

La recherche sur l'épilepsie aux Cliniques universitaires Saint-Luc et à l'Institut de Neuroscience de l'UCL

Parmi l'ensemble des maladies neurologiques chroniques, **l'épilepsie reste la plus stigmatisante de toutes** (Fernandes *et al.*, 2007).

C'est aussi malheureusement l'une des maladies les plus fréquentes, avec environ 70.000 personnes atteintes en Belgique, soit environ une personne pour chaque rue belge. Parmi ces patients, il arrive que les crises d'épilepsie résistent aux traitements médicamenteux pourtant adéquats (Kwan, Schachter and Brodie, 2011) : on parle alors **d'épilepsie réfractaire**, affectant environ 1 patient sur 3.

Cet échec de traitement médicamenteux impose dès lors d'offrir **d'autres prises en charges supplémentaires, comme de la chirurgie cérébrale ou de la neurostimulation**. Sans autres soins, ces patients épileptiques réfractaires sont non seulement condamnés à 'vivre' avec un handicap socio-professionnel majeur, tout en portant en eux un risque élevé de mort subite prématuée liées aux crises instables. Ces morts subites sont malheureusement d'autant plus fréquentes que les patients sont jeunes, motivant plus encore la nécessité d'une prise en charge adéquate pour leur garantir un avenir (Thurman, Hesdorffer and French, 2014).

Les Cliniques Universitaires Saint-Luc (CUSL) sont reconnues comme Centre de Référence de l'Epilepsie Réfractaire depuis les années 2000. Chaque année, nous proposons à une centaine de patients l'exploration complète de leur épilepsie réfractaire, afin de trouver ensemble la prise en charge la plus adaptée à leur maladie individuelle. Reconnues non seulement pour leur longue expérience de la chirurgie de l'épilepsie, les CUSL développent aussi activement la recherche médicale sur l'épilepsie afin de perfectionner leur statut d'expert. C'est ainsi que depuis 2014, **l'équipe médicale du Centre de l'Epilepsie Réfractaire** se compose du **Pr. Susana Ferra Santos**, neurologue et cheffe coordinatrice du programme de chirurgie de l'épilepsie aux CUSL, et **du Pr. Riëm El Tahry**, neurologue et cheffe du laboratoire de recherche en épileptologie de l'Institut de Neuroscience de l'UCLouvain (IoNS). Ensemble, les CUSL et le laboratoire mènent une recherche fondamentale et appliquée sur **le traitement de l'épilepsie réfractaire par neurostimulation**. Cette jeune équipe, incluant 5 doctorants et une candidate doctorante, a besoin de votre soutien pour mener à bien ces projets de recherche:

- 1) **Optimiser le bilan préchirurgical d'épilepsies réfractaires** : ou comment maximiser l'information fournie par les outils diagnostiques médicaux grâce à l'analyse mathématique.

Tout patient atteint d'épilepsie réfractaire doit pouvoir bénéficier d'un bilan préchirurgical, centré sur un enregistrement EEG de longue durée et une Imagerie par Résonance Magnétique de haute résolution (IRM cérébrale). Dans 20% des cas néanmoins, l'IRM cérébrale ne détecte aucune anomalie cérébrale liée à l'épilepsie et dans cette situation, l'EEG quant à lui de faible résolution spatiale, ne permet pas non plus de localiser l'origine des crises avec certitude. En l'absence de lésion détectée, les chances d'une chirurgie curative sont dès lors nettement plus pessimistes (Tellez-Zenteno *et al.*, 2010). Pour pallier à ces limitations, les CUSL ont développé un axe de recherche

visant à **analyser les résultats de l'EEG grâce à un outil mathématique**, développé par l'université de Gand et appelé **Imagerie de Source Electrique (ESI)**. L'ESI permet d'étudier de façon automatisée, la connectivité fonctionnelle cérébrale au moment même de la crise d'épilepsie. En caractérisant morphologiquement chacune des crises électriques enregistrées à l'EEG, **cet outil permet de localiser sur l'IRM recueillie la source épileptique la plus probable** pour chaque type de crise du patient étudié, et ce **malgré l'absence de lésion apparente**. Il s'agit d'une manière novatrice de potentialiser les informations données par l'EEG et par l'IRM cérébrale combinés, sans risque aucun pour le patient puisqu'il s'agit d'une analyse postérieure sur base des données recueillies lors du bilan hospitalier. L'équipe des CUSL a déjà pu prouver tout le potentiel de cette technique de part de multiples études cliniques : sur une population de patients épileptiques très difficiles à traiter, dits de localisations 'extra-temporales', **cet outil ESI a permis d'identifier correctement le foyer épileptique chez 67% des patients**, alors que des méthodes classiques telles que l'IRM ou le PET-scan n'atteignent que 50% de précision (Baroumand *et al.*, 2018; Vespa *et al.*, 2020). De plus, nous menons une étude prospective qui bien qu'elle soit toujours en cours, a déjà pu démontrer que **l'ESI automatisée influence significativement l'attitude thérapeutique dans plus de 30% des bilans pré-chirurgicaux** où elle fut utilisée (Iachim *et al.*, *en préparation*), représentant ainsi une valeur clinique ajoutée pour le patient.

- 2) **La stimulation du nerf vague** : ou comment mieux comprendre ses mécanismes d'action, pour une thérapie plus ciblée sur les besoins du patient.

