



**HAL**  
open science

# La stimulation du nerf vague dans le traitement des épilepsies pharmaco-résistantes de l'enfant. Étude descriptive de 71 cas pédiatriques au CHU de Bordeaux

Léna Mariotte

► **To cite this version:**

Léna Mariotte. La stimulation du nerf vague dans le traitement des épilepsies pharmaco-résistantes de l'enfant. Étude descriptive de 71 cas pédiatriques au CHU de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03424713

**HAL Id: dumas-03424713**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03424713>**

Submitted on 10 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2021

Thèse n°3199

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par MARIOTTE Léna

Née le 9 mai 1993, à Bayonne

Le 28/10/2021

**LA STIMULATION DU NERF VAGUE DANS LE TRAITEMENT DES EPILEPSIES  
PHARMACO-RESISTANTES DE L'ENFANT.**

**ETUDE DESCRIPTIVE DE 71 CAS PEDIATRIQUES AU CHU DE BORDEAUX.**

Sous la direction de : Monsieur le Docteur PEDESPAN Jean-Michel

Rapporteur de thèse : Monsieur le Professeur VAN BOGAERT Patrick

Membres du jury :

Monsieur le Professeur VIGNES Jean-Rodolphe  
Monsieur le Professeur VAN BOGAERT Patrick  
Monsieur le Docteur AUPY Jérôme  
Madame le Docteur DE MONTAUDOUIN Marie  
Monsieur le Docteur GIMBERT Édouard  
Monsieur le Docteur PEDESPAN Jean-Michel

Président  
Rapporteur  
Examinateur  
Examinateur  
Examinateur  
Directeur de thèse

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Président du jury,

**Monsieur le Professeur Jean-Rodolphe VIGNES,**

Neurochirurgien au CHU de Bordeaux, Professeur des universités, Praticien hospitalier,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements et l'expression de mon profond respect.

A mon Directeur de thèse et membre du jury,

**Monsieur le Docteur Jean-Michel PEDESPAN,**

Pédiatre au CHU de Bordeaux, Praticien hospitalier,

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre écoute, votre soutien et vos conseils pour ce travail mais aussi tout au long de mon parcours. Merci de m'avoir donné le goût pour la neuropédiatrie. Soyez assuré de ma gratitude et de mon plus grand respect.

Au Rapporteur de thèse et membre du jury,

**Monsieur le Professeur Patrick VAN BOGAERT,**

Neuropédiatre au CHU d'Angers, Professeur des universités, Praticien hospitalier,

Je vous remercie d'avoir accepté de lire et de juger ce travail. Je vous exprime mon profond respect.

Aux membres du jury,

**Monsieur le Docteur Jérôme AUPY,**

Neurologue au CHU de Bordeaux, Maître de conférences universitaire, Praticien hospitalier,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et de vous être rendu disponible. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

**Madame le Docteur Marie DE MONTAUDOUIN,**

Neurologue au CHU de Bordeaux, Praticien hospitalier,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et de vous être rendu disponible. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Edouard GIMBERT,**

Neuro-chirurgien au CHU de Bordeaux, Praticien hospitalier,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et de vous être rendu disponible. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

## **A tous les médecins qui m'ont beaucoup appris,**

A Laure qui m'a fait participer à mes premières salles de naissance à Dax, merci pour ta pédagogie, j'ai énormément appris à tes côtés.

Au Dr Chevrel, Dr Chenel, Gaëlle et Aurélie.

Au Dr Sarlangue et au Dr Joly, merci pour vos enseignements fondamentaux et votre rigueur.

A Mathilde, merci pour ce semestre,

A Emilie, bien plus qu'une chef, « Tié la famille !! », merci d'avoir apporté cette bonne humeur quotidienne pendant ces 6 mois.

A Clara qui m'a fait aimer la neuropédiatrie durant l'externat, que j'ai été heureuse de retrouver aux urgences interne, à tous les chefs des urgences pédiatriques et du post urgences. Venir travailler à vos côtés la journée comme la nuit a toujours été un plaisir.

A tous les médecins d'oncopédiatrie et à Leila, Cécile et Stéphane, qui m'ont en appris durant ce semestre en hôpital de jour.

A tous les médecins de neuropédiatrie qui m'ont énormément appris et m'ont conforté dans mon choix. Merci Marie pour ta bienveillance, tes enseignements et tes conseils précieux, merci Caroline pour tout ce que tu m'as appris et pour ta rigueur.

J'ai hâte de revenir apprendre à vos côtés dans 6 mois.

A Marie T et ses coups de folie.

Camille, merci pour tes conseils toujours pertinents, merci d'être toujours là.

Adriane, à quand des petites randos autour de Barèges ensemble ?

A tous les médecins de réanimation pédiatrique, les 6 mois à vos côtés ont été un réel plaisir.

