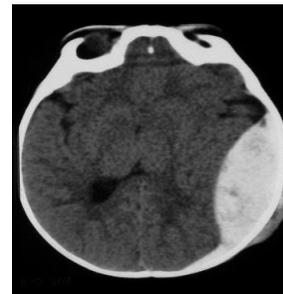
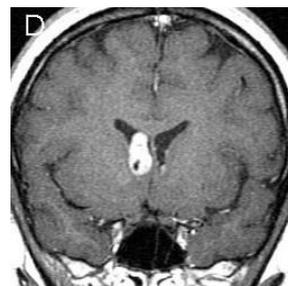
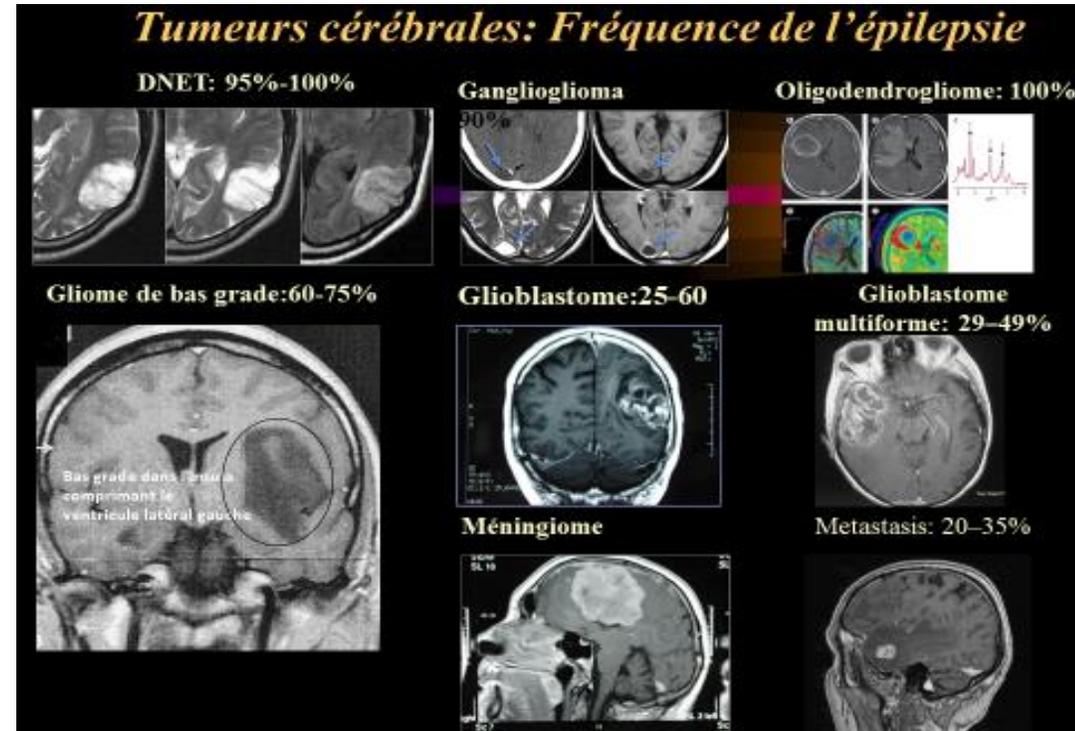
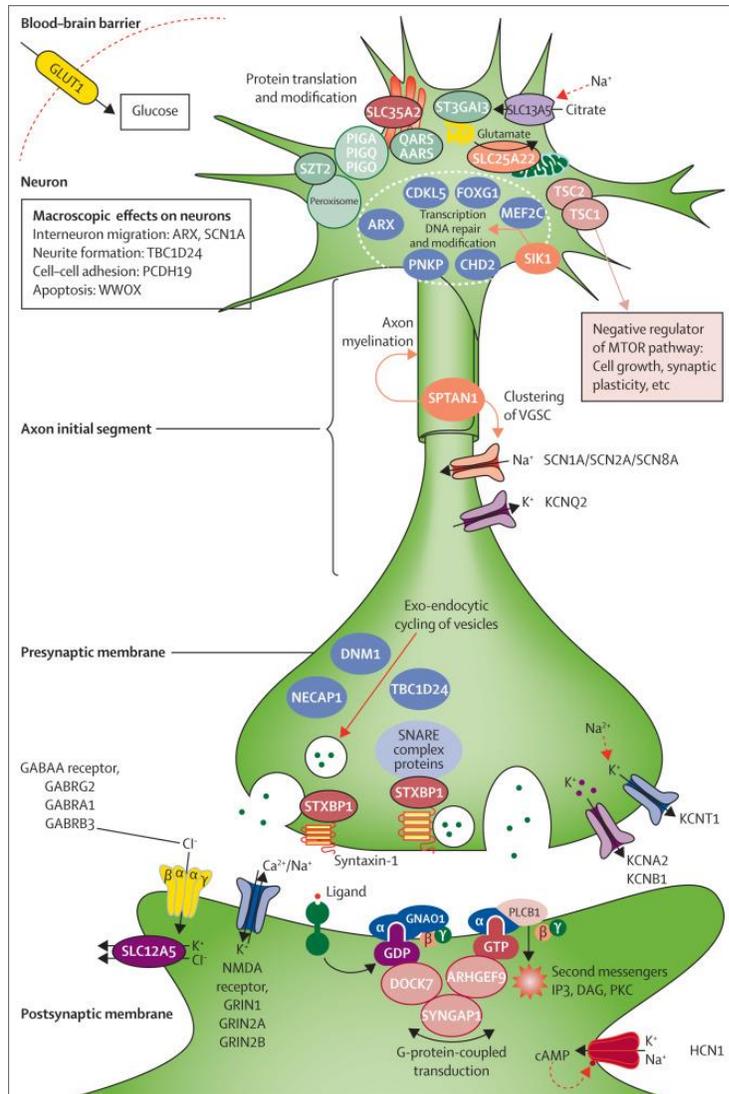
2. Avakyan GN et al. ILAE classification of the epilepsies : the 2017 revision and update. Epilepsy Paroxysmal Conditions 2017 ;9:6–25.