La stimulation du nerf vague (VNS) est un traitement prometteur et concret pour le traitement de l'épilepsie réfractaire. A la manière d'un pacemaker électrique, la VNS se base sur la stimulation électrique intermittente du nerf vague au niveau de sa portion cervicale, offrant l'avantage de moduler l'activité cérébrale sans les risques d'une chirurgie intracrânienne. **Utilisée depuis plus de 30 ans, son efficacité a été prouvée chez plus de 60% des patients**, avec une **réduction de plus de 50% de la fréquence des crises** chez ces patients épileptiques sévères (Boon *et al.*, 2002). À l'heure actuelle, malgré une efficacité reconnue et trois décennies d'utilisation clinique, ses mécanismes d'action demeurent toujours en cours d'élucidation. Nous pensons qu'éclaircir ses mécanismes d'action permettrait de mieux comprendre les facteurs prédictifs d'une bonne réponse clinique. Dans ce cadre, notre laboratoire mène plusieurs axes de recherche scientifique :

Premièrement, un projet de recherche fondamentale est réalisé chez le rongeur, **dans le but d'enregistrer l'activité spontanée du nerf vague et d'étudier si celle-ci peut être utilisée pour la détection de crises**. En effet, les premières secondes d'une crise épileptique se caractérisent par des changements au niveau du système nerveux sympathique, dont les informations sont transmises du cerveau aux organes par le nerf vague. Actuellement, cette transmission d'information épileptique par le nerf vague n'est pas encore parfaitement exploitée, puisque le stimulateur du nerf vague ne stimule encore que de façon majoritairement continue et arbitraire, ou lorsque se produit occasionnellement une augmentation du rythme cardiaque lié à certaines crises. Or, si nous parvenions à enregistrer la manière dont les crises modulent la transmission d'information au sein du nerf vague, **nous pourrions stimuler le patient exactement pendant chaque crise** afin d'en augmenter l'efficacité et le bénéfice clinique.

Un deuxième projet, plus clinique, **porterait sur la recherche de marqueurs prédicteurs de l'efficacité de la VNS** chez l'homme. Ce projet se déclinerait en trois parties : un premier volet

viserait à explorer une technique innovante et non-invasive, **l'enregistrement des potentiels laryngés évoqués par la VNS**. En mesurant l'ampleur des réponses laryngées selon l'intensité du courant appliqué par la VNS, nous pourrions mieux cibler le niveau de stimulation optimale à appliquer à chaque patient afin de maximiser les effets antiépileptiques recherchés, tout en limitant l'administration de courants électriques futilement élevés (responsables d'effets secondaires désagréables et d'une fin précoce de la batterie du neurostimulateur) (Vespa *et al.*, 2019). Ce premier projet permettrait d'obtenir une approche plus individuelle des paramétrages de la neurostimulation.

Un second volet **explorerait la manière dont la VNS influence la connectivité cérébrale**, ce qui pourrait être à l'origine de son action antiépileptique. À cet effet, l'équipe des CUSL a récemment pu identifier un marqueur prometteur de mesure de connectivité cérébrale à base d'une analyse avancée EEG. (Vespa *et al.*, *en préparation*). L'enjeu de ce projet serait de pouvoir **distinguer les patients épileptiques réfractaires potentiellement répondeurs à la VNS**, de ceux avec un pronostic moins favorable, pour lesquels d'autres traitements seraient proposés.

Pour le dernier volet, **les chercheurs analyseraient également des marqueurs biologiques de la réponse au traitement sur base de l'imagerie par résonance magnétique**. En effet, grâce à des techniques d'imagerie récemment développées, des informations structurelles et fonctionnelles du **locus coeruleus** (un noyau du tronc cérébral impliqué dans les effets antiépileptiques de la VNS) peuvent être étudiées et **comparées entre répondeurs et non-répondeurs à la thérapie**.

Enfin, notre laboratoire de recherche utilise aussi **un modèle de stimulation électrique portable, appliquée au niveau de l'oreille**. Actuellement reconnue sous le nom de 'VNS transcutanée', nos expériences tentent de tester la validité de cette nouvelle technique comparativement à la VNS classique, pour laquelle une implantation cervicale demeure nécessaire. A terme, ces recherches auraient pour but d'estimer la possibilité d'utiliser cette stimulation auriculaire du nerf vague comme **outil prospectif, afin de dépister les patients épileptiques** les plus à même de bénéficier de la VNS classique.

Bibliographie

- Boon, P *et al.* (2002) 'Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy', pp448-55.doi.org/10.1053/seiz.2001.0626
- Baroumand, A. G. *et al.* (2018) 'Automated EEG source imaging: A retrospective, blinded clinical validation study.', *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Netherlands, 129(11), pp. 2403–2410. doi: 10.1016/j.clinph.2018.09.015.
- Fernandes, P. T. *et al.* (2007) 'Prejudice towards chronic diseases : Comparison among epilepsy , AIDS and diabetes', pp. 320–323. doi: 10.1016/j.seizure.2007.01.008.
- Kwan, P., Schachter, S. C. and Brodie, M. J. (2011) 'Drug-resistant epilepsy.', *The New England journal of medicine*, 365(10), pp. 919–26. doi: 10.1056/NEJMra1004418.
- Tellez-Zenteno, J. F. *et al.* (2010) 'Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis.', *Epilepsy Research*. Elsevier (P.O. Box 211, Amsterdam 1000 AE, Netherlands), 89(2–3), pp. 310–318.
- Thurman, D. J., Hesdorffer, D. C. and French, J. A. (2014) 'Sudden unexpected death in epilepsy:

assessing the public health burden.', *Epilepsia*. United States, 55(10), pp. 1479–1485. doi: 10.1111/epi.12666.

Vespa, S. et al. (2019) 'Vagus nerve stimulation-induced laryngeal motor evoked potentials: A possible biomarker of effective nerve activation', *Frontiers in Neuroscience*, 13(AUG). doi: 10.3389/fnins.2019.00880.

Vespa, S. et al. (2020) 'Ictal EEG source imaging and connectivity to localize the seizure onset zone in extratemporal lobe epilepsy', *Seizure*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.03.001>.