



Pertinence clinique de l'utilisation de la neurostimulation dans le traitement de troubles neurologiques (Dystonie ou épilepsie) pharmaco- résistants

Rapport final version 2

Revue de littérature

Mission de l'UÉTMS

L'unité de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UÉTMS) du CHU Sainte-Justine a pour mission de soutenir les gestionnaires, médecins et professionnels de la santé dans leurs prises de décision. Elle utilise une approche d'évaluation claire, transparente et rigoureuse, basée sur des données probantes (preuves scientifiques, expérientielles et contextuelles).

Comité exécutif de l'UÉTMS

Dr Marc Girard — Directeur des services professionnels

Dr Philippe Jovet — Professeur titulaire – intensiviste pédiatrique – responsable médical de l'UÉTMS

Mme Geneviève Blain — Adjointe à la directrice - Direction de la qualité évaluation, performance et éthique

M. Francis Le Roy-Agent de planification, de programmation et de recherche, UÉTMS

Labante Outcha Dare, M.P.H., M.Sc. & Ph.D : Agent de planification, de programmation et de recherche à l'UETMIS

Pour se renseigner sur cette publication ou sur toute autre activité de l'UÉTMS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UÉTMS)

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Direction de la qualité, évaluation, performance et éthique, Bureau 403

5757 Decelles

Montréal (Québec)

[https://www.chusj.org/fr/Professionnels-de-la-sante/Evaluation-des-technologies- \(UÉTMS\)](https://www.chusj.org/fr/Professionnels-de-la-sante/Evaluation-des-technologies- (UÉTMS))

Version 2 – Mars 2024 :

- Corrections apportées tout au long du texte suite à sa relecture par trois neurologues du CHU Sainte-Justine

Comité du pilotage du projet d'évaluation

- Dr Alexander Weil, neurochirurgien, service de neurochirurgie du CHUSJ
- Dr Dominic Venne, neurochirurgien et chef du service de neurochirurgie, Service de neurochirurgie du CHUSJ
- Aristides Hadjinicolaou, neurologue, Service de neurologie du CHUSJ
- Anne Lortie, neurologue, Service de neurologie du CHUSJ
- Inge Meijer, neurologue, Service de neurologie du CHUSJ
- Geneviève Parisien, directrice, DQEPE
- Francis Le Roy, agent de planification, de programmation et de recherche, UÉTMIS
- Labante Outcha Dare, agent de planification, de programmation et de recherche, UÉTMIS

Conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts à signaler.

Abréviations et acronymes

BFMDRS	Échelle de Burke-Fahn-Mardsen pour mesurer la dystonie (<i>Burke-Fahn-Mardsen Dystonia Rating Scale</i>)
CHUSJ	Centre hospitalier universitaire de Sainte-Justine
COPM	Échelle de mesure canadienne de rendement opérationnel (<i>Canadian Occupational Performance Measure</i>)
CPCHILD	Questionnaire traitant de la santé des enfants en situation de handicap et des priorités de leurs aidants (<i>Caregiver Priorities & Child Health Index of Life with Disabilities</i>)
DQEPE	Direction Qualité, Évaluation, Performance et Éthique
EEG	Électroencéphalogramme
EPR	Épilepsie pharmaco-résistante
GPI	Globe pallidal interne
PKAN	Neurodégénérescence par déficit en pantothénate kinase
RIM	Image par résonance magnétique
RNS	Neurostimulation réactive (<i>Reactive neurostimulation</i>)
SCP	Stimulation cérébrale profonde
SF-36	<i>Short Form 36</i>
STN	Noyau subthalamique (<i>subthalamic nucleus</i>)
UÉTMIS	Unité d'Évaluation des Technologies et Modes d'Intervention en santé
VNS	Stimulation du nerf vague

Table des matières

Mission de l’UÉT MIS	1
Comité exécutif de l’UÉT MIS	2
Comité du pilotage du projet d’évaluation	3
Conflit d’intérêts.....	3
Abréviations et acronymes.....	4
Table des matières.....	5
1. Contexte du mandat	6
2. Objectifs du mandat.....	7
3. Questions de recherche.....	7
4. Stratégie de recherche	7
5. Recommandations de la revue de littérature	9
6. Résultats de la revue de littérature	9
Description des pathologies	9
L’épilepsie.....	9
La dystonie	10
Moyens de traitement existants.....	11
Dystonie : Les médicaments et injections	11
Épilepsie : La résection cérébrale	12
Épilepsie : Les Diètes	12
La neurostimulation	13
Impact de la neurostimulation sur l’épilepsie et la dystonie	16
Impact sur l’épilepsie	16
Impact sur la dystonie	19
Impact de la neurostimulation sur les fonctions motrices et la qualité de vie des patients et de leur famille.....	21
Impact sur l’épilepsie	21
Impact sur la dystonie	22
Analyse coût-bénéfice de la technologie.....	28
Références.....	31

1. Contexte du mandat

Le trouble neurologique moteur est une atteinte du cerveau ou du système nerveux central affectant les mouvements, la posture ou encore la coordination. Comparativement à l'adulte, ce trouble se manifeste différemment chez l'enfant et l'importance des déficits moteurs, posturaux et de coordination dépend de la gravité des lésions cérébrales. Le trouble n'est pas progressif et les symptômes de lésions cérébrales peuvent changer avec le temps en fonction de la maturité du cerveau et des soins et services fournis à ces enfants. Au sein de ces troubles neurologiques, nous retrouvons des maladies affectant entre autres la mémoire (principalement chez l'adulte) ou encore la motricité comme l'épilepsie ou la dystonie.

La dystonie est un trouble du mouvement souvent chronique qui se caractérise par des troubles de la motricité et s'accompagne d'incapacité et de douleur souvent insupportable pour le patient. Au Québec, 16 personnes sur 100 000 (Personnic *et al.*, 2021) développent ce type de maladie qui est responsable de 40 visites aux urgences au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) par année (Source : CHUSJ). À ce jour, les options thérapeutiques sont difficiles et limitées à la gestion des symptômes de la maladie, car il n'existe aucun remède. L'injection de toxine botulique est l'option la plus utilisée, mais elle reste temporaire et demande à être renouvelée régulièrement.

L'épilepsie, quant à elle, se caractérise par des crises spontanées et ne pouvant être expliquées par une cause immédiate. Elle représente l'atteinte neuronale la plus commune au monde et touche 1,2 % de la population mondiale. Au Québec, 545 personnes sur 100 000 (Tellez-Zenteno *et al.*, 2004) présentent des crises épileptiques qui sont responsables de plus de 400 visites par an (Source : CHUSJ) aux urgences du CHUSJ. Les traitements médicamenteux permettent de contrôler les crises pour une grande majorité de patients (environ 60 à 70 %), mais, pour 30 à 40 % d'entre eux, ces traitements restent inefficaces. Pour cette population de patients, la résection cérébrale est l'intervention de référence, mais tous n'y sont pas éligibles de par la localisation des sites de crises.

Sous l'impulsion de Dr Weil, neurochirurgien, et de Dr Venne, neurochirurgien et chef du service de neurochirurgie, le CHUSJ souhaite implanter, au sein des pratiques et de l'offre de soins du service de neurochirurgie, une méthode de neurostimulation, la stimulation cérébrale profonde (SCP). Cette méthode de neurostimulation serait implantée aux patients atteints de troubles neurologiques moteurs comme la dystonie primaire ou l'épilepsie pharmaco-résistante dans le but d'améliorer leur santé, leur qualité de vie et par extension celle de leur famille.

Développé à l'origine pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson, le spectre d'utilisation de la SCP s'est vu élargi à d'autres troubles neurologiques. Même si l'efficacité et la sécurité de la SCP sont établies au sein de la littérature scientifique pour certains types de dystonie et d'épilepsie, son utilisation reste encore restreinte et marginale et ce, dû au coût de l'intervention et du dispositif en regard d'un traitement dit « classique » ou alternatif.

Dans ce cadre, l'Unité d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (UÉTMIS) a été sollicitée pour déterminer le rapport coût/efficacité de la stimulation cérébrale profonde par rapport aux traitements « classiques » ou alternatifs, ainsi que son impact sur la qualité de vie des patients et de leur famille.

2. Objectifs du mandat

Établir, à l'aide de la revue de littérature, la pertinence de l'utilisation de la stimulation cérébrale profonde pour traiter les enfants atteints de troubles neurologiques moteurs comme la dystonie primaire ou l'épilepsie pharmaco-résistante et l'impact de ce traitement sur la qualité de vie des patients et de leur famille.

3. Questions de recherche

La question générale de recherche :

Considérant les options thérapeutiques et chirurgicales potentielles et disponibles, dans quelle mesure la stimulation cérébrale profonde (SCP) serait l'intervention la plus appropriée pour une prise en charge optimale et adéquate des enfants souffrant de problèmes neurologiques moteurs (dystonie ou épilepsie) pharmaco-résistants au CHU Sainte-Justine ?

Les questions spécifiques de recherche :

1. Quel est le rapport coût/efficacité de la stimulation cérébrale profonde par rapport aux autres approches thérapeutiques (VNS, diète...) ?
2. Quel est l'impact de la stimulation cérébrale profonde sur la qualité de vie des patients et de leur famille par rapport aux autres approches thérapeutiques ?

4. Stratégie de recherche

Afin de réaliser la revue de littérature, les bases de données scientifiques Pubmed et Embase (Ovid) ont été interrogées pour collecter les preuves scientifiques et expérientielles.

Les mots clés ou termes *Mesh* (PubMed) employés pour effectuer les recherches sont les suivants :

- *Dystonia*
- *Epilepsy*
- *Deep brain stimulation*
- *Neuromodulation (Transcutaneous Electric Nerve Stimulation)*
- *Quality of life*
- *Mood*
- *Cost-Benefit Analysis*

Les recherches se sont concentrées sur une période allant de 2017 à 2022 afin de solliciter la sélection d'articles les plus récents, tout en ne négligeant pas la pertinence d'articles plus anciens. Nous avons aussi appliqué un filtre/une limite de langue (français et anglais) ainsi qu'un filtre/une limite sur la tranche d'âge à explorer (*1 month to 18 years*).

Recherche Pubmed

- Qualité de vie

((("Dystonia"[Mesh]) OR ("Epilepsy"[Mesh])) AND ((« Deep Brain Stimulation » [Mesh]) OR (« Transcutaneous Electric Nerve Stimulation » [Mesh]))) AND (« Quality of Life » [Mesh]) + filtre 2017-2022 + langues anglais-français + filtre d'âge (child: birth-18 years) (Résultat : 32 articles)

- Analyse Coût/bénéfices

((("Epilepsy"[Mesh]) OR ("Dystonia"[Mesh])) AND ("Deep Brain Stimulation"[Mesh])) AND (« Cost-Benefit Analysis » [Mesh]) (pas de filtres appliqués) (Résultat : 2 articles)

Recherche Embase

- Qualité de vie et analyse coût/bénéfices

#	Query	Results
1	<i>dystonia/</i>	26,749
2	<i>epilepsy/</i>	142,343
3	<i>1 or 2</i>	167 783
4	<i>brain depth stimulation/</i>	48,524
5	<i>3 and 4</i>	5,366
6	<i>"cost benefit analysis"/</i>	91,671
7	<i>"quality of life"/</i>	569,415
8	<i>mood/</i>	48 533
9	<i>7 or 8</i>	611 104
10	<i>7 or 6</i>	654 906
11	<i>5 and 10</i>	526
12	<i>limit 11 to "remove medline records"</i>	267
13	<i>limit 12 to yr=" 2017 - 2022 »</i>	87

De ces bases de données, un total de cent vingt et un (121 = 87 articles de Embase + 34 articles de Pubmed) articles ont été repérés. Par la suite, n'ont été retenus que les articles:

- Traitant des différents modes de traitement de la dystonie ou de l'épilepsie ;
- Traitant de la dystonie ou de l'épilepsie réfractaires au mode de traitement usuel ;
- Abordant les nouvelles modalités de traitement et leurs impacts sur les dystonies ou les épilepsies pharmaco-résistantes ;
- Traitant de l'impact coût/bénéfices des nouveaux traitements comparativement aux méthodes usuelles (pharmacologique ou chirurgicale)

Suite à l'application de ces critères, la présente revue de littérature se base sur quarante et un (41) articles afin de répondre aux différentes questions de recherche. Les informations de ces articles ont été ensuite classées par thématique à savoir : la description des pathologies ciblées, les moyens de traitement existant pour chacune des pathologies, l'impact des nouveaux traitements sur chacune des pathologies, l'impact de ces nouveaux traitements sur la qualité de vie des patients et l'aspect coût/bénéfice de la stimulation cérébrale profonde.