3. Sheng J et al. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. Curr Neuropharmacol 2018 ;16:17–28.

4. Scheffer IE et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate—Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. Volume 1, Issue 1-2. September 2016. Pages 37-44



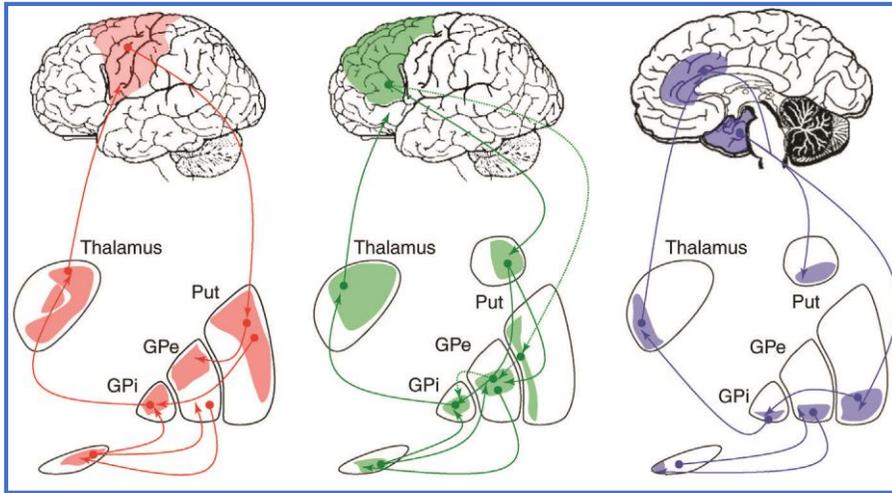
EPILEPSIES : causes multiples



McTague A et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood.. The Lancet Neurology. Vol.15, Issue I3, P304-316, March 2016

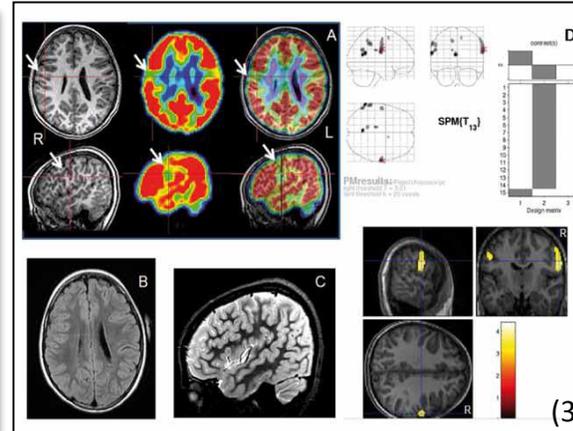
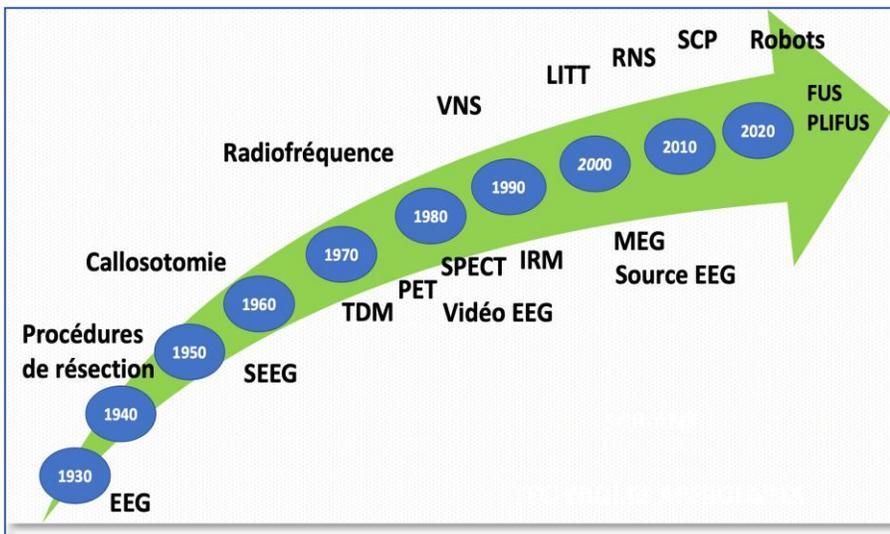


Circuits moteurs (A), associatifs (B) limbiques (C) (1)

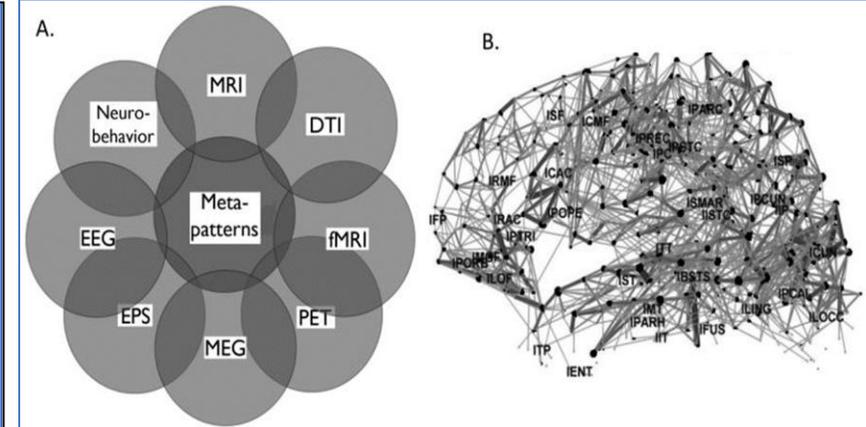


COMPRENDRE L'ÉPILEPTOGENÈSE
DEFINITION DE LA ZONE ÉPILEPTOGENE
ÉPILEPSIE COMME UNE MALADIE DE RESEAU
LA REORGANISATION CÉRÉBRALE LIÉE AU PROCESSUS ÉPILEPTIQUE

L'approche multimodale



(2)



(1) Winn H. Youmans & Winn Neurological Surgery, 8th Ed. Philadelphia : Elsevier ; 2022.