Julie, Astrid, Paul, Hala, Barbara, Olivier, Pauline, merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A toute l'équipe de la maternité avec qui j'ai énormément appris, Olivier, Sophie, Muriel, Agnès, Eric, Christophe, Lucie, Marion, Damien (« wouhouuuuuuuuuuu »).

Sandrine, merci pour ta bienveillance.

A tous les médecins du service de pédiatrie de Bayonne.

Merci pour ce dernier semestre.

A l'équipe de néonatalogie, Charlotte, merci pour ton soutien tout au long du semestre, à Philippe, merci pour ta confiance, à Hélène et à Gaël.

A Anthéa, avec qui j'aurais aimé plus travailler.

A tous les autres pédiatres avec qui j'ai hâte de plus travailler Cathy, Céline, Leire, Fanny, Claudine, Aurélie, Marie-Elise, Elise, Marie.

A Leila et Serge, merci pour votre soutien.

Je suis heureuse de continuer à apprendre à vos côtés ces 6 prochains mois.

**Aux équipes paramédicales, sans qui cet internat n'aurait pas été si facile,**

A l'équipe de Dax. Vous êtes géniales, merci pour ce semestre.

Aux équipes de jour et de nuit des urgences pédiatriques, merci pour toutes ces gardes et nuits blanches,

Merci Claire, Céline et Céline, Sony, Maëlle, Fanny et tous les autres,

A toute l'équipe de neuropédiatrie, toujours au top, Charlotte, Krystle, Katleen, Marie, Laura, Mélanie, Pauline, Arnaud.

Aux équipes du post urgences, d'oncopédiatrie, de réanimation pédiatrique, et de néonatalogie.

A l'équipe de néonatalogie de Bayonne, merci pour ce semestre à vos côtés.

A Natacha, merci pour ces consultations enrichissantes.

A l'équipe de pédiatrie générale et des urgences pédiatrique de Bayonne.

## **A ma famille,**

A maman et papa, qui m'ont apporté un soutien sans faille pendant toutes ces années. Vous avez toujours été là pour me motiver et me faire prendre confiance en moi. Je sais que je peux compter sur vous à chaque instant. Merci pour tout.

A mamie et papi, vous m'avez tellement manqué pendant toutes ces années à Bordeaux. Promis nous allons à nouveau passer plein de moments ensemble.

A François et Philippe, Mélissa et Tess, tonton Thierry et tatie Coco.  
A Alice et Lucas mon filleul le petit dernier. J'ai hâte de revenir vous voir.

A Papi Paul que je peux maintenant voir bien plus souvent, à tonton Ludo et Laure, à mes petites cousines qui sont loin.

## **A mes amis du Pays-Basque,**

A Jaja, les cours d'initiation musicale et de piano sont maintenant bien loin et les petites « Sixièmes » ont bien grandi. Merci pour cette amitié en or et d'être toujours présente.  
A Pascale, Domi, Inès et les « Gps » Lasserre, une famille avec laquelle je me sens toujours bien.

A Rojo, ma « maire » adorée, merci de m'avoir soutenue toutes ces années et d'avoir cru en moi à fond. Il me tarde de profiter à nouveau de plein de moments ensemble.

A Romy, que j'ai l'impression de connaître depuis des années et que j'aurais aimé connaître plus tôt. Toujours motivée pour danser jusqu'au petit matin. Hâte de revivre ces soirées. Mais aussi .... Vivement des petites sorties avec ton beau vélo !!!

A Quitou, merci d'être toujours là, toujours de bonne humeur et toujours partante. Vivement le prochain goûter.

A Méla ma plus vieille amie, je suis fière que notre amitié ne change pas malgré les années et la distance.  
Aux Errea que j'aimerais voir plus souvent.

A Camcam la plus stylée de mes copines influenceuses et à Carole la plus en retard des copines, merci pour tous les bons moments passés ensemble. A quand les sessions surf ?

A Paola, mon amie et ma meilleure coloc ! Trop de chance d'avoir pu vivre 6 mois avec toi et tes Dinosaurus !!! Soberra askara zira !

A Béné, merci pour ton amitié, merci pour ton aide précieuse et tous tes conseils pour les statistiques de cette thèse.

A Marie, à la famille Martin, et aux journées et soirées au ski passées ensemble.

Aux Baillau, merci pour votre accueil toujours chaleureux.

## **Aux copains de médecine,**

A mes « killeuses » Math, Ebru et Paupau, avec qui j'ai passé tant de moments de joies, de fêtes et de galères durant l'externat. C'est en partie grâce à vous que j'en suis là. Vous me manquez.

A ma promo de rêve,

Greg, mon binôme en onco, merci d'avoir répondu au téléphone pendant les 6 mois passé ensemble,

Agathe, avec qui j'ai eu la chance de partager un an d'internat, merci pour ton soutien et surtout d'avoir ri à mes meilleures blagues,

Camille, merci pour ce semestre en réa,

Juju, Audrey et Audrey, Béa, Chloé, Marie-No avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler.