5. Recommandations de la revue de littérature

Le présent rapport fait état de l'évaluation de la stimulation cérébrale profonde comme traitement des épilepsies et des dystonies pharmaco-résistantes. Cette évaluation comprend une revue de littérature réalisée à partir d'informations collectées des bases de données scientifiques.

Ce rapport permet de conclure que l'utilisation de la stimulation cérébrale profonde est pertinente dans le traitement de l'épilepsie et de la dystonie pharmaco-résistante.

De ce rapport, nous pouvons conclure que :

- La neurostimulation est efficace dans la réduction de l'intensité et de la fréquence des crises d'épilepsie;
- La stimulation cérébrale profonde permettrait dans certains cas d'épilepsie de réduire, voire d'arrêter la prise de médicaments antiépileptiques;
- La neurostimulation est efficace dans l'amélioration des symptômes de la dystonie à court et long terme;
- La stimulation cérébrale profonde présente de meilleurs résultats dans le traitement des dystonies héréditaires sans atteintes du système nerveux central à l'imagerie et des dystonies idiopathiques;
- La neurostimulation améliore la qualité de vie des patients en ayant un impact positif sur les fonctions motrices et non motrices du patient;
- La stimulation cérébrale profonde présenterait une meilleure rentabilité à long terme et une demande en ressources financières moindre, lorsque comparée à la stimulation du nerf vague ou aux soins courants.

6. Résultats de la revue de littérature

Description des pathologies

L'épilepsie

L'épilepsie est une condition chronique liée à un déséquilibre dans les réseaux du cerveau. Elle se caractérise par la présence de crises épileptiques récurrentes. Une crise survient lorsqu'il y a une activité neuronale anormale. Durant la crise, les neurones s'activent pouvant générer jusqu'à six fois plus d'impulsions par seconde qu'en temps normal. Elle peut prendre différentes formes et avoir différentes intensités (CHUSJ, 2016) . Pour Sun et Morrell, l'épilepsie se caractérise par un désordre dans l'équilibre entre l'excitation et l'inhibition neuronale (Sun et Morrell, 2014).

L'épilepsie est l'atteinte neuronale la plus commune au monde (Ali et Houck, 2021), elle est présente dans près de 1 % de la population mondiale et le tiers des cas d'épilepsie est réfractaire aux différents traitements médicamenteux (Park *et al.*, 2019 ; Lee *et al.*, 2020) ce qui représenterait environ 14 millions de patients (Alcala-Zermeno *et al.*, 2021).

Aux États-Unis, il est dénombré trois millions d'adultes et 470 000 enfants atteints d'épilepsie dont 35 % d'entre eux n'ont pas de réponses aux traitements médicamenteux (Ali et Houck, 2021).

L'épilepsie est une condition très difficile à traiter, pouvant avoir un impact sur la qualité de vie du patient (morbidité accrue, détérioration des fonctions cognitives et mortalité) ainsi que des effets secondaires importants du traitement antiépileptique (Herrman *et al.*, 2018). Ce constat est partagé par l'étude menée par Alcalá-Zermeno et collaborateurs, ajoutant que ces patients solliciteront davantage les différents systèmes de santé en place (Alcalá-Zermeno *et al.*, 2021). De plus, ils font aussi face à des altérations des facultés cognitives et comportementales (Bercu *et al.*, 2020). Pour Salanova, chez les patients avec une épilepsie pharmaco-résistante (EPR) (40 % des patients épileptiques), l'incidence de mort subite est plus élevée que chez la population générale (Salanova, 2018).

Les enfants atteints d'EPR sont difficiles à gérer du point de vue du traitement, car ils demandent la sollicitation de beaucoup de ressources du réseau de la santé, ils souffrent de handicaps majeurs et de désavantages sociaux et ont un haut risque de mortalité (causes accidentelles dues aux crises ou mort subite) (Valentín *et al.*, 2017).

L'épilepsie focale est la plus commune des types d'épilepsies et aussi celle qui apporte le plus de défis dans son traitement :

- La première ligne de conduite est le traitement pharmacologique qui n'est efficace que dans 60 % des cas (Kwan and Brodie, 2000; Löscher *et al.*, 2020). Mais, malgré l'apparente efficacité du traitement, une grande proportion de patients continue d'avoir des crises épileptiques. Il est alors recommandé de s'orienter vers la chirurgie après l'échec de deux tentatives de traitements antiépileptiques ;
- La seconde est la résection chirurgicale (Wiebe *et al.*, 2001 ; Engel *et al.*, 2012), mais tous les patients n'y sont pas candidats, car il faut avoir localisé avec précision le site des crises et s'assurer que sa résection n'entraîne pas de déficits neurologiques. De plus, cette intervention ne permettrait pas d'éliminer complètement les crises épileptiques chez 20-60 % des patients (Englot *et al.*, 2014) ;
- La neurostimulation est une option pour les patients atteints d'EPR et non candidats à la résection chirurgicale. Il s'agit de traitements auxiliaires. À ce jour, seules la stimulation du nerf vague et la stimulation corticale ont été approuvées par la *Food and Drug Administration* (Sun et Morrell, 2014).

Enfin, une étude américaine rapporte que 75 % des cas d'épilepsie ne sont pas référés à un spécialiste de la pathologie. De plus, 1 patient sur 10 000 nouvellement diagnostiqué sera victime d'une mort subite et inattendue liée à l'épilepsie, et que ce chiffre est 90 fois plus élevé pour les cas de patients atteints d'EPR (Richardson, 2022).

La dystonie

La dystonie est la troisième cause de trouble du mouvement derrière la maladie de Parkinson et des tremblements essentiels dans la population générale (Rodrigues *et al.*, 2019).

Dans le spectre des troubles du mouvement en pédiatrie, la dystonie représente le trouble du mouvement, le plus persistant, potentiellement le plus grave et le plus complexe (Cif et Coubes, 2017), mais aussi le plus difficile à traiter (Elkaim *et al.*, 2019). Elle impacte la vie au quotidien ainsi que la vie sociale en combinant un handicap moteur, la douleur et un isolement social (Krause *et al.*, 2020).

La dystonie chez l'enfant tente à se généraliser progressivement au cours du temps touchant différentes parties du corps ainsi que certaines capacités fonctionnelles (Cif et Coubes, 2017).

Il existe différents types de dystonie se caractérisant par leur origine à savoir :

- La dystonie héréditaire d'origine génétique avec ou sans lésion du système nerveux central;
- La dystonie acquise qui survient après un évènement connu;
- La dystonie idiopathique quand l'origine est inconnue (Malatt et Tagliati, 2022).

La dystonie est un trouble débilisant du mouvement qui a un impact sur les fonctions motrices et la qualité de vie des patients. Elle se caractérise par des contractions musculaires involontaires, provoquant des mouvements et des postures indésirables. Ces mouvements et ces postures sont répétitifs et parfois douloureux, et peuvent se manifester dans une partie spécifique du corps (c'est le cas de la dystonie focale) ou dans plusieurs régions du corps (dystonie généralisée). Les patients atteints de dystonie ont souvent des difficultés à effectuer des mouvements coordonnés (Rodrigues *et al.*, 2019 ; Muñoz *et al.*, 2020 ; Mandarano *et al.*, 2022). En raison de la persistance des mouvements anormaux, les patients peuvent développer des déformations musculo-squelettiques pouvant impacter de manière significative la marche, la posture debout ou encore la motricité fine (Muñoz *et al.*, 2020).

Une mauvaise prise en charge de la maladie peut avoir des effets significativement dommageables pour la vie de l'enfant, voire en menacer sa vie. Cela peut impacter l'enfant dans son quotidien : manger, déglutir, respirer ou encore communiquer. Une prise en charge non optimale peut aussi mener à des difformités musculaires et squelettiques ainsi que des fractures pouvant affecter les mouvements, la parole, la vision et provoquer de la douleur. Certains patients atteints de dystonie souffrent des troubles non moteurs incluant de l'anxiété, des troubles obsessionnels compulsifs ou de dépression (25 % des cas). C'est pourquoi il est important de mettre en place une stratégie de traitement dès l'apparition des premiers symptômes de la dystonie (surtout pour les dystonies sévères et réfractaires) (Muñoz *et al.*, 2020).

Moyens de traitement existants

Dystonie : Les médicaments et injections

L'approche pharmaceutique est l'approche la plus souvent privilégiée, mais elle reste peu efficace et présente un haut risque pour le patient de développer des effets secondaires (Elkaim *et al.*, 2019).

Dans les cas de dystonies pédiatriques, le traitement débute par le médicament présentant le meilleur rapport risque/bénéfice. Mais, certains médicaments identifiés comme ayant un effet sur la maladie sont aussi incriminés dans le déclenchement d'autres symptômes dystoniques sévères (Cif et Coubes, 2017).

Il existe différents traitements médicamenteux efficaces chez 20 à 40 % des patients souffrant de dystonie. Dans certains cas, pour atteindre un certain niveau d'efficacité, il faut augmenter la posologie des médicaments de façon importante occasionnant la survenue d'effets secondaires qui à terme, pousserait une grande majorité de patients (61 %) à arrêter le traitement (Muñoz *et al.*, 2020).

Les lignes directrices recommandent l'injection de toxine botulique comme première ligne de traitement pour la dystonie focale, mais elle ne présente pas de résultats probants et se heurte à une opinion défavorable de la population quant à son utilisation. Les traitements pharmacologiques dans les

cas de dystonie généralisée rencontrent quant à eux plus de défis et présentent de faibles résultats. Enfin, dans certains cas de dystonie, les traitements pharmacologiques et l'injection de toxine botulique semblent inefficaces (Rodrigues *et al.*, 2019; Malatt et Tagliati, 2022). Dans le cas de dystonies généralisées, les traitements médicamenteux ont peu d'effets sur la pathologie et l'injection de toxine botulique chez l'enfant ne peut être envisagée (Muñoz *et al.*, 2020).

Bien que la prise en charge pharmacologique ait été le pilier du traitement des enfants atteints de dystonie, l'efficacité médiocre et les taux élevés d'effets indésirables des médicaments ont contribué à accroître l'intérêt pour les approches neurochirurgicales (Elkaim *et al.*, 2019).

En ce qui concerne l'épilepsie, la forte proportion d'épilepsie pharmaco-résistante (30-35 %) a poussé le domaine de la santé à développer des procédures chirurgicales comme la résection chirurgicale ou les techniques de neurostimulation (Yan *et al.*, 2018; Hachem, Yan et Ibrahim, 2019)

Épilepsie : La résection cérébrale

La résection cérébrale consiste en l'ablation de la partie du cerveau responsable des crises épileptiques. Une évaluation préopératoire est nécessaire afin de localiser avec exactitude le foyer responsable de la pathologie et de s'assurer qu'aucune autre zone essentielle du cerveau ne soit affectée durant l'opération (Sickkids, 2010).

Les patients atteints d'EPR pouvant prétendre à la résection chirurgicale présentent un faible taux de morbidité et diminution du taux de mort subite, une absence totale ou partielle des crises ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. Cela reste le traitement de premier ordre pour ces patients (Wiebe *et al.*, 2001 ; Engel *et al.*, 2012 ; Salanova, 2018).

La résection chirurgicale est grandement efficace dans le traitement des épilepsies pharmaco-résistantes, mais tous ne sont pas candidats à la résection, car cela dépend de la possibilité de localiser la zone du cerveau responsable des crises (via un EEG/IRM) ou si le foyer de la crise est ciblé dans le cortex éloquent (Gooneratne *et al.*, 2016; Valentín *et al.*, 2017; Herrman *et al.*, 2018; Hachem, Yan et Ibrahim, 2019; Bercu *et al.*, 2020).