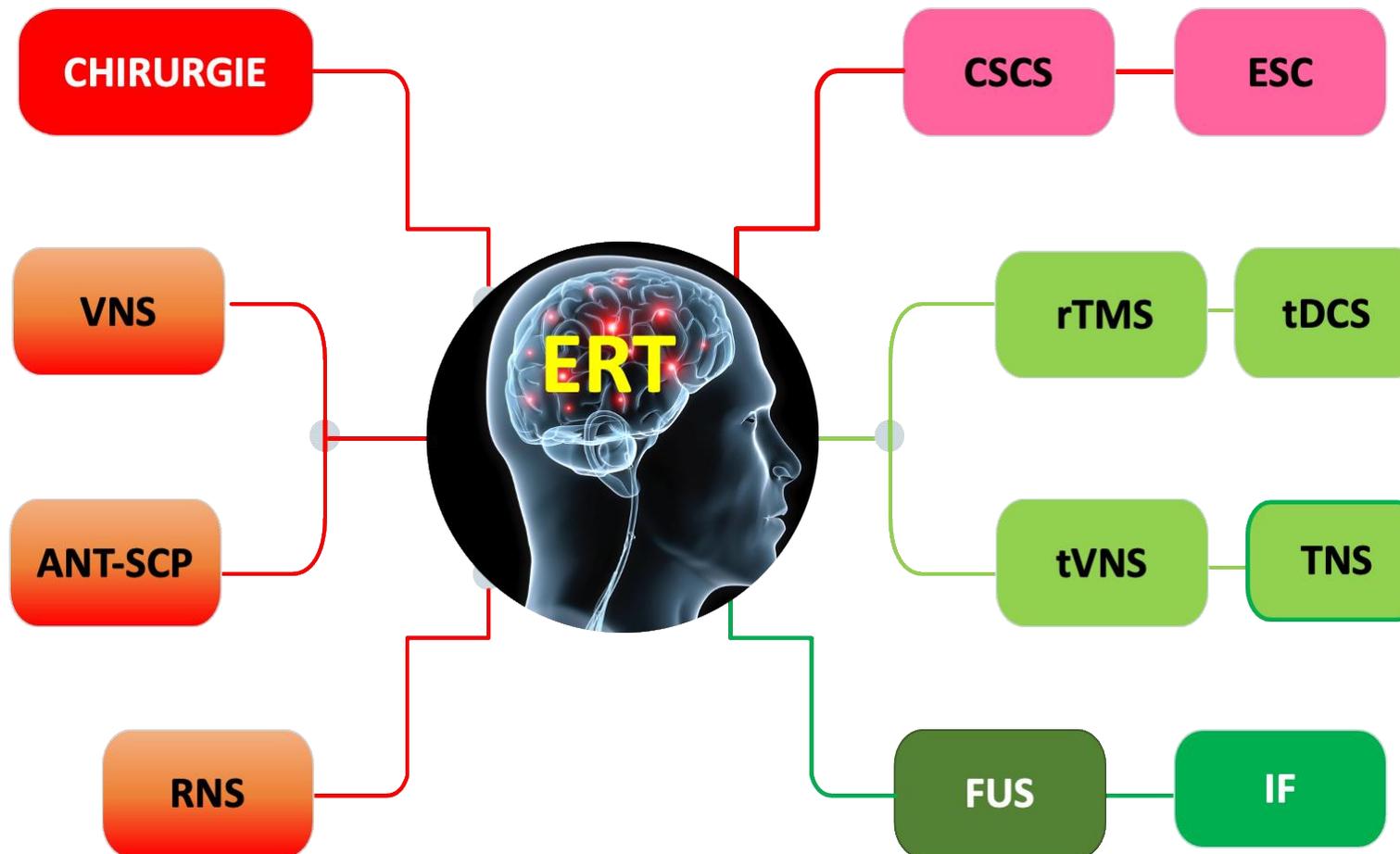
(2) Mihaela Bustuchina Vlaicu, Andrei Vlaicu. Neuromodulation en Neurologie et Psychiatrie. Elsevier Masson, 2023 (fig:7.2., pag 147. Chapitre 7. Epilepsie)

(3) Rasheda Arman Chowdhury. MEG-EEG Information Fusion and Electromagnetic Source Imaging: From Theory to Clinical Application in Epilepsy. Brain Topogr (2015) 28:785-812

Thérapies de neuromodulation invasives et noninvasives dans l'épilepsie pharmacorésistante



Rouge: thérapies invasives approuvées:



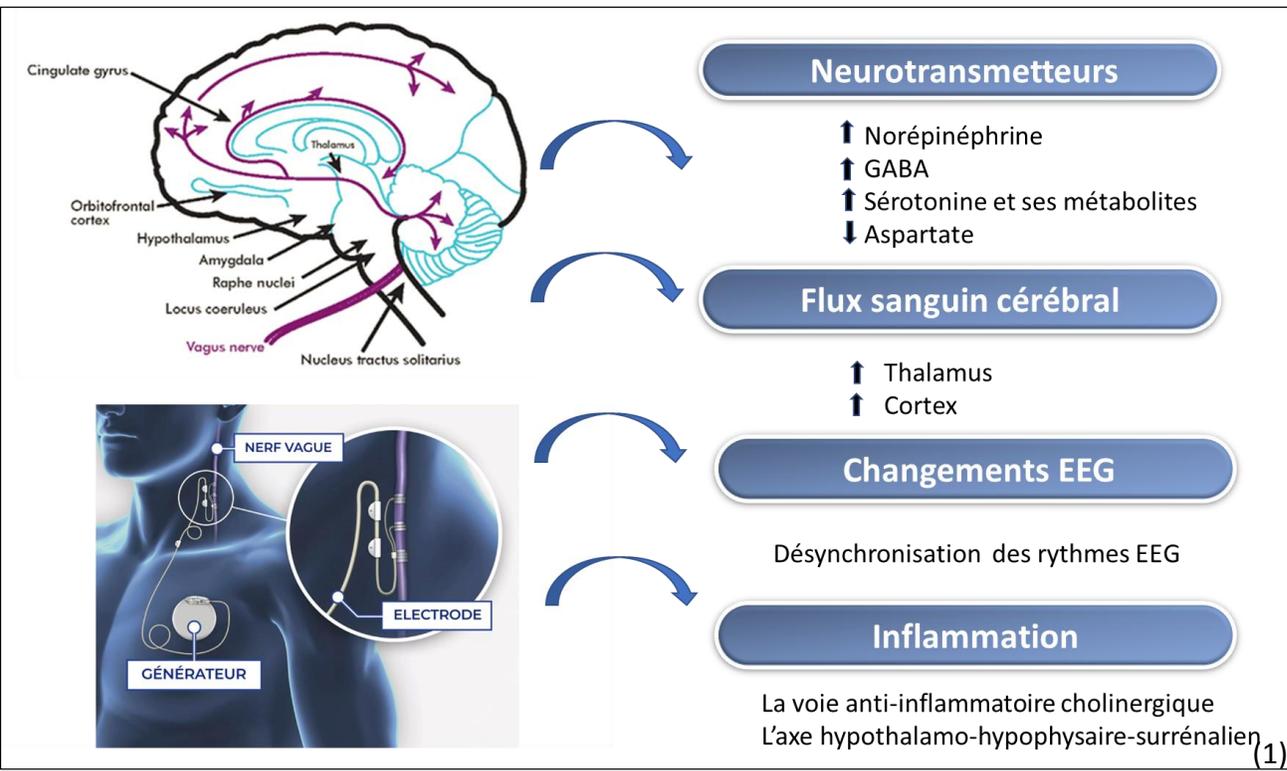
Rose: Thérapies invasives ou miniinvasives en attente qu'elles soit approuvées.

