
LA STIMULATION DU NERF VAGUE DANS L'ÉPILEPSIE

H. LEKLOU ; M. DJELLAOUI

Service de Neurologie, CHU Bab El Oued, Alger

RÉSUMÉ : Depuis 1988, la stimulation électrique intermittente du nerf vague gauche (SNV), sur son trajet cervical, est proposée comme traitement adjuvant des épilepsies réfractaires aux médicaments antiépileptiques. Les mécanismes précis d'effet de la SNV ne sont pas encore élucidés. Cinq essais cliniques, dont deux en double insu et randomisés, ont permis de conclure à l'efficacité de la SNV ; en effet, on note une réduction médiane de la fréquence des crises de 51 % à 1 an après implantation, avec une réduction de plus de 50 % des crises chez 50 % des patients. Les études économiques montrent également un impact favorable de la SNV sur la prise en charge globale des épilepsies pharmacorésistantes.

Mots clés : *Épilepsies, Pharmaco-résistance, Stimulation du nerf vague*

ABSTRACT : Since 1988, intermittent electrical stimulation of the left vagus nerve (SVN) on the cervical pathway has been proposed as adjunctive treatment for epilepsy refractory to antiepileptic drugs. The precise mechanisms of effect of the SVN are not yet elucidated. Five clinical trials, two of them were on double-blind and randomized, concluded that SVN was effective; indeed, there is a median reduction in seizure frequency of 51% at 1 year after implantation, with a reduction of more than 50% of seizures in 50% of patients. Economic studies also show a favorable impact of SNV on the global management of drug-resistant epilepsies.

Keywords : *Epilepsy, Pharmaco-resistance, Stimulation of the vagus nerve.*

INTRODUCTION

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

La SNV est une technique simple, totalement extra cérébrale, bien tolérée et dont l'objectif est de réduire le risque de survenue et/ou de propagation des crises et d'améliorer ainsi la qualité de vie des

patients épileptiques. La sélection et le suivi des patients sont assurés par des neurologues épileptologues en étroite collaboration avec un neurochirurgien.

HISTORIQUE

L'expérimentation de la SNV chez l'animal a débuté en 1938 et s'est poursuivie jusqu'en 1985. Depuis 1988, la stimulation électrique intermittente du nerf vague gauche (SNV) sur son trajet cervical est proposée comme traitement adjuvant des crises d'épilepsie chez l'homme [3].

Dès 1994, suite aux premiers résultats des études contrôlées, le dispositif de stimulation Neurocybernetic Prosthesis (NCP) a obtenu le marquage de la Communauté européenne pour la SNV, comme traitement des patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante (EPPR). Trois années plus tard, la «United State Food and Drug Administration» ou

FDA a approuvé à son tour ce dispositif comme traitement symptomatique additif des médicaments antiépileptiques chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans présentant des crises de type EPPR. À ce jour, la SNV est la méthode de stimulation la plus répandue dans l'épilepsie, et plusieurs dizaines de milliers de patients ont ainsi été traités dans le monde.

PRINCIPES ET MÉCANISMES D'ACTION DE LA SNV

L'hypothèse d'une action anti épileptique de la SNV, en antagonisant l'état d'hyper synchronisation épileptique, a été émise suite à la constatation d'un effet désynchronisant de la SNV sur le cortex orbitaire chez le chat par Bailey et Bremer en 1939 [4]. Cet effet, a été démontré chez l'animal et confirmé par les données de l'imagerie fonctionnelle chez l'homme.

Le nerf vague, au travers des noyaux parabrachial et du tractus solitaire, a de larges projections bilatérales et multisynaptiques (système autonome et réticulaire, thalamus, structures limbiques), rendant compte de mécanismes thérapeutiques multiples de la stimulation du nerf vague (SNV) dans l'épilepsie [5]. Chez l'homme, les études de neuro-imagerie suggèrent l'implication des noyaux thalamiques, mais les mécanismes précis d'effet de la SNV ne sont pas encore élucidés. Expérimentalement, la SNV s'est avérée efficace dans différents modèles de crises et dans différentes espèces animales (rat, chat, chien et singe), tant pour interrompre les crises en aigu, que pour en réduire la fréquence et la gravité en chronique.