L'auteur précise que la résection cérébrale dans le cadre d'EPR diminue en efficacité avec l'âge, et, plus tôt la résection est envisagée, meilleures seront les chances pour le patient de ne plus avoir de crises (Gooneratne *et al.*, 2016). De plus, la résection ne permet pas d'en arriver à un stade de libération totale des crises chez certains patients (Park *et al.*, 2019).

Pour les patients atteints d'EPR, la résection microchirurgicale de structures éloquentes, tel l'hippocampe, présente aussi de bons résultats quant à la diminution du nombre de crises. Cependant, certains patients souffrant d'épilepsie réfractaire du lobe temporal ne sont pas de bons candidats à cette opération, car l'opération peut potentiellement altérer la mémoire et avoir des effets secondaires. Cette opération rencontre une certaine méfiance de la part des patients (Cukiert *et al.*, 2017).

Dans les cas où la résection n'a pas fonctionné ou que les patients ne sont pas éligibles, des outils de neurostimulation ont été développés afin de les traiter (stimulation du nerf vague (VNS), neuro stimulation réactive (RNS), stimulation cérébrale profonde (SCP), etc.) (Gooneratne *et al.*, 2016 ; Bercu *et al.*, 2020).

Épilepsie : Les Diètes

Selon une étude américaine, il existerait quatre thérapies diététiques à savoir :

- Le régime cétogène ;
- Le régime à base de triglycérides à chaîne moyenne ;
- Le régime Atkins modifié (pauvre en glucides) ;
- Le régime à faible indice glycémique.

Les auteurs de cette étude mentionnent une revue systématique comprenant sept études randomisées sur des enfants et adolescents atteints d'EPR et le taux d'absence de crise serait de 55 % pour une période de trois mois pour le régime cétogène et 10 % pour une durée de six mois pour le régime Atkins. Une étude randomisée a comparé une population d'enfants traités par des régimes cétogènes (n=51) ou Atkins (n=53). Après trois mois de thérapie diététique, il a été observé une absence de crise pour 33 % des enfants avec une diète cétogène et 25 % pour ceux ayant suivi une diète Atkins. L'utilisation de définitions et de méthodes d'analyse variées de l'absence de crises à court et à long terme dans les études de thérapie diététique est un défi pour l'interprétation des résultats du traitement. Certaines études considéraient l'absence de crises comme l'absence de crises dans les 28 jours suivant la visite de suivi, d'autres ne tenaient pas compte de l'effet de l'abandon des patients, et d'autres encore ne donnaient aucune définition de l'absence de crises. Ce manque de clarté dans la définition des résultats de la liberté de crise dans les études sur la thérapie diététique complique l'interprétation de celles-ci (Halford et Edwards, 2020).

Une revue de littérature axée sur la diète cétogène et l'épilepsie (Ułamek-Kozioł *et al.*, 2019) a permis de lister les effets secondaires de cette thérapie. Ce régime peut s'accompagner de différents effets secondaires comme une déshydratation ou une acidose, de léthargie (manque d'énergie), de somnolence, d'infections sévères, de sautes d'humeur, de vomissements, de nausées, de diarrhées ou de constipation ou encore d'atteintes gustatives. Ses effets indésirables sont les causes les plus fréquentes de l'abandon du traitement. D'autres raisons comme le manque d'efficacité ou le manque d'acceptation du régime mènent les patients à arrêter le traitement.

Une autre revue s'intéressant à l'efficacité et l'innocuité d'un régime cétogène chez les enfants et les adolescents atteints d'EPR (Wells *et al.*, 2020) présente les mêmes observations d'un point de vue gastro-intestinal, mais rapporte aussi d'autres effets secondaires potentiels comme des atteintes cardiovasculaires (augmentation des triglycérides et du cholestérol total) ou encore des atteintes rénales (présences de cristaux d'acide urique ou de calcium oxalate et de calculs rénaux).

La neurostimulation

Les techniques de neurostimulation ont été développées pour les patients atteints d'EPR, de dystonie pharmaco-résistante ou pour les patients non éligibles à la résection chirurgicale. Il s'agit d'appareils délivrant un courant électrique ou électromagnétique au cerveau afin de juguler les excitations aberrantes et ainsi diminuer le nombre de crises. Il s'agit d'une stimulation électrique d'une partie spécifique du cerveau impliquée dans la génération de ces crises (Hachem, Yan et Ibrahim, 2019).

La caractérisation précise de la zone du cerveau à traiter est primordiale dans un traitement par neurostimulation, car cela permettrait d'améliorer les résultats de l'intervention, d'offrir une meilleure justesse lors de la procédure chirurgicale ainsi qu'un meilleur placement des électrodes. Cette localisation permettrait aussi de minimiser la survenue d'effets indésirables comme le déplacement de l'électrode une fois placée (Lee *et al.*, 2020).

Le recours à la neurochirurgie pour l'implantation d'un neurostimulateur dans le cadre du traitement d'EPR est en constante augmentation passant de 0,85 chirurgie pour 1000 patients en 1997 à 1,44 chirurgie pour 1000 patients en 2009 (Bercu *et al.*, 2020).

La neurostimulation est donc un traitement alternatif proposé aux patients réfractaires au traitement médicamenteux ou dans le cas d'échec de la résection cérébrale ou des diètes. Il existerait trois types de neurostimulation à savoir : la stimulation cérébrale profonde (SCP), la stimulation du nerf vague (VNS) et la neurostimulation réactive (RNS) (Halford et Edwards, 2020).

➤ **Stimulation du nerf vague (VNS) pour l'épilepsie**

Le système de stimulation du nerf vague (VNS) est un neurostimulateur constituant l'un des traitements alternatifs pour les patients souffrant d'EPR. Il s'agit d'un appareil alimenté par des piles envoyant des impulsions électriques régulières à des parties spécifiques du cerveau afin de neutraliser les activités électriques cérébrales irrégulières à l'origine des crises. Il est placé par les neurochirurgiens lors d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale. Le stimulateur est implanté par voie sous-cutanée dans la partie supérieure de la poitrine où la stimulation électrique est envoyée par une électrode reliée au nerf vague, l'un des plus grands nerfs crâniens (Chan *et al.*, 2022). Cet appareil s'apparente à un stimulateur cardiaque qui va délivrer de façon régulière une impulsion électrique (Hachem, Yan et Ibrahim, 2019).

Cette technologie est un traitement prometteur pour les patients atteints d'EPR, mais dont les réponses sont variables d'un patient à un autre dépendamment de l'origine de l'épilepsie et de l'état de santé du patient. Il existe plusieurs études cliniques randomisées qui démontrent l'efficacité de la sécurité de ce traitement en pédiatrie (Jain et Arya, 2021). Ce système permet d'augmenter la signalisation neuronale au niveau du tronc cérébral qui entraîne l'augmentation de la signalisation noradrénergique (augmentation de neurotransmetteur) au niveau de l'amygdale, de l'hippocampe et du cortex frontal permettant une meilleure réponse au traitement. Il existe peu de données concernant son utilisation en pédiatrie. Par contre, il y a de plus en plus de preuves quant à sa sécurité et son efficacité chez l'enfant (Hachem, Yan et Ibrahim, 2019).

➤ **Neurostimulation réactive (RNS) pour l'épilepsie**

Le système de neurostimulation réactive (RNS) se compose d'un neurostimulateur crânien relié à une ou deux dérivations profondes et/ou corticales. Chacune de ces dérivations contient quatre électrodes de contact placées chirurgicalement au niveau des foyers de crise. Ce système analyse continuellement le flux cérébral et ne délivre une stimulation que lorsqu'il détecte un flux épileptique. L'une des caractéristiques du système RNS est l'enregistrement de l'ensemble des flux cérébraux. Ces flux peuvent être exportés jusqu'à un serveur pour y être stockés et analysés. La réponse du système à un flux épileptique peut être paramétrée et adaptée à chaque patient (Skarpaas, Jarosiewicz et Morrell, 2019).

Le système RNS est un système fournissant une stimulation cérébrale en circuit clos, il est composé d'un neurostimulateur qui enregistre en continu l'électrocorticogramme. Il est relié à une ou deux électrodes (des électrodes de profondeur ou de surface). Lorsqu'une anomalie est détectée, le neurostimulateur génère un bref stimulus électrique aux électrodes en place au site de crise (Sun et Morrell, 2014). Une étude clinique randomisée avec neuf ans de suivi a bien démontré une efficacité chez 70 % des patients (Nair *et al.*, 2020).

➤ **Stimulation cérébrale profonde (SCP) pour l'épilepsie ou la dystonie**

La SCP est un traitement symptomatique qui améliore un large éventail de symptômes : les spasmes musculaires, les mouvements involontaires modérés à très gênants, les postures anormales et

les douleurs associées, la détresse respiratoire ou la difficulté à la déglutition, ainsi que d'autres troubles du mouvement (Cif et Coubes, 2017).

Cette technologie émerge dans les années 1960 pour traiter différentes conditions neurologiques et psychiatriques. À l'origine, la SCP était utilisée pour le traitement de la dystonie, mais le spectre de son utilisation a été élargi à des pathologies comme l'épilepsie ou encore les troubles obsessionnels compulsifs. Dans le cadre de la dystonie, en cas d'échec de l'approche thérapeutique médicamenteuse, la SCP est considérée comme la meilleure option pour gérer les symptômes et réduire la morbidité. Elle doit être envisagée aux dépens de la résection chirurgicale, car la SCP est réversible et s'accompagne de moins de complications (Doruk Camsari, Kirkovski et Croarkin, 2018).

Il s'agit d'un traitement alternatif pour les patients souffrant de troubles neurologiques moteurs réfractaires aux traitements médicamenteux. Les neurostimulateurs, alimentés par des piles, envoient des impulsions électriques régulières à des parties spécifiques du cerveau afin de neutraliser les activités électriques cérébrales irrégulières à l'origine des symptômes de la pathologie (Chan *et al.*, 2022).

Cette stimulation réduit ainsi la fréquence et la sévérité des crises dans les cas de traitement d'EPR (Hachem, Yan et Ibrahim, 2019).

Concernant le traitement de la dystonie, cette technologie s'apparente à un stimulateur cardiaque (*pacemaker*) où une électrode est reliée à un générateur d'impulsion électrique. Les régions d'implémentation de l'électrode sont généralement au niveau du *globus pallidus* interne (GPI) ou du noyau subthalamique (STN) (Muñoz *et al.*, 2020).

Les électrodes et le neurostimulateur sont placés par des neurochirurgiens lors d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale (Chan *et al.*, 2022). Après l'implantation des électrodes de SCP, la stimulation peut être ajustée pour optimiser les effets thérapeutiques. Le mécanisme de fonctionnement de la SCP est similaire à une ablation chirurgicale, car les impulsions à haute fréquence de la SCP ont un effet inhibiteur similaire (Hachem, Yan et Ibrahim, 2019).

L'utilisation de la SCP est en augmentation chez l'adulte, mais reste encore assez marginale chez l'enfant (Cif et Coubes, 2017). Elle pourrait pourtant être efficace pour les patients pédiatriques dont le traitement médicamenteux a une faible incidence (faible efficacité et effets secondaires importants) sur la pathologie (dystonie) (Frizon et Francisco, 2020). Il existe peu de données concernant l'utilisation de cette technologie chez l'enfant. Le choix du recours à la SCP fait suite à la détérioration de la qualité de vie de l'enfant ainsi que l'absence de résultats suite à un traitement médicamenteux. Alors que la SCP ne traite que les symptômes des troubles neurologiques moteurs, il existe très peu d'informations et de données concernant son impact sur la variété de symptômes que peut présenter un enfant atteint de dystonie, sur la topographie de distributions de ces symptômes, sur son effet sur le langage, sur la déglutition, sur la sévérité des symptômes et sur la douleur (Cif et Coubes, 2017). De plus, avec la croissance et le développement continu du cerveau avec l'âge, il existe peu d'informations sur le fait de savoir si la migration des électrodes ou des connexions peut se produire et compromettre l'effet du traitement ou entraîner des complications (Hachem, Yan et Ibrahim, 2019). Enfin, plusieurs études montrent que plus tôt la SCP est utilisée chez l'enfant ou l'adulte, à savoir dès l'apparition des symptômes, meilleurs seront les résultats (Muñoz *et al.*, 2020).