Verte: Thérapies noninvasives

VNS: stimulation du nerf vague; ANT-SCP: stimulation cérébrale profonde du noyau antérieur du thalamus. RNS: neurostimulation réactive; TMS=Stimulation magnétique transcrânienne ; tDCS: Stimulation transcrânienne à courant continu ; tVNS: stimulation du nerf vague noninvasive; TNS: stimulation du nerf trigémeu ; FUS: Stimulation avec des ultrasons focalisés ; IF : Stimulation avec un courant interférentiel .

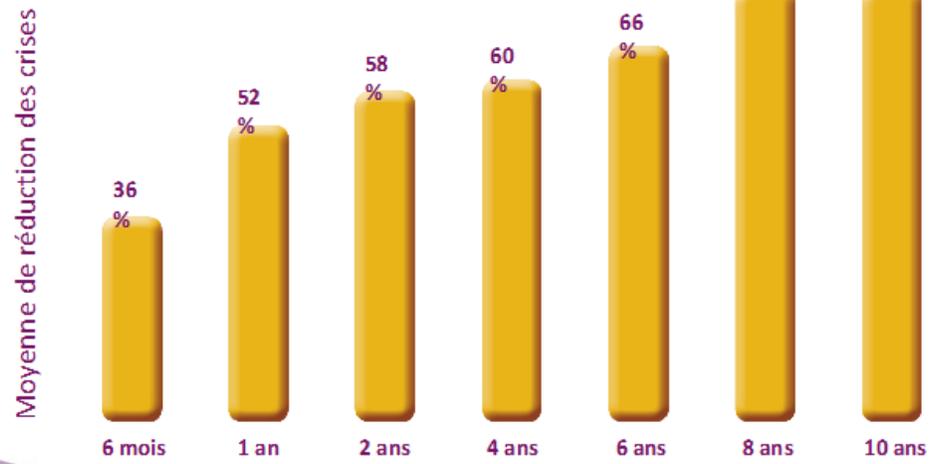
	VNS	RNS	DBS
Type de crise	Focales et généralisées	1-2 foyers	Focale, avec ou sans généralisation secondaire
Population de patients	Âge ≥ 4 ans	Âge ≥ 18 ans	Âge > 18 ans
Site de l'IPG	Sous-claviculaire	Crânien	Sous-claviculaire
Facilité d'utilisation	Très favorable	Légèrement favorable (nécessite la participation du patient)	Très favorable
Effets secondaires	Légèrement favorable	Légèrement favorable	Favorable*
EEG ambulatoire chronique	Tachycardia autostim enregistrement uniquement	ECoG/stimulations	N/A
Compatible IRM	Oui	Non	Oui
Données collectées	Activations thérapeutiques; position couchée; fréquence cardiaque	Fréquence des crises; Décharge ictale EEG; Thérapie réussie	Potentiels locaux sur le terrain via la diffusion en direct en clinique
Taux d'infection à court terme au site de l'implant	1 % à 3 mois	3 % à 3 mois	2%-3% à 3 mois
Taux d'infection à long terme au site de l'implant	Non disponible	12 % à 9 ans	13 % à 10 ans
Hémorragie intracrânienne liée à l'implantation	Non pertinent	3 % (EI grave de 2 %)	5 % (tous asymptomatiques)
Autres EI fréquents au cours de la première année	29 % enrouement, 12 % paresthésie, 8 % essoufflement, 8 % toux	9 % dysesthésie ou paresthésie, 16 % douleur au site implantaire, 3 % dépression, 4 % troubles de la mémoire, 11 % maux de tête	18 % paresthésie, 11 % douleur au site implantaire, *15 % dépression, *13 % troubles de la mémoire, 4 % maux de tête
Réduction médiane de la fréquence des crises à 3 mois	31%	42%	44%

Les différentes voies de fonctionnement de la thérapie par stimulation du nerf vague



La diminution du nombre de crises s'améliore au fil du temps grâce au système VNS Therapy.

La fréquence des crises a été significativement réduite chez 65 patients suivis depuis au moins 10 ans par rapport à celle observée avec leur traitement précédent (sans VNS Therapy).



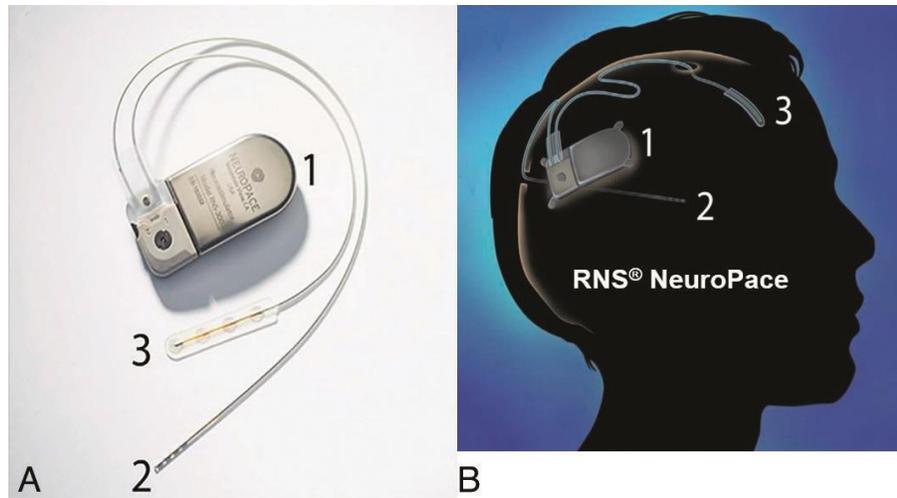
Elliot RE, et al. Epilepsy & Behavior 20(3):478-483, 2011.

1. Vlaicu A, Bustuchina Vlaicu M. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression : is this therapy distinct from other antidepressant treatments? Int J Psychiatry Clin Pract. 2020; 24 : 349-56.
2. Elliot RE et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. Epilepsy Behav . 2011 Mar;20(3):478-83.