INDICATIONS

Le stimulateur du nerf vague (SNV) est un traitement palliatif de certaines épilepsies réfractaires.

Le rapport de 2005 de la HAS retient les indications suivantes : «enfant ou adulte atteint d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en EEG), invalidante et pharmaco-résistante pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenu. Les épilepsies pharmaco-résistantes sont définies par la persistance de crises après deux ans de traitement adapté, c'est-à-dire ayant comporté au moins deux antiépileptiques à dose efficace [6].

En pratique, on peut schématiquement résumer les indications ainsi :

- Epilepsies généralisées non idiopathiques de l'enfant : syndrome de Lennox-Gastaut, syndrome de Doose, syndrome de West notamment.
- Epilepsies partielles réfractaires pour lesquelles la chirurgie a été récusée au terme d'un bilan EEG-vidéo voire d'un EEG intracrânien ;
- Epilepsies généralisées réfractaires ;
- Situations d'échec après chirurgie d'une épilepsie ;
- Enfin, l'implantation d'un stimulateur du nerf vague peut-être proposée à un patient qui refuse la chirurgie.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET D'UTILISATION

Le rapport de la HAS [6] précise les éléments suivants :

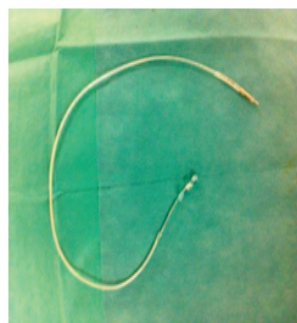
- L'indication est posée par un neurologue ou un pédiatre épileptologue disposant d'un matériel de vidéo-EEG.
- Le dossier du patient doit avoir été discuté avec une équipe qui réalise des bilans pré-chirurgicaux.

TECHNIQUE CHIRURGICALE

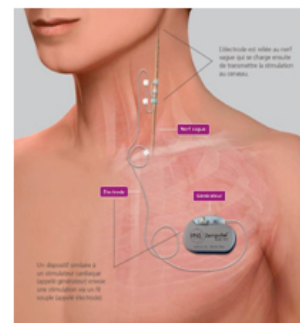
Elle consiste en un abord chirurgical au cou du nerf pneumogastrique gauche, la pose à son contact d'une électrode spiralée, raccordée à un boîtier de stimulation sous-cutané placé dans la région sous-claviculaire (à partir d'une incision pectorale).



Générateur d'impulsions



Electrode



Dispositif de stimulation du nerf vague

«Diagnostic système» en salle d'opération : Après la connexion de l'électrode et avant la fermeture cutanée, il est recommandé de réaliser un «diagnostic système», qui permet de vérifier l'intégrité de l'ensemble générateur d'impulsion-électrode et de contrôler l'impédance nerf – électrode.

Pour cela, la télécommande de programmation est placée dans une housse stérile en regard du générateur, et le test est réalisé par le neurologue présent en salle, ou par le personnel paramédical sous le contrôle du chirurgien.

Pendant la phase de test, il est recommandé de surveiller l'absence de trouble du rythme cardiaque (bradycardie), qui pourrait être lié à la stimulation des rameaux cardiaques du nerf vague.

MODALITÉS DE RÉGLAGE DU STIMULATEUR EN POST OPÉRATOIRE

Il est recommandé par l'industriel de ne débiter la stimulation effective qu'après un délai d'au moins deux semaines en post-opératoire. Il est toutefois possible de débiter plus précocement, le lendemain de l'intervention, comme pour la plupart des autres interventions de neuromodulation.

Le patient est ensuite suivi régulièrement par le neurologue qui a posé l'indication. L'intensité de stimulation est augmentée progressivement par paliers de 0,25 mA, la stimulation devant être ressentie comme agréable par le patient.