Concernant l'utilisation de la SCP dans le traitement des symptômes de la dystonie, il n'existe pas de recommandations ni de lignes directrices fondées sur des données probantes disponibles pour l'initiation et l'ajustement du traitement chez l'enfant et les paramètres sont similaires à ceux utilisés chez l'adulte. La SCP utilisée pour le traitement de la dystonie pédiatrique et des troubles du mouvement associé est confrontée à des défis constants liés à l'interférence avec le développement du cerveau (aux

différents stades du développement moteur) à la progression potentielle des troubles au fil du temps (fréquente dans les troubles du mouvement en pédiatrie), et la nécessité de fournir une thérapie durable. Les réponses à la SCP sont variables et la fréquence des symptômes ciblés par la SCP est fluctuante et progressive (Cif et Coubes, 2017).

La SCP est une thérapie efficace dans le traitement de la dystonie pédiatrique et la réponse des patients à cette thérapie varie notamment en fonction de l'étiologie et du phénotype de la pathologie, mais aussi de la physiologie sous-jacente. Le traitement de la dystonie chez les enfants par SCP nécessite une équipe multidisciplinaire pour :

- Sélectionner les candidats;
- Identifier les symptômes;
- Réaliser la procédure chirurgicale;
- Faire face aux complications liées à la thérapie et aux dispositifs;
- Optimiser l'administration de la SCP;
- Soutenir les patients et les familles au cours de l'évolution de leur vie.

Le traitement précoce de la dystonie dès l'apparition des premiers symptômes avec des doses plus faibles dans les populations pédiatriques semble avoir un meilleur impact à long terme. En considérant le coût des approches thérapeutiques complémentaires pour le traitement de la dystonie infantile, la SCP peut représenter une approche thérapeutique raisonnable lorsque les candidats sont bien sélectionnés et les exigences liées aux critères de sélection respectées (Cif et Coubes, 2017).

Les effets secondaires notables sont liés au système de stimulation (infection, changement de batterie) avec peu d'incidence sur la zone cérébrale à stimuler (Malatt et Tagliati, 2022) ou à la douleur au niveau du site d'implantation du neurostimulateur (Parisi *et al.*, 2021).

Une étude américaine rapporte que les complications liées au système de neurostimulation représentent 18,4 % des cas et se traduisent généralement par un déplacement de l'électrode, ou un bris de l'électrode ou de la connexion avec le stimulateur, ou une défaillance de l'électrode ou de la connexion (Muñoz *et al.*, 2020).

Scaratti et collaborateurs (2020) citent une étude de 2017 portant sur 129 patients atteints de dystonie traités par SCP et rapportent les principales complications liées à l'implantation de la SCP à savoir :

- Des infections au niveau du site chirurgical (10 %) ou de l'érosion du système (2,3 %);
- Des problèmes liés aux connexions et aux extensions des électrodes (18,4 %);
- Des problèmes liés au rechargement des batteries (14 %);
- Un retour au statut dystonique dû à une défaillance du système (4,6 %).

Pareillement, une étude portant sur l'impact de la SCP dans le traitement de la dystonie chez une population pédiatrique montre que les complications les plus souvent citées sont des infections au niveau du site d'implantation et des défaillances techniques de l'appareil de stimulation (Elkaim *et al.*, 2019).

Impact de la neurostimulation sur l'épilepsie et la dystonie

Impact sur l'épilepsie

- **Impact de la VNS**

Une revue de littérature américaine portant sur l'absence de crises comme résultat dans les essais cliniques de traitement de l'épilepsie cite plusieurs études montrant l'impact de la VNS dans le traitement de patients atteints d'EPR, notamment :

- Une étude présente un taux d'absence de crise de 8,2 % après une période de 24 à 48 mois après la pose du système VNS. Il est à noter que 87 % des patients de l'étude recevaient au moins deux médicaments au moment de l'implantation du système;
- Une autre étude portant sur 90 patients ayant été traités par VNS montre que 20 % des patients ont obtenu une absence de crise (définie à l'aide d'un résultat de classe 1 de l'échelle de mesure Engel), à savoir l'absence de crise ou de rares crises focales conscientes au moment de l'enquête. La durée médiane de traitement par VNS est de sept ans et 92 % des patients de l'étude continuent d'être traités avec ce système. Par contre, l'auteur a observé une augmentation du recours aux médicaments anti-crise durant l'étude et donc les résultats obtenus sont imprécis à savoir si ces résultats sont dus à la pose du système, aux médicaments ou de l'action conjointe des deux traitements ;
- Une étude pédiatrique menée sur 56 enfants avance que 19,6 % des patients (11/56) ont atteint le stade d'absence de crises (avec un suivi assuré sur cinq années) et sur ces onze (11) patients, quatre (4) ont atteint ce stade deux (2) à trois (3) ans après l'implantation du système VNS.

Enfin, l'Académie américaine de neurologie présente un taux de 7 % d'absence de crise avec VNS chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire focale ou généralisée (Halford et Edwards, 2020).

Une étude sud-coréenne présente les résultats de l'impact du traitement par VNS sur la survenue de crises épileptiques et leur fréquence pour sept patients atteints d'EPR. Cette étude montre une aggravation des crises pour trois patients, pour deux patients aucun changement n'a été constaté alors qu'une légère amélioration a été observée pour deux patients (Park *et al.*, 2019).

- **Impact de la RNS**

Une étude américaine portant sur six enfants (âgés de 8 à 16 ans) souffrant d'EPR et traités par RNS montre que le dispositif permet de réduire de 50 à 70 % la fréquence des crises (valeur médiane), de réduire ou ajuster la dose journalière de médicaments antiépileptiques, d'améliorer la durée des crises épileptiques ainsi que le temps de récupération après une crise. Cette étude a permis de montrer des améliorations cliniques et un meilleur contrôle des fréquences des crises durant 11 à 39 mois de traitements par RNS pour cinq des six patients.

Au cours de cette même étude, un patient s'est vu retirer le système dû à une infection et, durant toute la durée où le système fut implanté, le patient a vu la fréquence de ses crises diminuée ainsi qu'une amélioration de sa qualité de vie. Après le retrait du système, le patient est revenu à l'état préimplantation en termes de fréquence et de sévérité de ses crises.

L'auteur et ses collaborateurs avancent que pour les patients traités par chirurgie, 86 % des enfants et 43 % des adultes ne sont plus médicamentés pendant une période de dix ans suivant l'implantation du système RNS. De plus, ils soulignent qu'une utilisation précoce des outils de neurostimulation permettrait, au-delà du contrôle et de la réduction de la fréquence des crises, un meilleur développement cognitif et fonctionnel ainsi qu'une plus grande amélioration de la qualité de vie (Bercu *et al.*, 2020).

Dans leur revue de la littérature portant sur l'absence de crises comme résultat des essais cliniques de traitement de l'EPR, Halford et Edwards (Halford et Edwards, 2020) présentent une étude pivot où l'implantation du système RNS permettrait d'atteindre un taux d'absence de crise pour 9 % des

patients de l'étude sur une période de trois mois. Les résultats à plus long terme de l'étude ont montré que :

- 36,7 % des 256 patients ont eu au moins une période d'absence de crise pendant trois mois ou plus;
- 23,0 % ont eu au moins une période d'absence de crises de six mois ou plus;
- Et 12,9 % ont eu au moins une période d'absence de crise d'un an ou plus.

Aucun patient n'a été complètement libéré des crises épileptiques et, durant la période de suivi, la prescription des médicaments antiépileptiques a souvent été ajustée.

Les auteurs de cette revue tiennent à souligner que, malgré des taux d'absence de crises rapportés relativement élevés dans certaines des études analysées, des réserves importantes s'imposent puisque de nombreuses études ne rapportent que des résultats à court terme d'absence de crises et que les résultats à plus long terme sont mesurés dans le contexte d'ajustements des traitements en cours. De plus, de nombreuses études ne discutent pas de la manière de définir ou d'analyser l'absence de crises, avec des différences importantes entre les deux groupes (Halford et Edwards, 2020).

Enfin, une étude californienne portant sur l'impact du traitement par RNS sur des patients épileptiques montre que le système RNS peut diminuer le nombre de crises de 75 % (valeur médiane), neuf ans après l'implantation du système. Ce système serait aussi efficace et sécuritaire pour réduire la fréquence des crises d'épilepsie, et ce de façon significative : un mois après l'implantation, une réduction des crises de 25 % est observée. Cette réduction s'accroît au fil du temps pour atteindre 75 % après neuf années avec l'appareil. Enfin, cette technologie aurait un impact significatif sur la qualité de vie spécifiquement dans les domaines touchés par les crises et les fonctions cognitives (Skarpaas, Jarosiewicz et Morrell, 2019).

- **Impact de la SCP**

Une revue rétrospective d'une série de cas de traitement d'EPR chez l'enfant et l'adulte par SCP réalisée en 2021 montre que, sur le groupe observé par l'étude (seize enfants et adultes), il était dénombré en moyenne 328 crises par mois (71 à 563 crises/mois) avant l'implantation du système de SCP. Après l'implantation du système de SCP, les crises ont diminué de 58 % (pour dix patients, cette diminution est supérieure à 50 %).

Concernant la sévérité des crises, il a été observé une diminution de 62 % de leur sévérité améliorant ainsi leur qualité de vie et leur qualité de sommeil (Alcala-Zermeno *et al.*, 2021).

Ali et Houck évoquent dans leur article une étude menée sur cinq patients atteints d'EPR et traités par SCP montrant que la fréquence des crises avait diminué de 54 % après un suivi sur 15 mois, dont deux patients avec une diminution de la fréquence des crises de plus de 75 % (Ali et Houck, 2021).

Une étude brésilienne, incluant 16 patients (répartis en deux groupes : un groupe contrôle et un groupe actif) et traités pour des EPR du lobe temporal, montre que 90 % des patients de l'étude ont répondu positivement à l'implantation de la SCP (réduction de 50 % ou plus de leur crise). Au cours de cette même étude, un patient ne présentait plus de crises suite à l'implantation de la SCP et tous les patients ont montré une amélioration de leur capacité d'attention. De plus, l'auteur souligne que l'amélioration de la capacité d'attention des patients est liée à la diminution de leur nombre de crises.

Enfin, après l'installation du système de neurostimulation et un suivi de leur condition sur une année, une diminution du nombre de crises a été observée et aucune aggravation de crises n'a été notée au cours de l'étude (Cukiert *et al.*, 2020).

Une étude anglaise (Gooneratne *et al.*, 2016) comparant les différentes technologies utilisées dans le traitement des patients atteints d'EPR avance que toutes les technologies de neurostimulation sont efficaces sur le long terme avec un meilleur contrôle des crises au fil du temps. Mais les auteurs voient un avantage du traitement par SCP et par VNS par rapport aux autres technologies existantes. De cette étude, il en ressort les constats suivants :

- Le traitement par SCP offrirait un meilleur taux de libération des crises que la VNS;
- Le traitement par SCP présenterait un plus faible taux de patients pour lesquels les crises se sont empirées;
- Les technologies de neurostimulation améliorent la qualité de vie des patients;
- Le traitement par SCP aurait un impact statistiquement significatif sur la dépression, l'anxiété et l'humeur des patients (Gooneratne *et al.*, 2016).

Une autre étude (essai pivot) citée par Halford et Edwards (Halford et Edwards, 2020) montrerait un taux de 13 % (14/110) de personnes ayant atteint le stade d'absence de crise pour une période de six mois pour des patients traités par SCP sur une période moyenne de trois ans. Huit patients ont vu cette période s'étendre sur un an, deux patients sur deux ans et enfin un patient sur plus de quatre ans.