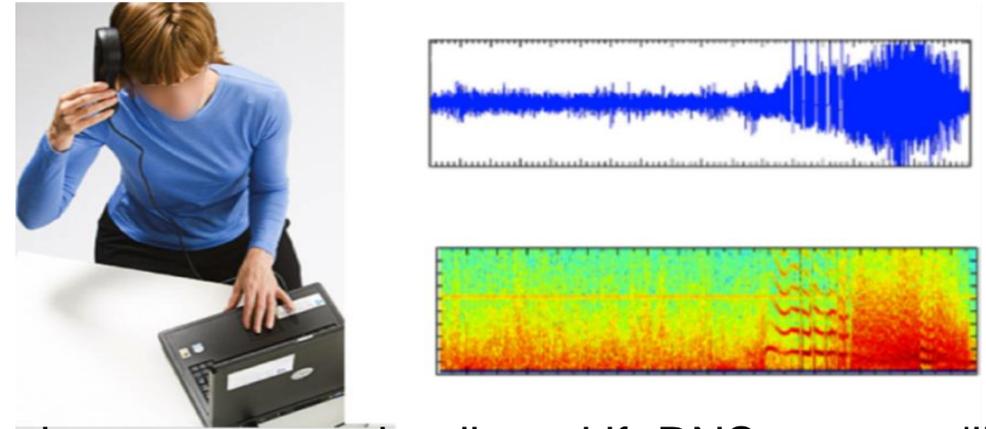
Neurostimulation réactive (Responsive neurostimulation - RNS)



Dispositif en boucle fermée qui stimule de manière focale des populations spécifiques de neurones qui dysfonctionnent, et analyse en continu l'activité neuronale au foyer épileptique



NEUROSTIMULATEUR (A)
Dispositif d'implantation (B)



- Le médecin programme le dispositif RNS pour qu'il reconnaisse les schémas ECoG uniques au patient pouvant survenir avant le début ictale.
- Le moniteur à distance est un dispositif de surveillance permettant au patient de récupérer les données stockées sur le neurostimulateurs à l'aide de la baguette et de les télécharger sur la plateforme de gestion des données du patient (PDMS).

Lee B et al. A single-center experience with the NeuroPace RNS System: a review of techniques and potential problems. World Neurosurgery. 2015; 84 : 719-26.

RNS

CARACTÉRISTIQUES ET AVANTAGES

- RNS offre des données sur les crises, avec des enregistrements d'ECoG ambulatoires continus
- Durée longue de la batterie
- 2 foyers épileptiques lésionnels ou non lésionnels, 1 foyer épileptique mais non opérable; Crises néocorticales régionales
- 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.
- Stimulation déclenchée et délivrée par intermittence en réponse aux événements détectés
- RNS : n'apparaît pas d'être associé à des effets neuropsychiatriques importants.

LES INCONVÉNIENTS

- L'implantation crânienne du générateur d'impulsions;
- La nécessité de réintervention chaque fois que le système doit être remplacé.
- Ruptures de sonde
- Hémorragies
- Les migrations de plomb
- Le placement impose une évaluation extensive pour localiser l'apparition des crises avant l'implantation du dispositif
- Le taux d'infection global : 9 % (moyenne de 5,4 ans de suivi); Le taux d'infection : 9 à 12 % (similaire aux celui des autres dispositifs de neuromodulation
- Les patients doivent participer aux téléchargements de données
- L'incompatibilité à IRM.



Stimulation cérébrale profonde

- De nombreuses structures ont été la cible de stimulation dans des essais humains pour améliorer le contrôle des crises et le nombre de cibles neurales potentielles de DBS pour l'ERT a augmenté au fil des ans.

Le noyau antérieur du thalamus

Les noyaux thalamiques centromédian

Les noyaux thalamiques latéral et pulvinare

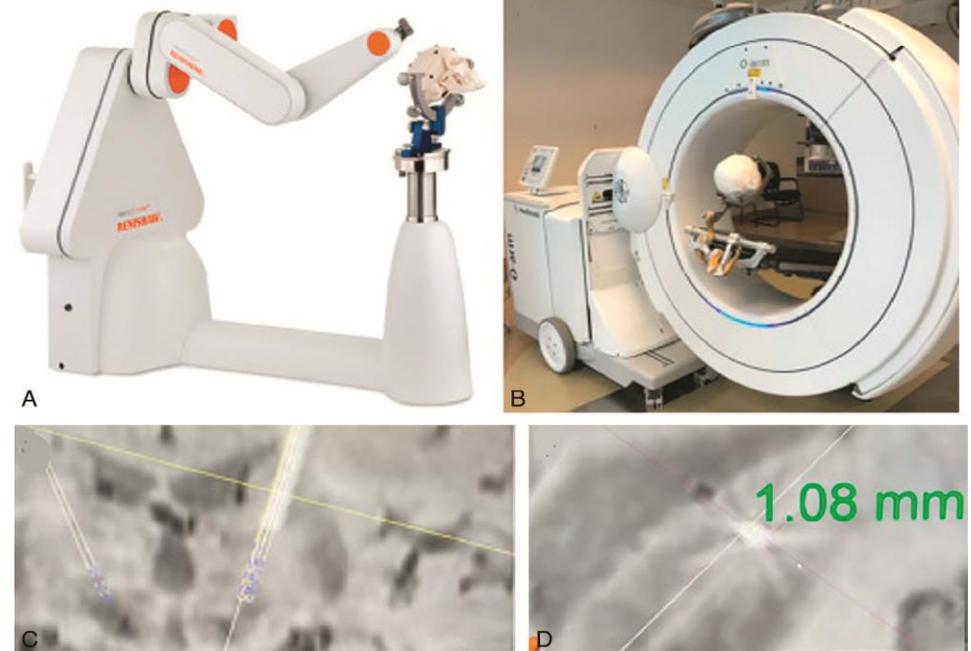
Le noyau sous-thalamique

Le septum médial

Le noyau accumbens

Le cervelet

Le cortex piriforme



Merola A et al. New frontiers for deep brain stimulation: directionality, sensing technologies, remote programming, robotic stereotactic assistance, asleep procedures, and connectomics. *Front Neurol.* 2021; 12 : 694747.