Le délai nécessaire pour atteindre les paramètres définitifs est donc long, en général de l'ordre de trois à six mois. Les paramètres les plus couramment utilisés sont les suivants :

- Fréquence : 30 Hz ;
- Durée d'impulsion : 500 µs ;
- Cycle de stimulation : période ON : 30 sec / période OFF : 5 minutes
- Pour une intensité du courant de sortie de l'ordre de 1 à 2 mA. Le dispositif fonctionne 24 heures par jour.

Dans un premier temps, seule l'intensité est progressivement augmentée, la durée d'impulsion ou la fréquence pouvant être adaptée selon la tolérance. Si l'effet thérapeutique n'est pas satisfaisant, et parfois de façon assez systématique dans certains syndromes épileptiques (Lennox-Gastaut), le cycle de stimulation peut-être modifié avec évolution vers un cycle rapide sans que la période ON ne puisse excéder 50% de la période OFF. Un aimant peut être

remis aux patients qui ressentent des prodromes annonciateurs de la crise : l'apposition de cet aimant en regard du site d'implantation permet de déclencher un train d'impulsion susceptible d'arrêter la crise, ou du moins d'en limiter l'intensité. Cet aimant peut également être appliqué par l'entourage, s'il constate une crise.

COMPLICATIONS DE LA SVN

Les complications graves sont rares [7] et il n'y a pas de risque accru d'augmentation de la mortalité et de la morbidité globale chez les patients traités par SNV [8]. De plus, aucune interférence avec les médicaments antiépileptiques n'a été rapportée, et il n'y pas d'évidence d'hypofertilité ou de tératogénicité liées à la SNV.

A - COMPLICATIONS LIÉES À L'ACTE CHIRURGICAL :

Essentiellement à type d'infection du site opératoire, dont la fréquence est de l'ordre de 3 à 6 % [9, 10, 11, 12]. L'infection nécessite un retrait complet du matériel.

Une paralysie de la corde vocale homolatérale est non exceptionnelle : jusqu'à 5,6 % pour Kahlow et al. [10] liée à une contusion du nerf vague lors de sa manipulation chirurgicale : elle est donc en général transitoire, mais quelques cas de paralysie persistante sont décrits [13]. Il faut donc bien veiller à être le moins traumatisant possible lors de la dissection, et à préserver l'épinèvre pour éviter l'ischémie du nerf.

B - COMPLICATIONS LIÉES AU MATÉRIEL :

A type de fracture d'électrode, de déconnexion de l'électrode ou de dysfonctionnements divers. Leur fréquence dépend des équipes et du délai d'analyse : il est en général de l'ordre de 3 à 5% [13, 14, 15, 16, 10].

C - COMPLICATIONS DE LA STIMULATION :

Elles sont représentées essentiellement par un enrouement de la voix, une toux, une sensation de striction pharyngée, une dyspnée et des paresthésies locales (notamment lors de pratiques sportives) [17].

Ces signes désagréables, probablement dus à la stimulation des afférences parasympathiques du nerf vague, sont rythmés par les trains de stimulation, en général toutes les cinq minutes ; ils sont très fréquents à la mise en route de la stimulation et lors des réglages ultérieurs si on augmente l'intensité de stimulation et ils sont le plus souvent transitoires et régressifs au cours du temps [15]. Si ce n'est pas le cas, on peut

être amené à réduire l'intensité de stimulation, la fréquence ou la durée d'impulsion.

En cas d'effets indésirables « aigus », les patients doivent être avertis de la possibilité d'appliquer de façon durable l'aimant sur le générateur d'impulsion, ce qui permet la cessation de toute stimulation.