Au cours de cet article, les auteurs avancent que, pour les patients souffrant d'épilepsie réfractaire, la qualité de vie est plus associée à la réduction des effets indésirables de la médication et des symptômes de dépression et qu'elle n'était pas influencée par la réduction de la fréquence des crises.

Une étude internationale portant sur le traitement d'EPR par SCP en concomitance avec un traitement par VNS montre que, avant l'implantation de la SCP, aucun des patients n'avait atteint une diminution de la fréquence de leur crise de plus de 50 %. Après implantation de la SCP, l'ensemble des patients a obtenu une diminution médiane de la fréquence des crises de 55 % (Parisi *et al.*, 2021).

Une étude sud-coréenne (Park *et al.*, 2019) explore aussi l'impact de la SCP des patients atteints d'EPR pour qui le traitement par VNS a échoué. La fréquence des crises avant l'implantation du système SCP était de 31 par mois pour passer à 15 par mois après l'implantation du système SCP.

Au cours de cette même étude, la fréquence des crises a été évaluée sur une période comprise entre 12 et 18 mois après la chirurgie d'implantation de la SCP et sur les sept patients intégrés à l'étude :

- Cinq (71,3 %) ont vu une réduction de plus de 50 % du nombre de leur crise;
- Un patient a atteint un état sans crise après le traitement par SCP;
- Et un patient a vu une amélioration dans la force et la durée des crises améliorant par le fait même la qualité de vie du patient.

Il est à noter que durant la période de suivi, la posologie des médicaments antiépileptiques n'a pas été modifiée.

Enfin, une étude américaine portant sur l'utilisation de la SCP sur l'EPR montre l'impact de l'intervention à court, moyen et long terme sur la fréquence et la sévérité des crises pour les patients EPR (Salanova, 2018).

Impact sur la dystonie

Une méta-analyse (Elkaim *et al.*, 2019) a été réalisée avec des données individuelles issues de patients pédiatriques ayant été traités pour une dystonie par un système de SCP. Celle-ci montre l'efficacité de la SCP dans le traitement des symptômes de la dystonie dans une population pédiatrique

souffrant de dystonie héréditaire ou idiopathique. Cette méta-analyse comprend 72 articles sélectionnés pour un total de 321 enfants dont 86,3 % d'entre eux (277) ont vu une amélioration de leurs symptômes suite à l'implantation du système de SCP.

Dans leur article paru au journal multidisciplinaire *Developmental Medicine and Child Neurology* (Frizon et Francisco, 2020), les auteurs avancent que la plupart des publications à propos de l'efficacité de la SCP ne focalisent que sur l'amélioration des symptômes moteurs et qu'elles devraient considérer la douleur, le bien-être neuropsychologique et la qualité de vie.

De plus, ils ajoutent que l'utilisation de la SCP chez l'enfant atteint de dystonie est rare, mais qu'elle pourrait être efficace pour ceux dont le traitement médicamenteux a une faible incidence sur la pathologie (faible efficacité du traitement et effets secondaires importants).

Dans leur étude portant sur l'utilisation du système SCP dans le traitement de la dystonie dans une population pédiatrique, Larsh et collaborateurs (2021) présentent les critères justifiant le recours à une intervention chirurgicale à savoir :

- L'établissement d'un diagnostic non équivoque de la dystonie;
- L'échec du traitement médicamenteux;
- Un handicap suffisant pour le patient ou les soignants.

Les auteurs ajoutent que le traitement de la dystonie par SCP du *globus pallidus* interne (GPI) apparaît comme le traitement le plus efficace dans le cas des dystonies isolées, indépendamment de l'étiologie sous-jacente. De plus, il a été observé au cours de cette même étude des améliorations plus importantes chez les patients atteints de dystonie primaire lorsque comparés à ceux souffrant de dystonie acquise.

Une étude nord-américaine (Yan *et al.*, 2021), souligne que le traitement par SCP dans les cas de dystonies acquises sans atteinte du système nerveux central améliorerait significativement les fonctions motrices du patient. À l'inverse, dans les cas de dystonies acquises avec une atteinte du système nerveux central, ces améliorations étaient moins importantes et variables d'un individu à l'autre.

Cette dernière constatation est aussi partagée par l'étude menée par Listik *et al.* (Listik *et al.*, 2021) s'intéressant aux améliorations des symptômes non moteurs et de la qualité de vie de patients souffrant de dystonie réfractaire et traités par SCP. Les auteurs précisent que les dystonies héréditaires ou idiopathiques sont généralement réfractaires aux traitements médicamenteux et qu'elles répondaient mieux aux traitements par SCP (GPI ou STN) que ne pourraient le faire les dystonies acquises.

Une étude nord-américaine portant sur les effets à long terme du traitement par SCP chez des patients pédiatriques atteints de dystonie (Malatt et Tagliati, 2022) avance que la SCP devrait être proposée aux patients atteints de dystonie primaire et secondaire, et ce de façon précoce afin de maximiser les améliorations et les bénéfices et de réduire les risques de déformations musculo-squelettiques. Ce traitement serait aux yeux des auteurs le seul à être efficace et sécuritaire pour la gestion des symptômes de la dystonie. Les bénéfices majeurs de cette technologie évoqués au cours de cette étude sont :

- Une intervention réversible c'est-à-dire qu'en cas d'échec le système peut être retiré;
- Une implantation du système de façon bilatérale;
- Un faible impact négatif sur les fonctions cognitives et motrices.

Enfin, une durée plus courte des symptômes, un jeune âge, et des conditions génétiques spécifiques (TOR1A-DYT1 *sic.*) sont considérés par les auteurs comme des prédicteurs d'un meilleur résultat de l'utilisation de la SCP. D'autres prédicteurs de bons résultats sont aussi évoqués au sein de cet article comme la précision dans la localisation du site de stimulation et la connaissance du neurochirurgien dans la programmation des différents paramètres du système de SCP.

Enfin, une étude italienne s'intéressant à la perception de la maladie et du soi chez une population pédiatrique souffrant de dystonie et traitée par SCP (Scaratti *et al.*, 2020) rapporte que les patients ont eu des difficultés à accepter et à vivre avec le stimulateur (visibilité, le fait de se sentir non humain, etc.), mais, qu'avec le temps, le système fait partie intégrante de leur personnalité. Cette étude évoque aussi les craintes des patients quant au fonctionnement du système et l'une des principales craintes est liée au système et à ses possibles défaillances : interruptions (batteries) ou dysfonctionnements qui pourraient engendrer le retour des symptômes de la pathologie.

Impact de la neurostimulation sur les fonctions motrices et la qualité de vie des patients et de leur famille

Impact sur l'épilepsie

L'étude rétrospective menée par Bercu et collaborateurs (2020) montre que l'ensemble des patients (six) rapportent une amélioration significative de leur qualité de vie : retour à l'école, amélioration de leur vigilance, de leur capacité d'attention, de leur humeur, de leur hygiène du sommeil, amélioration générale du comportement, de leur capacité à accomplir des tâches, amélioration de la mémoire. De plus, les parents de ces enfants ont exprimé leur satisfaction quant aux résultats du traitement par neurostimulation (RNS).

Cette intervention permet entre autres de réduire la morbidité chez les enfants épileptiques améliorant ainsi la qualité de vie des enfants et de leur famille et impactant positivement le service de santé publique (diminution des coûts de prise en charge).

Une revue nord-américaine (Halford et Edwards, 2020) avance que l'absence de crises demeure une condition essentielle pour la qualité de vie des patients souffrant d'EPR et qu'elle est nécessaire pour des résultats cliniques et psychologiques optimaux. De plus, les auteurs ajoutent qu'au moins une crise vécue sur les cinq années de suivi de traitement pourrait impacter l'humeur, la qualité de vie, l'éducation, la vie professionnelle et laisser des stigmates à long terme pour le patient.

La qualité de vie des patients a été mesurée en pré et postimplantation du système de SCP grâce au QoLIE-31 dans l'étude menée par Park et collaborateurs (2019). Cet outil mesure la qualité de vie, le bien-être émotionnel et les limitations dues à divers facteurs du patient. Les auteurs présentent, pour cinq des sept patients inclus dans l'étude, qu'une amélioration du score du QoLIE-31 a été observée entre les phases de préimplantation (39,0) et la phase de suivi post-implantation du système de SCP (43,4).

Une autre étude nord-américaine, se focalisant sur l'impact de l'utilisation du traitement par SCP sur l'humeur et la mémoire chez des patients souffrant d'EPR (Tröster *et al.*, 2017), avance qu'il n'y a pas de dégradations significatives de la dépression ou de déclin cognitifs observés quant à l'utilisation de cette technologie pour cette catégorie de patients.

Impact sur la dystonie

Concernant la dystonie (primaire et secondaire), les études ayant mesuré l'impact de l'utilisation de la SCP rapportent que les fonctions cognitives restent stables voire s'améliorent après l'implantation du système. De plus, les patients traités par SCP montrent des changements au niveau de la posologie et du dosage de leurs traitements médicamenteux, une atténuation des symptômes moteurs ainsi qu'un impact sur leur capacité d'apprentissage (Cernera, Okun et Gunduz, 2019).

Une étude néerlandaise, incluant une population mixte d'enfants (cinq) et d'adultes (dix) (8-65 ans/âge; médian 32 ans), s'est intéressée à l'efficacité de la SCP sur les symptômes de la dystonie (Eggink *et al.*, 2020). Pour chaque patient, la sévérité de la dystonie a été mesurée à l'aide de l'outil *Burke-Fahn-Mardsen Dystonia Rating Scale* (BFMDRS) en pré et postimplantation du système de SCP. Les résultats obtenus sont variables entre les patients, mais montrent des améliorations significatives des activités journalières et de la satisfaction des patients après l'implantation du système de SCP. Une amélioration de 30 % (valeur médiane) du BFMDRS a été observée entre la période de préimplantation (score de 46,8) et postimplantation (score de 35,4).

De plus, au cours de cette même étude, la mesure canadienne de rendement opérationnel (*COPM*) a été utilisée pour mesurer l'impact de la SCP sur le traitement de la dystonie. Cet outil a permis d'établir les problèmes fonctionnels qu'apporte la dystonie au quotidien ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des patients. 45 points ont été utilisés pour mesurer l'amélioration de la qualité de vie des patients et abordant différentes catégories comme : le confort à être assis ou alité, la communication (capacité à utiliser un outil de communication comme le téléphone, les activités sociales et de loisir comme le sport et la mobilité comme la marche, le vélo ou les transports en commun). L'utilisation du *COPM* a permis de recueillir les résultats suivants :

- 73 % ont vu une amélioration de deux ou trois points du *COPM*;
- 47 % pour qui tous les points ont été améliorés;
- 27 % avec seulement deux points du *COPM*;
- 13 % avec seulement un seul point du *COPM*;
- Et 13 % n'ont connu aucune amélioration.

Enfin, les auteurs soulignent que l'objectif principal de la SCP est d'améliorer la qualité de vie telle qu'elle est perçue par le patient plus que par le clinicien, et que l'effet d'une option neurochirurgicale comme la SCP devrait être mesuré en conséquence.

La méta-analyse (72 articles sélectionnés) conduite par Elkaim et ses collaborateurs (2019), portant sur l'impact de l'utilisation de la SCP chez des patients pédiatriques atteints de dystonie (321 patients), montre des améliorations significatives du *BFMDRS* après l'implantation du système de neurostimulation rejoignant les observations faites au niveau des adultes et de la pédiatrie.

Sur la population de patients inclus dans l'étude, 277 enfants (86,3 %) ont vu leur maladie s'améliorer, 66,1 % ont vu une amélioration de leurs fonctions motrices mesurée grâce au *BFMDRS-Motor*.

Selon cette même étude, les catégories de patients répondant le mieux au traitement par SCP sont :

- Les patients atteints de dystonie héréditaire sans dégénérescence du système nerveux central (amélioration de 76,5 % (valeur médiane) du *BFMDRS*);
- Et les patients atteints de dystonie idiopathique (50 % (valeur médiane) du *BFMDRS*).