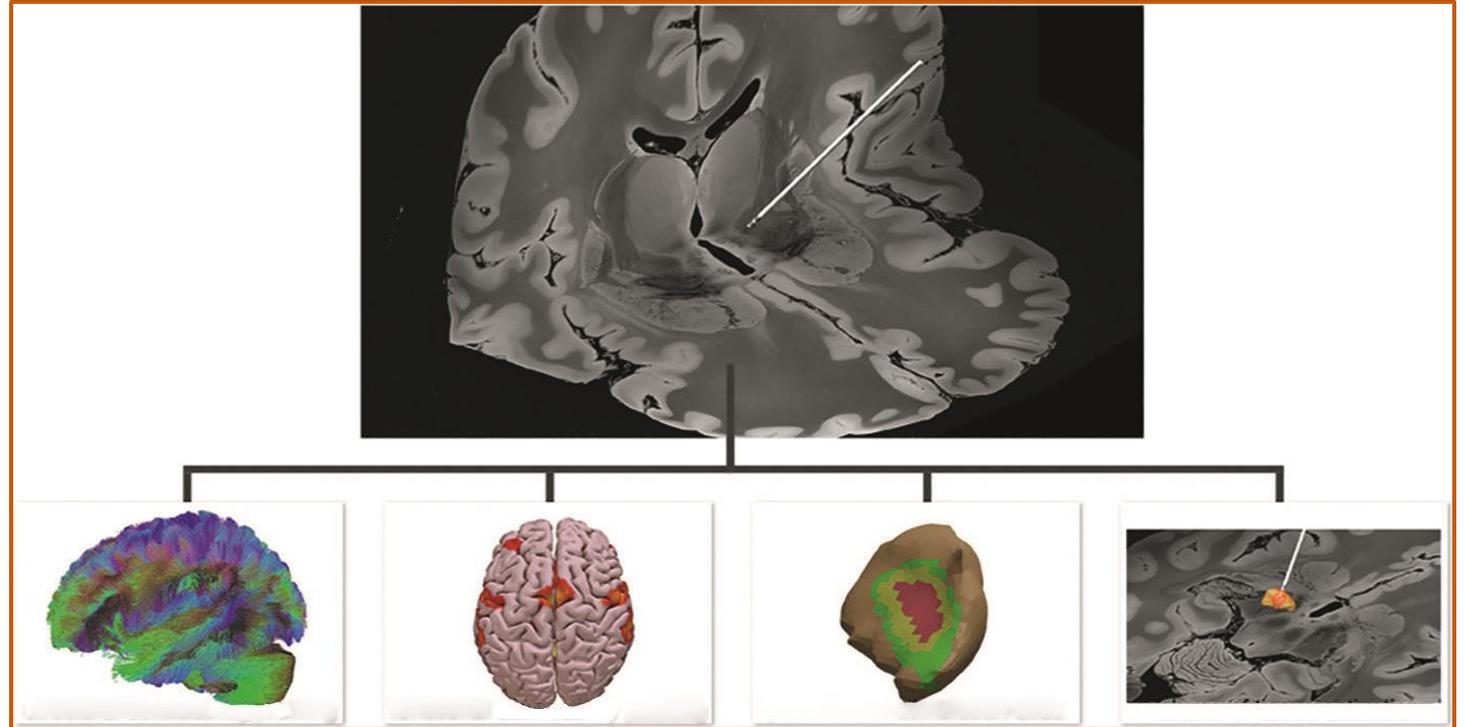
Stimulation cérébrale profonde moderne



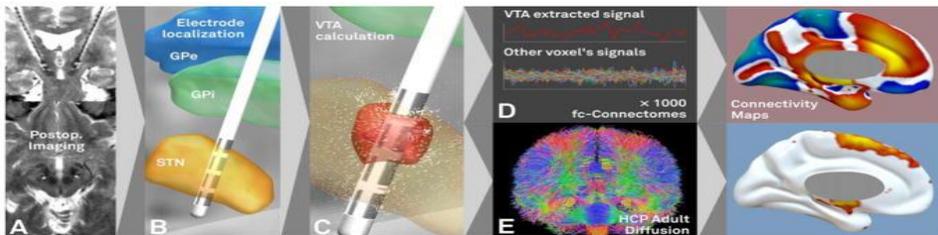
Justification de la DBS en tant que thérapie antiépileptique : inhibition ou excitation cellulaire potentielle au sein de la structure cible.

Le mécanisme : possible perturbation des réseaux impliqués dans la propagation des crises

La stimulation peut perturber l'activité pathologique du réseau en diminuant l'activité neuronale de la cible stimulée ⁽¹⁾



Utilisation de la connectivité structurelle, fonctionnelle, d'un atlas de stimulation probabiliste et de l'analyse du volume d'activation des tissus ⁽²⁾.



Méthode d'identification de la connectivité pour la DBS ⁽³⁾

1. Edelman BJ et al. Systems Neuroengineering: Understanding and Interacting with the Brain. Engineering (Beijing). 2015; 1 : 292-308.

2. Wong JK et al. A comprehensive review of brain connectomics and imaging to improve deep brain stimulation outcomes. Mov Disord. 2020; 35 : 741-51

3. Horn A, et al. Connectivity predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. Ann Neurol. 2017;82:67-78



Quelle technique de neurostimulation choisir ?

L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ: PREUVES DE CLASSE 1

VNS et RNS : résistance à 2 ASM

Epilepsie focale et généralisée
A un effet diffus
Ne nécessite pas la localisation
du foyer épileptique

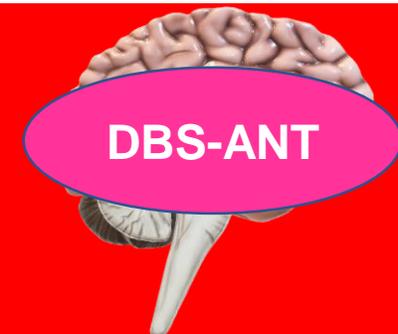


Le succès dépend de
l'identification de la zone
épileptique, ce qui nécessite
une exploration invasive EEG



DBS-ANT résistance à 3 ASM

**Ne nécessite pas la
localisation de la zone
épileptique; semble plus
efficace chez les patients
avec une attente limbique**



- ✓ Aux États-Unis : la RNS est envisagée en cas d'échec de la VNS et de la chirurgie.
- ✓ En Europe : en cas de défaillance de la VNS, comme la RNS n'est pas encore approuvée, la DBS pourrait être proposée.