EFFICACITÉ DE LA SNV

Cinq essais cliniques – dont deux en double insu et randomisés – ont permis de conclure à l'efficacité de la SNV [18, 19], conduisant à son approbation par la communauté européenne (CE, 1994) et la FDA (1997). L'efficacité globale, telle qu'évaluée par une méta-analyse récente, montre une réduction médiane de la fréquence des crises de 51 % à 1 an après implantation, avec une réduction de plus de 50 % des crises chez 50 % des patients au dernier suivi [20]. Les épilepsies post-traumatiques ou associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville [20], ainsi que le syndrome de Lennox-Gastaut [21], pourraient répondre plus favorablement que les autres formes d'épilepsie. Chez l'enfant, une étude contrôlée randomisée en double insu suggère que le taux de réponse est moins important [22]. Une large étude conduite récemment en ouvert retrouve toutefois une efficacité proche de celle observée chez l'adulte, avec une réduction d'au moins 50 % de la fréquence du type principal de crise chez 43,8 % à 2 ans [23]. L'efficacité tend à s'améliorer au fil du temps [19, 20, 23] et les médicaments antiépileptiques peuvent être diminués dans un certain nombre de cas [24]. Au-delà de l'effet sur les crises, la SNV semble également réduire la somnolence diurne et favoriser la vigilance [25], améliorer l'humeur [26] et la mémoire [27], et conduit à une meilleure qualité de vie [28]. Il s'agit aussi d'une technique économiquement rentable, comme suggéré par quelques études européennes [29, 30].

À ce jour, la SNV est la méthode de stimulation la plus répandue dans l'épilepsie, et plusieurs dizaines de milliers de patients ont ainsi été traités dans le monde.

PERSPECTIVES

Cette technique pourrait dans le futur bénéficier d'une approche non invasive consistant en la stimulation transcutanée de la branche auriculaire du nerf vague au niveau du tragus (tVNS). Deux études pilotes [31, 32], et un essai contrôlé

randomisé [33], ont montré que la tVNS était fiable, bien tolérée et efficace. L'avenir nous dira si les résultats sont comparables à ceux de la VNS.

CONCLUSION

L'implantation d'un stimulateur du nerf vague est une intervention simple ; il faut simplement veiller d'une part à ne pas abîmer le nerf vague lors de sa dissection et lors de la pose de l'électrode, d'autre part à respecter une asepsie rigoureuse afin de limiter le risque infectieux. Comme l'ensemble des techniques de neurochirurgie fonctionnelle, cette technique implique une collaboration harmonieuse entre neurologues et neurochirurgiens.

Depuis sa première application chez l'homme en 1988, les différentes études contrôlées ont montré que la SNV est un traitement symptomatique adjuvant des traitements médicamenteux des épilepsies pharmaco résistantes, efficace et bien toléré, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

RÉFÉRENCES

- 1] KWAN P, BRODIE M. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–9.
- 2] JALLON P. Epidemiology of drug-resistant epilepsies. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160(hors série) [5S22–5S30].
- 3] PENRY JK, DEAN JC. (1990). Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia*, 31: S40-S43.
- 4] BAILEY P, BREMER F. (1938). A sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on effects of low pressure on cortical electrogram. *J. Neurophysiol*, 1: 405-412.
- 5] FANSELOW EE. Central mechanisms of cranial nerve stimulation for epilepsy. *Surg Neurol Int* 2012 ; 3 (Suppl. 4) : S247–54.
- 6] Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation des actes professionnels. Stimulation du nerf vague. 2005. (grade : sans objet)
- 7] BEN-MENACHEM E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J Clin Neurophysiol* 2001 ; 18 : 415–8.
- 8] GRANBICHLER CA, NASHEF L, SELWAY R, POLKEY CE. Mortality and SUDEP in epilepsy patients

- treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12888> [Epub ahead of print].
- 9] HOROWITZ G, AMIT M, FRIED I, NEUFELD MY, SHARF L, KRAMER U, FLISS DM. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy : the surgical procedure and complications in 100 implantations by a single medical center. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Jan 270(1):355-8. (grade B)
- 10] KAHLOW H, OLIVECRONA M. Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy : a single center longitudinal study of 143 patients. *Seizure.* 2013 Dec ;22(10):827-33. (grade B)
- 11] SMYTH MD, TUBBS RS, BEBIN EM, GRABB PA, BLOUNT JP. Complications of chronic vagus nerve stimulation for epilepsy in children. *J Neurosurg.* 2003 Sep ; 99 (3) : 500-3. (grade C)
- 12] WOZNIAK SE, THOMPSON EM, SELDEN NR. Vagal nerve stimulator infection : a lead-salvage protocol. *J. Neurosurg Pediatr.* 2011 Jun ; 7 (6) 671-5. (grade C)
- 13] ELLIOTT RE, MORSI A, KALHORN SP, MARCUS J, SELLIN J, KANG M, SILVERBERG A, RIVERA E, GELLER E, CARLSON C, DEVINSKY O, DOYLE WK. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy : long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav.* 2011 ;20(1):57-63. (grade B)
- 14] GHAEMI K, ELSHARKAWY AE, SCHULZ R, HOPPE M, POLSTER T, PANNEK H, EBNER A. Vagus nerve stimulation : outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up. *Seizure.* 2010 Jun 19(5):264-8. (grade B)
- 15] KABIR SM, RAJARAMAN C, RITTEY C, ZAKI HS, KEMENY AA, MCMULLAN J. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy : indications, complications and outcome. *Childs Nerv Syst.* 2009 Sep ;25(9):1097-100. (grade B)
- 16] SHAHWAN A, BAILEY C, MAXINER W, HARVEY AS. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children : More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia.* 2009 May ;50(5):1220-8. (grade C)
- 17] MONTAVONT A, DEMARQUAY G, RYVLIN P, RABILLOUD M, GUENOT M, OSTROWSKY K, ET AL. Efficacité de la stimulation intermittente du nerf vague dans les epilepsies pharmacorésistantes non chirurgicales de l'adolescent et de l'adulte. *Revue neurologique.* 2007 163(12):1169-77. (grade B)
- 18] The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995;45:224–30.
- 19] HANDFORTH A, DEGIORGIO CM, SCHACHTER SC. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48–55.
- 20] ENGLLOT DJ, CHANG EF, AUGUSTE KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011;115:1248–55.
- 21] FROST M, GATES J, HELMERS SL, WHELESS JW, LEVISOHN P, TARDO. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001;42:1148–52.
- 22] KLINKENBERG S, AALBERS MW, VLES JS, CORNIPS EM, RIJKERS K, LEENEN L, ET AL. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:855–61.
- 23] OROSZ I, MCCORMICK D, ZAMPONI N, VARADKAR S, FEUCHT M, PARAIN D, ET AL. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia* 2014;55:1576–84.
- 24] LABAR DR. Antiepileptic drug use during the first 12 months of vagus nerve stimulation therapy: a registry study. *Neurology* 2002;59 (suppl.4) : S38–43.
- 25] MALOW BA, EDWARDS J, MARZEC M, SAGHER O, ROSS D, FROMES G. Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. *Neurology* 2001;57:879–84.
- 26] HARDEN CL, PULVER MC, RAVDIN

- LD, NIKOLOV B, HALPER JP, LABAR DR. A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2000;1:93–9.
- 27] CLARK KB, NARITOKU DK, SMITH DC, BROWNING RA, JENSEN RA. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 1999;2:94–8.
- 28] RYVLIN P, GILLIAM FG, NGUYEN DK, COLICCHIO G, IUDICE A, TINUPER P, ET AL. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014;55:893–900.
- 29] BOON P, VONCK K, D'HAVE M, O'CONNOR S, VANDEKERCKHOVE T, DE REUCK J. Cost-benefit of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Acta Neurol Belg* 1999 ; 99:275–80.
- 30] BEN-MENACHEM E, HELLSTRÖM K, VERSTAPPEN D. Analysis of direct hospital costs before and 18 months after treatment with vagus nerve stimulation therapy in 43 patients. *Neurology* 2002;59(suppl. 4):S44–7.
- 31] STEFAN H, KREISELMEYER G, KERLING F, KURZBUCH K, RAUCH C, HEERS M, ET AL. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tvNS) in pharmaco resistant epilepsies: a proof-of-concept trial. *Epilepsia* 2012;53:e115–8.
- 32] HE W, JING X, WANG X, RONG P, LI L, SHI H, ET AL. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a complementary therapy for pediatric epilepsy: a pilot trial. *Epilepsy Behav* 2013;28:343–6.
- 33] RONG P, LIU A, ZHANG J, WANG Y, HE W, YANG A, ET AL. Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)* 2014 [Epubahead of print, PMID: 24684603].