En revanche, chez les patients atteints de paralysie cérébrale (la plus fréquente cause de dystonie chez l'enfant), l'impact de la SCP est faible avec une amélioration de 11,1 % (valeur médiane) du BFMDRS. Une des raisons potentielles soulevées par la littérature est l'incidence accrue des lésions cérébrales structurelles.

Au sein de leur étude, Frizon et Francisco (Frizon et Francisco, 2020) précisent que l'utilisation de la SCP dans le traitement des dystonies héréditaires (DYT1-DYT6), myocloniques et idiopathiques offrait de meilleurs résultats comparativement aux dystonies héréditaires avec lésions cérébrales ou secondaires. Cet article remet en cause l'utilisation de l'outil BFMDRS dans l'évaluation de la gestion de la douleur en parallèle avec les symptômes moteurs, car si l'on se fie à la BFMDRS, l'amélioration de la douleur serait minime (4,9 % selon l'étude citée) alors que si elle avait été mesurée numériquement cette amélioration aurait été plus importante (66 %).

Au cours d'une étude menée conjointement entre le Canada et le Royaume-Uni (Gimeno *et al.*, 2021), les auteurs ont utilisé différents outils pour mesurer l'impact de l'utilisation de la SCP sur la qualité de vie des enfants atteints de dystonie :

- Le *COPM* est utilisé pour évaluer l'impact de la SCP sur les résultats des patients dans les domaines de l'autonomie, de la productivité et des loisirs. Cette étude a permis d'observer une amélioration dans l'atteinte des objectifs et de la satisfaction des patients;
- L'*Assessment of Motor and Process Skills* a aussi été utilisé afin de mesurer la qualité de l'exécution des tâches liées aux activités de la vie quotidienne dans un environnement naturel. Cette étude montre au moment du suivi une amélioration du score moteur, mais aucune évolution ou amélioration en ce qui concerne le score de compétences de processus;
- Les données collectées de l'évaluation objective en aveugle utilisant l'échelle d'évaluation de la qualité de la performance (*Performance Quality Rating scale*) individualisée ont indiqué un changement significatif pour les objectifs entraînés et non entraînés. Cet indicateur permet d'évaluer la qualité de la performance des activités choisies par le patient et ayant une signification personnelle;
- L'outil de mesure *BFMDRS* a été utilisé afin d'évaluer les améliorations de la déficience motrice, mais celui-ci n'a montré aucune évolution de la fonction motrice chez les patients inclus dans l'étude;
- Enfin, l'auteur rapporte une amélioration de l'auto-efficacité (capacité à réaliser une tâche, un apprentissage, faire face à un défi ou un changement) et de la qualité de vie pour les patients inclus dans l'étude, et cela sur trois mois de suivi post-implantation du système de SCP.

Les auteurs d'une étude nord-américaine, s'intéressant aux effets à long terme de l'utilisation de la SCP chez des patients atteints de dystonie (Hogg *et al.*, 2018), ont contacté 44 patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude (patients dystoniques traités par SCP sur une période de plus de cinq années) afin de recueillir leur expérience de vie avant et après l'implantation du système de neurostimulation. Pour cela, différentes enquêtes et outils de mesures ont été utilisés afin de mesurer l'impact de la SCP sur la pathologie :

- Une enquête de santé, *SF-36*, qui incorpore un ensemble de mesures de la qualité de vie générique, montre une augmentation du score obtenu entre la préimplantation (score de 43,7) de la SCP et le temps présent (score de 69,5) sachant qu'un score élevé (proche de 100) reflète une perception d'une bonne santé, une absence de déficit fonctionnel et de douleur (El Osta *et*

al., 2019) D'autres échelles de mesure, faisant partie intégrante du SF-36, ont été utilisées comme :

- Le score de santé physique qui montre une amélioration de 69 % (42,1 % préimplantations de la SCP à 71,1 % au moment de l'étude);
- Le score de santé mentale qui montre une amélioration de 42 % (48,6 % préimplantation de la SCP à 69,0 % au moment de l'étude);
- Une enquête portant sur les symptômes de la maladie de Parkinson a été envoyée aux patients afin d'évaluer la proportion de la SCP à induire des symptômes liés à cette pathologie (score de 13,8 +/- 14,7 points). Les résultats montrent que la détérioration de l'équilibre et l'hypophonie sont les symptômes plus fréquemment rapportés par les patients;
- L'outil *Telephone Montreal Cognitive Assessment* (T-MoCa) qui est un dépistage téléphonique pour les troubles cognitifs montre un score de 20,1 +/- 1,6 points (pour un maximum de 22), trois patients étaient dans la zone de déficience cognitive (inférieur à un score de 18) ;
- La mesure de la cognition au quotidien (Ecog) permet de mesurer la capacité des individus à résoudre des problèmes cognitifs complexes du monde réel ou de la vie quotidienne. Le score varie entre un (aucun changement à réaliser une tâche) et quatre (le patient accomplit ses tâches bien plus mal qu'il y a dix ans). La présente étude montre un score moyen de 1,25 +/- 0,35 point, dont trois patients avec un score supérieur à 1,81 (zone de déficience cognitive).

Selon les auteurs, l'étude menée a permis de démontrer que l'utilisation de la SCP dans le traitement de la dystonie apporte un bénéfice substantiel dans tous les domaines de la fonction et de la qualité de vie se maintenant ainsi plusieurs années après l'implantation.

Une étude internationale multicentrique, portant sur la qualité de vie de patients souffrant de paralysie cérébrale dystonique et traités par SCP (Koy *et al.*, 2022), montre une amélioration de la qualité de vie sans qu'elle soit significative en terme statistique. Par contre, elle montre une amélioration notable de la santé physique et mentale des patients ainsi que de leur performance individuelle qui ont une incidence sur la qualité de vie des patients et des prestataires de soins.

Pour évaluer l'impact du traitement, les auteurs ont utilisé différents outils de mesure comme le *Caregiver Priorities & Child Health Index of Life with Disabilities* (CPCHILD), une mesure validée de la qualité de vie liée à la santé des enfants atteints de handicaps sévères. Ces outils ont permis de mesurer le point de vue des soignants sur l'état de santé, le confort, le bien-être, les capacités fonctionnelles et la facilité à s'occuper d'enfants non ambulatoires. Une augmentation (non significative) de 4,2 +/- 10,2 points fut observée par rapport à la période de préimplantation. D'autres outils ont aussi été utilisés au cours de l'étude à savoir le *COPM* (augmentation de 1,1 +/- 1,5 point) et le *SF-36* (augmentation de 5,1 +/- 6,2 points).

Une étude allemande incluant 36 patients atteints d'une dystonie généralisée isolée (n = 14) ou cervicale/segmentaire (n = 22) tente d'évaluer les effets à long terme d'un traitement par SCP (GPi) (Krause *et al.*, 2020). Pour 19 de ces trente-six 36 patients, l'évaluation des symptômes liés à la dystonie et au handicap a été réalisée à l'aide de l'échelle *BFMDRS* au départ, à court (3 à 36 mois de suivi) et au long terme (93e et le 197e mois). Quant à la qualité de vie et à l'humeur, les outils de mesure *SF-36* et *Beck Depression Index* (BDI) ont été utilisés.

Les résultats obtenus par cette étude sont les suivants :

- Une amélioration du score moteur (*BFMDRS*) à court (63,8 %) et à long terme (67,9 %);
- Une diminution stable et significative du handicap au court (54,2 %) et au long terme (53,8 %);

- Une amélioration significative des scores liés à la qualité de vie (*SF-36*) (23 %) et à l'humeur (*BDI*) (40 %) à long terme;
- Une amélioration significative dans tous les domaines du *SF-36* : fonction physique, douleur du corps et santé générale;
- Quelques effets secondaires dus à la stimulation sont à noter : difficultés de déglutition, dysarthrie et bradykinésie;
- Neuf patients sur les dix-sept ne prenaient plus de médicaments à long terme au moment de l'observation. Sur les huit patients restants, il a été observé une diminution de la posologie.

Les résultats de cette étude ont permis aux auteurs de conclure que la stimulation du GPI par SCP apporte à court et long terme des améliorations significatives des fonctions motrices et du handicap ainsi qu'une amélioration robuste de la qualité de vie et de l'humeur des patients.

L'étude menée par Listik et collaborateurs s'intéresse à l'amélioration des symptômes non moteurs et à la qualité de vie de patients souffrant de dystonie réfractaire traités par SCP (Listik *et al.*, 2021). Après une année de suivi, les patients ont pu observer les impacts suivants de la SCP sur leur pathologie :

- Une diminution significative du score *BFMDRS* (passant de 64,36 à 33,55 points) témoignant d'une amélioration des fonctions motrices;
- Une diminution significative du score des symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson (47,5 % d'amélioration) qui est due à une amélioration des douleurs gastro-intestinales et la transpiration;
- Une diminution significative du score de douleurs passagères;
- Une diminution significative du score des symptômes de la douleur neuropathique passant de 15,29 à 2,29;
- Une diminution significative du score du McGill pour les douleurs passant de 9,00 à 2,71;
- Une diminution significative du score lié à l'anxiété passant de 7,09 à 3,00;
- Une amélioration significative de la qualité de vie des patients (40,06 à 17,33).

De par les résultats de l'étude, les auteurs avancent que l'amélioration de la qualité de vie passe par une amélioration des symptômes non moteurs de la dystonie.

Une revue de littérature menée par Malatt et Tagliati s'intéresse à l'impact à long terme de l'utilisation de la SCP sur une population pédiatrique atteinte de dystonie (Malatt et Tagliati, 2022). Au cours de leur étude, les auteurs tentent d'évaluer l'impact de la SCP, à court et long terme, sur les fonctions motrices pour les différents types de dystonie et son impact sur la qualité de vie des patients.

Pour les patients atteints de dystonie isolée généralisée et segmentaire, les auteurs évoquent des études à l'aveugle comparant les effets de la SCP à une simulation de stimulation. Celles-ci montrent une amélioration des fonctions motrices, à l'aide du score *BFMDRS*, à trois mois (39,3 %) et douze mois (54,6 %).

Par la suite, l'étude présente les impacts à court terme de l'utilisation de la SCP sur les différentes dystonies pédiatriques :

- Impact sur la dystonie héréditaire :
 - o Sans atteinte du système nerveux central :

- Il s'agit de la pathologie répondant le mieux à la SCP, car il est possible d'atteindre une complète résolution des symptômes en l'absence d'une lésion ou d'une dégénérescence structurelle ou d'une dégénérescence sous-jacente. La mutation la plus représentée est la DYT1. De nombreuses études ont montré une bonne réponse à la SCP (GPi) des patients atteints de dystonie DYT1 avec une amélioration des scores moteurs (entre 40,5 et 88,3 %) et handicap du *BFMDRS* (entre 50 et 76,8 %);
- La mutation DYT6 présente aussi une bonne réponse à la SCP du GPi, mais inférieure à la mutation DYT1;
- La SCP montre aussi des améliorations pour les patients atteints de dystonie DYT11 et DYT28.
- Avec atteintes du système nerveux central :
 - La forme la plus connue de dystonie avec atteinte du système nerveux central est la neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer (*PKAN*). La SCP a un impact modéré sur les fonctions motrices (27,7 % valeur médiane);
 - La maladie de Lesch-Nyhan qui est une maladie rare et handicapante. Il existe peu de données concernant l'impact de l'utilisation de la SCP dans le traitement de cette condition, mais le peu d'études s'y attardant présentent une faible amélioration du score moteur du *BFMDRS*.
- Impact sur la dystonie acquise :
 - La paralysie cérébrale est la condition la plus fréquemment observée dans les dystonies secondaires et la SCP présente des améliorations variables du score moteur du *BFMDRS* (entre 9,3 % et 28,5 %).
- Impact sur la dystonie idiopathique :
 - Ne connaissant pas l'origine de la dystonie, les patients atteints de dystonie idiopathique sont traités comme les patients DYT1 avec une SCP (GPi). Grâce à la SCP, une amélioration moyenne du score moteur du *BFMDRS* comprise entre 31,7 % et 72 % est observée ainsi qu'une amélioration du score de handicap du *BFMDRS* (26,4-66,5 %).