Stimulation corticale épicroânienne

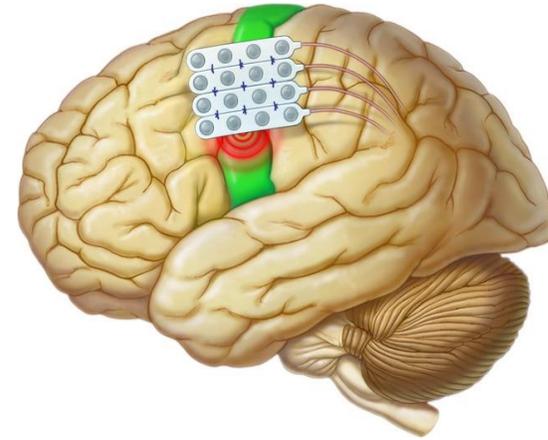
5 électrodes à anneau concentrique placées sous le cuir chevelu, dans l'espace sous-galéal, au-dessus du foyer épileptique. Stimulation plus ciblée



Kravalis K, Schulze-Bonhage A. PIMIDES I: a pilot study to assess the feasibility of patient-controlled neurostimulation with the EASEE® system to treat medically refractory focal epilepsy. *Neurol Res Pract.* 2020; 2: 15

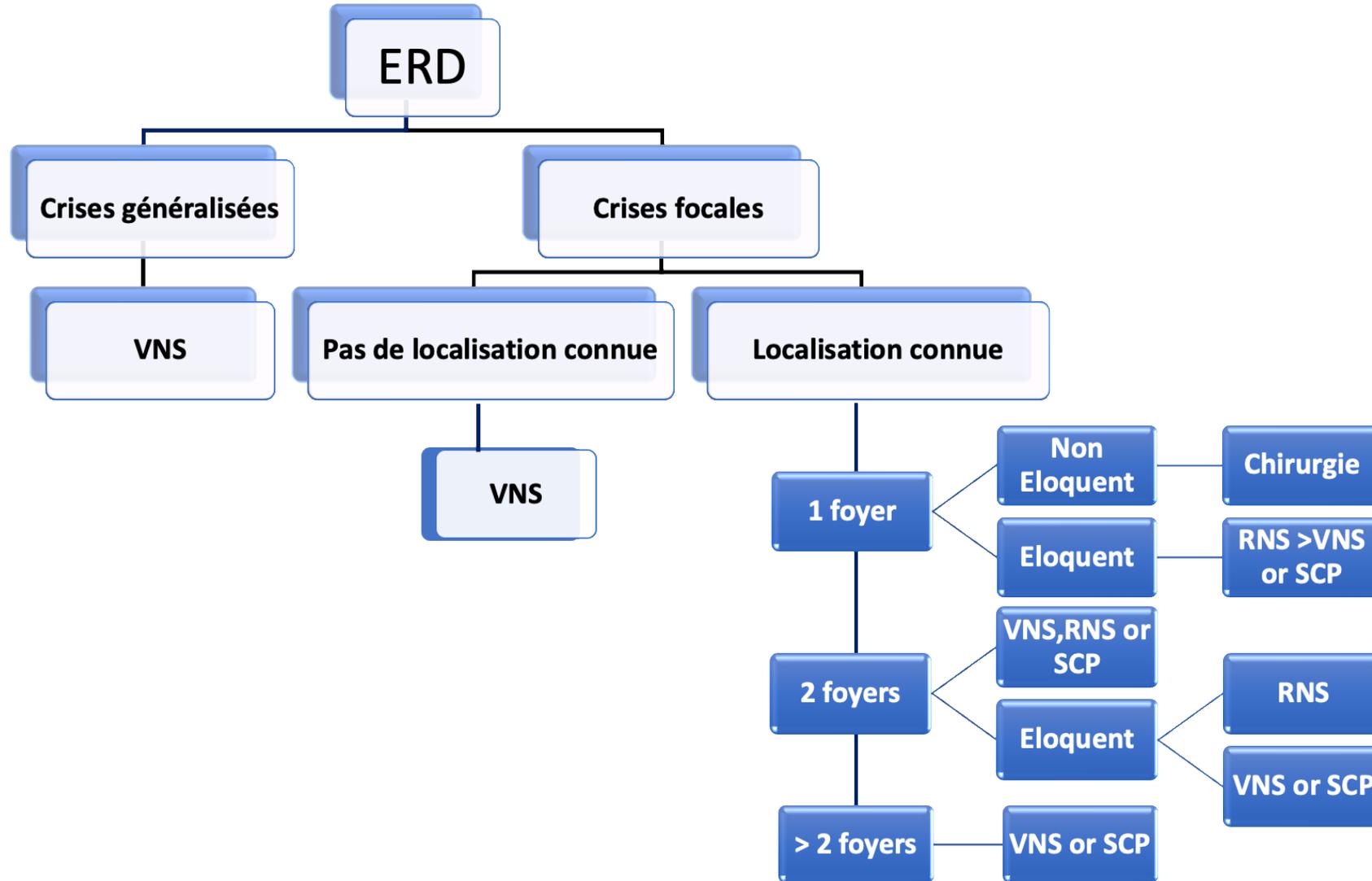
Stimulation corticale chronique sous le seuil

Electrodes sous-durales, qui utilise une stimulation électrique intracrânienne continue ciblant l'emplacement du début des crises



Child ND, et al. Chronic subthreshold subdural cortical stimulation for the treatment of focal epilepsy originating from eloquent cortex. *Epilepsia*, Volume: 55, Issue: 3, Pages: e18-e21, First published: 26 February 2014, DOI: (10.1111/epi.12525)

ERT: Algorithme simplifié pour la sélection de dispositifs de neuromodulation invasive





Les techniques de neuromodulation peuvent être utilisées de façon séquentiel?

VNS après l'échec de la DBS ou de la RNS ? Traitement par ANT-DBS chez les patients atteints d'épilepsie réfractaire qui avaient déjà connu un échec VNS (1)

IL est possible qu'un patient qui ne répond pas à un appareil réponde à un autre appareil (mécanismes différents)

Des études « Head –to-head » sont nécessaires pour aider le choix personnalisé de la technique de neuromodulation à choisir (2)

Futures études : l'échec d'une forme de neurostimulation n'empêche pas l'utilisation d'autres formes de neurostimulation.

1. Park HR et al. The Role of Anterior Thalamic Deep Brain Stimulation as an Alternative Therapy in Patients with Previously Failed Vagus Nerve Stimulation for Refractory Epilepsy Stereotact Funct Neurosurg. 2019;97(3):176-182
2. Boon P et al. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response.. Curr Opin Neurol. 2018 Apr;31(2):198-210

Combinaison de la neuromodulation avec un algorithme de détection précoce des crises

Dispositif de dépistage de l'apnée du sommeil chez les patients épileptiques (Université Rutgers)

Autorisation de la FDA pour l'utilisation pédiatrique du bracelet intelligent contre l'épilepsie



Thérapies de neuromodulation noninvasives



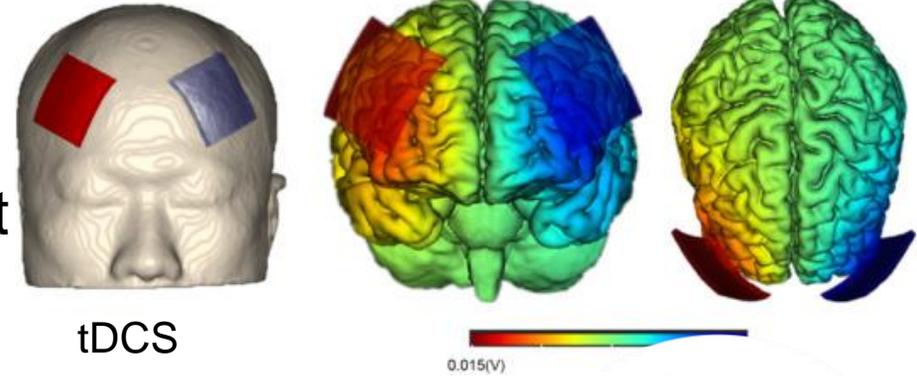
TMS : Stimulation magnétique transcrânienne

tDCS : Stimulation transcrânienne à courant continu

tVNS : Stimulation transcutanée du nerf vague

TNS : Stimulation du nerf trijumeau

NIR : Luminothérapie



tDCS



Nemos



tVNS

Autres techniques

IF : la stimulation avec un courant interférentiel

FUS : Thérapie par ultrasons focalisés

LITT : La thermothérapie interstitielle au



NIR

Conclusions



1. La neurostimulation pour le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante est très variée
2. La stimulation des crises d'épilepsie généralisées et des épilepsies mixtes ainsi que des efforts accrus axés sur les populations pédiatriques ont émergé.
3. Le matériel avec des options de sondes implantées de manière plus permanente et des capacités de détection fait son apparition.
4. Une plus grande variété d'approches de programmation que celles généralement utilisées peut améliorer les résultats pour les patients.
5. La stimulation cérébrale non invasive avec son profil de risque favorable offre le potentiel de traiter des patients épileptiques de plus en plus diversifiés.
6. La flexibilité et la réversibilité de la neurostimulation permettent une innovation rapide
7. Il reste un besoin continu de biomarqueurs d'excitabilité pour guider le traitement et l'innovation.
8. La neurostimulation, qui fait partie de la médecine bioélectronique, offre des avantages distinctifs ainsi que des défis uniques ⁽¹⁾.

Références



1. Löscher & Klein, 2021 CNS Drugs. 2021 Sep;35(9):935-963.
2. Avakyan GN et al. ILAE classification of the epilepsies : the 2017 revision and update. *Epilepsy Paroxysmal Conditions* 2017 ;9:6–25.
3. Sheng J et al. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. *Curr Neuropharmacol* 2018 ;16:17–28
4. Ingrid E. Scheffer et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate—Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. Volume1, Issue1-2. September 2016. Pages 37-44
5. McTague A et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood.. *The Lancet Neurology*. Vol.15, Issue I3, P304-316, March 2016
6. Winn H. Youmans & Winn Neurological Surgery, 8th Ed. Philadelphia : Elsevier ; 2022.
7. Mihaela Bustuchina Vlaicu, Andrei Vlaicu. *Neuromodulation en Neurologie et Psychiatrie*. Elsevier Masson, 2023 (fig;7.2., pag 147. Chapitre 7. Epilepsie)
8. Chowdhury RA. MEG–EEG Information Fusion and Electromagnetic Source Imaging: From Theory to Clinical Application in Epilepsy. *Brain Topogr* (2015) 28:785–812
9. Wong S et al. Comparison and Selection of Current Implantable Anti-Epileptic Devices. *Neurotherapeutics*. 2019 Apr;16(2):369-380.
10. Vlaicu A, Bustuchina Vlaicu M. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression : is this therapy distinct from other antidepressant treatments? *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2020; 24 : 349-56.
11. Elliot RE et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Behav*. 2011 Mar;20(3):478-83.
12. Lee B, et al. A single-center experience with the NeuroPace RNS System: a review of techniques and potential problems. *World Neurosurgery*. 2015; 84 : 719-26.
13. Liu G, et al. Epilepsy: Treatment Options. *Am Fam Physician*. 2017 Jul 15;96(2):87-96.
14. Merola A et al. New frontiers for deep brain stimulation: directionality, sensing technologies, remote programming, robotic stereotactic assistance, asleep procedures, and connectomics. *Front Neurol*. 2021; 12 : 694747.
15. Edelman BJ et al. Systems Neuroengineering: Understanding and Interacting with the Brain. *Engineering (Beijing)*. 2015; 1 : 292-308.
16. Wong JK et al. A comprehensive review of brain connectomics and imaging to improve deep brain stimulation outcomes. *Mov Disord*. 2020; 35 : 741-51
17. Horn A, et al. Connectivity predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2017;82:67–78
18. Kravalis K, Schulze-Bonhage A. PIMIDES I: a pilot study to assess the feasibility of patient-controlled neurostimulation with the EASEE® system to treat medically refractory focal epilepsy. *Neurol Res Pract*. 2020; 2: 15
19. Child ND,et al.*Epilepsia*, Volume: 55, Issue: 3, Pages: e18-e21, First published: 26 February 2014, DOI: (10.1111/epi.12525)
20. Wong S et al. Comparison and selection of current implantable anti-epileptic devices. *Neurotherapeutics*. 2019; 16 : 369–80.
21. Park HRet al. The Role of Anterior Thalamic Deep Brain Stimulation as an Alternative Therapy in Patients with Previously Failed Vagus Nerve Stimulation for Refractory Epilepsy *Stereotact Funct Neurosurg*. 2019;97(3):176-182
22. Boon P et al. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response.. *Curr Opin Neurol*. 2018 Apr;31(2):198-210
23. Brinker ST, et al. Focused ultrasound platform for investigating therapeutic neuromodulation across the human hippocampus. *Ultrasound Med Biol*. 2020; 46 : 1270–4.