Pour évaluer l'impact à long terme de l'utilisation de la SCP sur les fonctions motrices, les auteurs ont identifié 20 études assurant le suivi de patients traités par SCP (GPi ou STN) sur cinq ans. Cette revue comprend 78 patients : l'âge moyen de l'apparition des symptômes est de $7,2 \pm 3,3$ ans et l'âge moyen au moment de l'implantation du système de SCP est de $13,1 \pm 3,9$ ans. Cette étude a permis de faire les constatations suivantes :

- Une amélioration du score moteur du *BFMDRS* entre la période préimplantation (57,8 points) et au cours de la période de suivi postimplantation (17,8 points);
- Une amélioration du score du handicap du *BFMDRS* soit avec une moyenne de 61,4 %.

De par cette revue de littérature, les auteurs concluent que la SPC offre, à court et à long terme, des améliorations ainsi qu'une réduction notable du handicap pour les patients atteints de dystonie.

Elle permet aussi de classer les dystonies en fonction de l'impact de la SCP sur les fonctions motrices : les dystonies idiopathiques, DYT11 et DYT1 présentent les meilleurs résultats. S'en suivent les paralysies cérébrales et les dystonies DYT6 pour finir par les dystonies *PKAN*, Lesh-Nyhan et DYT26.

Concernant la prise de médicaments après SCP, les auteurs rapportent une étude comportant 37 patients pour lesquels l'information concernant le traitement pharmaceutique n'était disponible que pour 16 des patients : treize (76 %) patients ont complètement éliminé la prise de médicaments, alors que pour les trois autres patients il n'y a eu aucun changement de leur prescription.

Selon une autre étude, comprenant une cohorte de 46 patients, 61 % de ceux-ci avaient complètement éliminé leur prise de médicaments et 91 % d'entre eux avaient éliminé au moins une classe de médicaments de leur prescription.

Enfin, une étude portant sur un groupe de patients pédiatriques a permis de constater une diminution de la posologie d'un de leur médicament anticholinergique (substance bloquant l'action du neurotransmetteur au niveau des synapses du système nerveux central et périphérique) passant d'une dose journalière de $29,9 \pm 35,6$ mg à $3,0 \pm 5,6$ mg sans observer d'impact sur les fonctions cognitives.

Les données concernant l'impact de la SCP sur les fonctions neuropsychologiques sont rares, mais malgré le fait que des études fassent état d'un développement de l'anxiété, d'une dégradation des fonctions cognitives et d'une prise de poids, l'ensemble des cas étudiés rapporte un gain en qualité de vie se traduisant par la possibilité de marcher seul sans assistance, de faire des actions de la vie quotidienne comme manger et écrire ou encore d'un retour à l'école ou au travail.

Au cours de cette étude de cas, les auteurs rappellent que l'impact de la SCP sur la pathologie dépend de l'étiologie de la dystonie : les dystonies héréditaires sans atteinte du système nerveux centrale répondent mieux à la SCP (amélioration des fonctions motrices, du handicap et de la qualité de vie), s'en suivent les dystonies idiopathiques pour finir par les dystonies héréditaires avec une atteinte du système nerveux central.

Au-delà de l'impact sur les fonctions motrices, la SCP impacte de façon positive sur l'identité des patients, car la maladie peut les rendre plus méfiants, craintifs et impulsifs. Ce dispositif a permis aux personnes de redevenir ce qu'elles étaient avant la survenue de la maladie.

Une revue narrative italienne portant sur la perception à long terme de la maladie et du soi dans une population pédiatrique traitée par SCP (Scaratti *et al.*, 2020), rapporte que plusieurs études ont montré l'impact positif à long terme de la SCP sur les fonctions motrices, sur la reprise des activités normales de la vie quotidienne et sur la posologie du traitement. Elle souligne aussi que beaucoup d'études s'attardent essentiellement aux fonctions motrices impactées par la SCP et très peu aux fonctions non motrices (humeur, comportement, qualité de vie, l'adaptation sociale ou la perception de soi après la chirurgie d'implantation).

L'ensemble des patients inclus à l'étude ont exprimé de la satisfaction suite à l'implantation de la SCP. Cette technologie leur aura permis une amélioration immédiate et importante des symptômes de la pathologie. Pour ces patients, l'opération d'implantation représentait un tournant décisif et majeur dans leur trajectoire de soins, leur apportant des améliorations dans leur qualité de vie et la possibilité de réaliser des activités qui leur étaient impossibles de réaliser avec la maladie. Cette intervention était perçue comme un retour à la vie pour ces patients, car beaucoup d'entre eux avaient essayé sans succès différentes thérapies.

La SCP impacte favorablement et de façon durable les fonctions motrices et la qualité de vie, et plus les sujets sont jeunes au moment de l'implantation, plus grandes seront les améliorations de la qualité de vie.

L'auteur apporte le fait que la composante psychosociale ainsi que les familles et les conditions sociales au moment de l'implantation du système de SCP sont à lier à la condition clinique du patient surtout au moment du suivi postopératoire afin de planifier des interventions adaptées au patient (Scaratti *et al.*, 2020).

Une étude grecque comprenant dix patients atteints de dystonie (âge entre 27 et 49 ans) évalue différentes fonctions cognitives, l'état émotionnel ainsi que la qualité de vie en période pré- et postopératoire à un, six et douze mois après une utilisation en continu de la SCP (Stavrinou *et al.*, 2019). Trois paramètres ont été étudiés au cours de cette étude à savoir : la vitesse de traitement des informations, la fluidité verbale phonémique et la mémoire de travail. En phase préopératoire, ces paramètres étaient inférieurs à la moyenne, mais six mois après l'opération, il a été observé une amélioration significative de la fluidité verbale phonémique (maintien de celle-ci pendant douze mois après l'implantation du système de SCP). La qualité de vie des patients s'est aussi vue améliorée au cours de la phase de suivi (amélioration de 32,4 % des composantes physiques et 29,5 % des composantes mentales), les patients n'ont montré aucun changement notable quant à leur anxiété ou leur dépression. En revanche, une évolution marginale a été observée pour le traitement des informations et la mémoire à l'aide des tests *Trail Making-A* (test neuropsychologique d'attention visuelle et de changement de tâche) et *Stroop color-word* (mesure la capacité et les compétences d'une personne en matière d'attention sélective, la vitesse de traitement, ainsi que d'autres tests permettant d'évaluer les capacités générales de traitement exécutif).

Dans leur revue de littérature, Tsuboi et collaborateurs ont exploré l'impact sur la qualité de vie suite à l'utilisation de la SCP dans le traitement de la dystonie. Cette revue comprend 36 articles incluant 610 patients (en majorité des dystonies héréditaires ou idiopathiques) (Tsuboi *et al.*, 2020). L'une des constatations de l'étude est que les patients atteints de dystonies héréditaires ou idiopathiques répondent favorablement au traitement par SCP et qu'ils montrent des améliorations significatives de leur fonction motrice et de leur qualité de vie (physique : douleur, contact, fonction physique, santé générale). Les auteurs avancent que l'impact de la SCP sur la qualité de vie d'un point de vue physique est bien établi, mais que peu d'études ont montré son impact sur le plan mental (vitalité, émotion, santé mentale, relation sociale...). Ils rappellent aussi que des améliorations des fonctions motrices et de la qualité de vie sur le plan physique ne garantissent pas d'améliorations sur le plan mental et émotionnel de la qualité de vie.

Analyse coût-bénéfice de la technologie

Le coût annuel direct de la prise en charge des patients atteints d'épilepsie serait de 14 M\$ (USD), ce coût exclut la plupart des charges financières que représentent le coût des services communautaires et les coûts indirects liés à la diminution de la qualité de vie et de la productivité (Richardson, 2022).

Concernant l'épilepsie, il s'agit d'un problème de santé grave et coûteux dans le monde entier comprenant des coûts directs et indirects estimés à environ 15,5 milliards d'euros par an en Europe et 15,5 milliards de dollars (USD) aux États-Unis (Ułamek-Kozioł *et al.*, 2019).

Aux États-Unis, l'intervention d'implantation de la SCP coûterait 65 000 \$ (USD) par patient et entre 10 000 \$ (USD) et 20 000 \$ (USD) pour le remplacement de batteries (celui-ci est requis tous les

trois ans). Une révision du système coûterait aux familles 10 908 \$ (\pm 6 469 \$) (USD) et un changement de système coûterait un 12 729 \$ (\pm 3 284 \$) (USD) (Muñoz *et al.*, 2020).

Une étude économique néerlandaise (Chan et coll. 2022) a mené une évaluation coût/efficacité du traitement par SCP comparativement à la VNS ou par des soins courants chez une population adulte atteinte d'EPR (Chan *et al.*, 2022). Afin d'estimer ce rapport coût/efficacité, les auteurs ont utilisé l'indice QALY (*Quality-adjusted life-year*) évaluant la valeur de la vie avec une incapacité. Elle permet d'évaluer la valeur pécuniaire d'une intervention médicale (rentabilité). Une année en bonne santé correspond à un QALY de 1; une intervention causant la mort correspond à un QALY de 0; une année au cours de laquelle l'intervention thérapeutique permet de prolonger l'espérance de vie effective, mais affecte les conditions de vie (par exemple, en évitant le décès au prix d'un handicap) sera comptée entre 0 et 1.

Les résultats de cette enquête sont résumés dans le tableau suivant :

Traitement	Proportion de répondant au traitement	QALY/patient	Coût total des soins de santé
SCP	28,4 %	21,38	187 791 €
VNS	22,3 %	20,70	156 871 €
Soins courants	6,2 %	18,74	64 670 €

De ce tableau, il est à constater que :

- La VNS et la SCP sont des stratégies de traitement potentiellement rentables comparativement aux soins habituels pour les patients atteints d'épilepsie réfractaire;
- La SCP est l'intervention qui présente la plus forte proportion de répondants au traitement comparativement à la VNS et aux soins courants;
- La SCP présente le score QALY par patient le plus élevé comparativement à la VNS ou aux soins courants;
- Les deux traitements invasifs que sont la VNS et la SCP ont un coût initial élevé.

Afin d'explorer la différence de coûts entre deux stratégies, les auteurs ont utilisé un outil statistique, ICER (*Incremental cost-effectiveness ratio*), pour évaluer le rapport coût/efficacité d'une intervention de santé.

Cette analyse est résumée dans le tableau suivant :

Stratégies	ICER/patient
SCP vs VNS	506 634 €
SCP vs CAU	553 860 €
VNS vs CAU	571 733€

De cette analyse, le rapport coût/efficacité est plus avantageux pour la SCP comparativement à la VNS et aux soins courants.

Enfin, l'étude avance que la SCP offre à long terme un coût moindre par gain de QALY lorsque comparée à la VNS ou aux soins habituels et donc serait plus rentable à long terme (coût par point de QALY gagné plus avantageux pour la SCP (46 640 euros) que pour la VNS (47 155 euros)).

L'étude de Yianni et collaborateurs explore le coût-bénéfice de l'utilisation de la SCP pour le traitement de la dystonie chez 26 patients (Yianni *et al.*, 2005). Cette étude coût-bénéfice inclut une évaluation préopératoire, l'équipement de localisation, les procédures chirurgicales, le matériel, les

visites de suivi, le remplacement des piles et les complications ont été demandés aux patients. Le coût estimé de l'utilisation de la SCP dans le traitement de la dystonie est de 60 859 \$.

L'analyse coût-utilité a été évaluée grâce à une enquête (EQ-5D-VAS) envoyée aux patients. Il s'agit d'une auto-évaluation de leur état de santé en période pré et postimplantation du système de SCP. En utilisant l'échelle d'autoappréciation de leur santé de cette enquête (0 représentant la pire estimation et 100, la meilleure estimation de leur état de santé), les patients ont estimé que l'implantation du système de SCP a permis une importante amélioration de celui-ci (gain moyen de 47,2 points entre la phase préopératoire (29,0 points) et postopératoire (76,2)).

Le bénéfice net moyen de la SCP pour le traitement de la dystonie était très élevé (494 023 \$), étant donné que sept des vingt-six personnes évaluaient la SCP à un million de livres sterling. Dans le cas de la dystonie, l'auteur souligne que l'utilisation de la SCP apporte un avantage durable à long terme (Gain QALY de 0,94 point sur deux ans (une valeur QALY d'un point signifie une année en bonne santé)).

Références

- Alcala-Zermeno, J.L. *et al.* (2021) 'Centromedian thalamic nucleus with or without anterior thalamic nucleus deep brain stimulation for epilepsy in children and adults: A retrospective case series', *Seizure*, 84, pp. 101–107. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.11.012>.
- Ali, I. and Houck, K. (2021) 'Neuromodulation in Pediatric Epilepsy', *Neurologic Clinics*, 39(3), pp. 797–810. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.04.003>.
- Bercu, M.M. *et al.* (2020) 'Responsive neurostimulation for refractory epilepsy in the pediatric population: A single-center experience', *Epilepsy & Behavior*, 112, p. 107389. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107389>.
- Certera, S., Okun, M.S. and Gunduz, A. (2019) 'A Review of Cognitive Outcomes Across Movement Disorder Patients Undergoing Deep Brain Stimulation', *Frontiers in Neurology*, 10, p. 419. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00419>.
- Chan, H.Y. *et al.* (2022) 'Economic evaluation of deep brain stimulation compared with vagus nerve stimulation and usual care for patients with refractory epilepsy: A lifetime decision analytic model', *Epilepsia*, 63(3), pp. 641–651. Available at: <https://doi.org/10.1111/epi.17158>.
- CHUSJ (2016) *Définition de l'épilepsie : Parlons d'épilepsie*. Available at: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/E/Epilepsie/Parlons-d-epilepsie/Definition> (Accessed: 18 March 2024).
- Cif, L. and Coubes, P. (2017) 'Historical developments in children's deep brain stimulation', *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(1), pp. 109–117. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.08.010>.
- Cukiert, A. *et al.* (2017) 'Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy: A prospective, controlled, randomized, double-blind study', *Epilepsia*, 58(10), pp. 1728–1733. Available at: <https://doi.org/10.1111/epi.13860>.
- Cukiert, A. *et al.* (2020) 'Seizure outcome during bilateral, continuous, thalamic centromedian nuclei deep brain stimulation in patients with generalized epilepsy: a prospective, open-label study', *Seizure*, 81, pp. 304–309. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.08.028>.
- Doruk Camsari, D., Kirkovski, M. and Croarkin, P.E. (2018) 'Therapeutic Applications of Invasive Neuromodulation in Children and Adolescents', *Psychiatric Clinics of North America*, 41(3), pp. 479–483. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.008>.
- Eggink, H. *et al.* (2020) 'The Effectiveness of Deep Brain Stimulation in Dystonia: A Patient-Centered Approach', *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 10(0), p. 2. Available at: <https://doi.org/10.5334/tohm.69>.
- El Osta, N. *et al.* (2019) 'Validation du SF-36, questionnaire générique de la qualité de vie liée à la santé chez les personnes âgées au Liban', *Eastern Mediterranean Health Journal*, 25(10), pp. 706–714. Available at: <https://doi.org/10.26719/emhj.19.041>.

Elkaim, L.M. *et al.* (2019) 'Deep brain stimulation for pediatric dystonia: a meta-analysis with individual participant data', *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(1), pp. 49–56. Available at: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14063>.

Engel, J. *et al.* (2012) 'Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial', *JAMA*, 307(9), pp. 922–930. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.220>.

Englot, D.J. *et al.* (2014) 'Epilepsy surgery failure in children: a quantitative and qualitative analysis', *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 14(4), pp. 386–395. Available at: <https://doi.org/10.3171/2014.7.PEDS13658>.

Frizon, L.A. and Francisco, A.N. (2020) 'Deep brain stimulation for dystonia: beyond motor improvement', *Developmental Medicine & Child Neurology*, 62(8), pp. 886–886. Available at: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14567>.

Gimeno, H. *et al.* (2021) 'Rehabilitation in childhood-onset hyperkinetic movement disorders including dystonia: Treatment change in outcomes across the ICF and feasibility of outcomes for full trial evaluation', *European Journal of Paediatric Neurology*, 33, pp. 159–167. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.04.009>.

Gooneratne, I.K. *et al.* (2016) 'Comparing neurostimulation technologies in refractory focal-onset epilepsy', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(11), pp. 1174–1182. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313297>.

Hachem, L.D., Yan, H. and Ibrahim, G.M. (2019) 'Invasive Neuromodulation for the Treatment of Pediatric Epilepsy', *Neurotherapeutics*, 16(1), pp. 128–133. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00685-1>.

Halford, J.J. and Edwards, J.C. (2020) 'Seizure freedom as an outcome in epilepsy treatment clinical trials', *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(2), pp. 91–107. Available at: <https://doi.org/10.1111/ane.13257>.

Herrman, H. *et al.* (2018) 'Anterior thalamic deep brain stimulation in refractory epilepsy: a randomized, doubleblinded study.'

Hogg, E. *et al.* (2018) 'Sustained quality-of-life improvements over 10 years after deep brain stimulation for dystonia: Long-term QoL Improvements after DBS for Dystonia', *Movement Disorders*, 33(7), pp. 1160–1167. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.27426>.

Jain, P. and Arya, R. (2021) 'Vagus Nerve Stimulation and Seizure Outcomes in Pediatric Refractory Epilepsy: Systematic Review and Meta-Analysis', *Neurology*, p. 10.1212/WNL.000000000012030. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000012030>.

Koy, A. *et al.* (2022) 'Quality of Life After Deep Brain Stimulation of Pediatric Patients with Dyskinetic Cerebral Palsy: A Prospective, Single-Arm, Multicenter Study with a Subsequent Randomized Double-Blind Crossover (STIM-CP)', *Movement Disorders*, 37(4), pp. 799–811. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.28898>.

Krause, P. *et al.* (2020) 'Long-term effects of bilateral pallidal deep brain stimulation in dystonia: a follow-up between 8 and 16 years', *Journal of Neurology*, 267(6), pp. 1622–1631. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09745-z>.

Kwan, P. and Brodie, M.J. (2000) 'Early identification of refractory epilepsy', *The New England Journal of Medicine*, 342(5), pp. 314–319. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>.

Larsh, T. *et al.* (2021) 'Deep Brain Stimulation for Pediatric Dystonia', *Seminars in Pediatric Neurology*, 38, p. 100896. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100896>.

Lee, C.-Y. *et al.* (2020) 'Electrical cortical stimulation for treatment of intractable epilepsy originating from eloquent cortex: surgical accuracy and clinical efficacy', *Acta Neurochirurgica*, 162(2), pp. 261–269. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04137-3>.

Listik, C. *et al.* (2021) 'Improvement of Non-motor Symptoms and Quality of Life After Deep Brain Stimulation for Refractory Dystonia: A 1-Year Follow-Up', *Frontiers in Neurology*, 12, p. 717239. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.717239>.

Löscher, W. *et al.* (2020) 'Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options', *Pharmacological Reviews*, 72(3), pp. 606–638. Available at: <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>.

Malatt, C. and Tagliati, M. (2022) 'Long-Term Outcomes of Deep Brain Stimulation for Pediatric Dystonia', *Pediatric Neurosurgery*, 57(4), pp. 225–237. Available at: <https://doi.org/10.1159/000524577>.

Mandarano, R. *et al.* (2022) 'Deep Brain Stimulation in childhood-onset dystonia due to brain pathology. A long-term study', *European Journal of Paediatric Neurology*, 37, pp. 62–67. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.01.014>.

Muñoz, K.A. *et al.* (2020) 'Pediatric Deep Brain Stimulation for Dystonia: Current State and Ethical Considerations', *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 29(4), pp. 557–573. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0963180120000316>.

Nair, D.R. *et al.* (2020) 'Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy', *Neurology*, 95(9), pp. e1244–e1256. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010154>.

Parisi, V. *et al.* (2021) 'Anterior Nucleus of the Thalamus Deep Brain Stimulation with Concomitant Vagus Nerve Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy', *Neurosurgery*, 89(4), pp. 686–694. Available at: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyab253>.

Park, H.R. *et al.* (2019) 'The Role of Anterior Thalamic Deep Brain Stimulation as an Alternative Therapy in Patients with Previously Failed Vagus Nerve Stimulation for Refractory Epilepsy', *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 97(3), pp. 176–182. Available at: <https://doi.org/10.1159/000502344>.

Personnic, J. *et al.* (2021) 'Neurological disorders encountered in a pediatric emergency department', *European Journal of Paediatric Neurology*, 32, pp. 86–92. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.03.017>.

Richardson, R.M. (2022) 'Closed-Loop Brain Stimulation and Paradigm Shifts in Epilepsy Surgery', *Neurologic Clinics*, 40(2), pp. 355–373. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.12.002>.

Rodrigues, F.B. *et al.* (2019) 'Deep brain stimulation for dystonia', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Edited by Cochrane Movement Disorders Group, 2020(10). Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012405.pub2>.

Salanova, V. (2018) 'Deep brain stimulation for epilepsy', *Epilepsy & Behavior*, 88, pp. 21–24. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.041>.

Scaratti, C. *et al.* (2020) 'Long term perceptions of illness and self after Deep Brain Stimulation in pediatric dystonia: A narrative research', *European Journal of Paediatric Neurology*, 26, pp. 61–67. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.02.010>.

Sickkids (2010) *AboutKidsHealth*. Available at: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=2094&language=french> (Accessed: 18 March 2024).

Skarpaas, T.L., Jarosiewicz, B. and Morrell, M.J. (2019) 'Brain-responsive neurostimulation for epilepsy (RNS® System)', *Epilepsy Research*, 153, pp. 68–70. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.02.003>.

Stavrinou, L.C. *et al.* (2019) 'Effect of constant-current pallidal deep brain stimulation for primary dystonia on cognition, mood and quality of life: Results from a prospective pilot trial', *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 185, p. 105460. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105460>.

Sun, F.T. and Morrell, M.J. (2014) 'The RNS System: responsive cortical stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy', *Expert Review of Medical Devices*, 11(6), pp. 563–572. Available at: <https://doi.org/10.1586/17434440.2014.947274>.

Tellez-Zenteno, J.F. *et al.* (2004) 'National and Regional Prevalence of Self-reported Epilepsy in Canada', *Epilepsia*, 45(12), pp. 1623–1629. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.24904.x>.

Tröster, A.I. *et al.* (2017) 'Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy', *Seizure*, 45, pp. 133–141. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.014>.

Tsuboi, T. *et al.* (2020) 'Quality of life outcomes after deep brain stimulation in dystonia: A systematic review', *Parkinsonism & Related Disorders*, 70, pp. 82–93. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.11.016>.

Ułamek-Kozioł, M. *et al.* (2019) 'Ketogenic Diet and Epilepsy', *Nutrients*, 11(10), p. 2510. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu11102510>.

Valentín, A. *et al.* (2017) 'Intracranial stimulation for children with epilepsy', *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(1), pp. 223–231. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.10.011>.

Wells, J. *et al.* (2020) 'Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review', *Nutrients*, 12(6), p. 1809. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12061809>.

Wiebe, S. *et al.* (2001) 'A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy', *The New England Journal of Medicine*, 345(5), pp. 311–318. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450501>.

Yan, H. *et al.* (2018) 'A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood', *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 23(3), pp. 274–284. Available at: <https://doi.org/10.3171/2018.9.PEDS18417>.

Yan, H. *et al.* (2021) 'The Child & Youth Comprehensive Longitudinal Database for Deep Brain Stimulation (CHILD-DBS)', *Child's Nervous System*, 37(2), pp. 607–615. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04880-4>.

Yianni, J. *et al.* (2005) 'The Costs and Benefits of Deep Brain Stimulation Surgery for Patients with Dystonia: An Initial Exploration', *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 8(3), pp. 155–161. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2005.05233.x>.