A tous mes cointernes,

Candice, merci pour tous ces beaux moments passés ensemble. Tu me manques.

Margaux et toutes tes péripéties, hâte d'être au courant des nouvelles !

Chloé, Claire et Alix, j'ai adoré ce semestre passé ensemble, vivement qu'on se retrouve !!!  
Alix, j'ai hâte de rencontrer Aglaé !

A James, Paul et Mélissa qui m'ont « appris à être interne ». Merci pour ce premier semestre inoubliable.

A Sandra, avec qui j'ai bien galéré et rigolé pendant notre semestre, crois en toi !

A mes cointernes d'onco, Commandant Arnoux, Jean, Constance et Béa, merci d'avoir toujours mis la bonne ambiance.

A mes cointernes de réa, Thomas, Pierre, Prisca, Maram, Olivier, Mathilde.

A Popo, merci pour ton soutien durant ce dernier semestre à Bayonne.

A mes cointernes bayonnais.

## **A Quentin,**

Pour ton soutien quotidien et ta patience durant ces années d'internat. La vie est plus belle à tes côtés. Une nouvelle page se tourne avec de nouveaux projets et moments de bonheur à partager. Merci pour tout.

**Enfin, à tous les patients et leur famille,** auprès desquels j'ai le plus appris.



# TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>GENERALITES</b>	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>EPILEPSIE</b>	<b>14</b>
2.1.1	Définitions	14
2.1.2	Classification (Figure 1)	15
2.1.3	Epidémiologie	18
2.1.4	La démarche thérapeutique	19
<b>2.2</b>	<b>LA STIMULATION DU NERF VAGUE</b>	<b>24</b>
2.2.1	Anatomie	24
2.2.2	Dispositif de stimulation	26
2.2.3	Mise en place du dispositif	29
2.2.4	Réglage de la stimulation vagale	30
2.2.5	Indications	31
2.2.6	Contre-indications	31
2.2.7	Effets secondaires	32
2.2.8	Les différents dispositifs et leurs particularités	32
<b>3</b>	<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>33</b>
<b>3.1</b>	<b>Description de l'étude</b>	<b>33</b>
<b>3.2</b>	<b>Description de la population</b>	<b>33</b>
<b>3.3</b>	<b>Objectif principal de l'étude</b>	<b>33</b>
<b>3.4</b>	<b>Objectifs secondaires de l'étude</b>	<b>33</b>
<b>3.5</b>	<b>Recueil des données</b>	<b>34</b>
3.5.1	Données démographiques et anamnestiques	34
3.5.2	Données cliniques	34
<b>3.6</b>	<b>Analyses statistiques</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>36</b>
<b>4.1</b>	<b>Description de la population</b>	<b>36</b>
<b>4.2</b>	<b>Résultats après pose du stimulateur du nerf vague</b>	<b>38</b>
4.2.1	Fréquence des crises	38
4.2.2	Relation entre efficacité et âge d'implantation du SNV	42
4.2.3	Relation entre efficacité et délai d'implantation du SNV par rapport au début de l'épilepsie	44
4.2.4	Relation entre efficacité et nombre d'antiépileptiques essayés avant la mise en place du SNV.	44
4.2.5	Intensité des crises	45
4.2.6	Humeur et comportement	45
4.2.7	Le début d'efficacité	45
4.2.8	La période d'équilibre	46
4.2.9	Efficacité de l'aimant	48
4.2.10	Cas particulier du syndrome de Lennox-Gastaut	48

4.2.11	Effets secondaires et retraits de stimulateurs	50
4.2.12	Durée de vie des stimulateurs	51
<b>5</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>53</b>
5.1	Efficacité sur la fréquence des crises	53
5.2	Atteinte d'une période d'équilibre de l'épilepsie et cycles de stimulation	54
5.3	Facteurs prédictifs de réponse à la stimulation	55
5.4	Efficacité de l'aimant	56
5.5	Comportement et qualité de vie	56
5.6	Le syndrome de Lennox-Gastaut	56
5.7	Les effets secondaires	56
5.8	Limites	57
<b>6</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>59</b>
<b>8</b>	<b>ANNEXES</b>	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>68</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 : Démarche de classification des épilepsies (9)</b>	<b>15</b>
<b>Figure 2 : Types de crises (8)</b>	<b>16</b>
<b>Figure 3 : Classification des syndromes épileptiques selon l'étiologie, le type de crise et l'âge de début</b>	<b>17</b>
<b>Figure 4 : Proportions de patients présentant une épilepsie résolue sous ou sans traitement (traits épais) depuis 10 ans et sans traitement au cours des 5 dernières années (traits fins) par étiologie des crises, sur 50 ans de suivi de l'épilepsie infantile finlandaise (cohorte TACOE)</b>	<b>18</b>
<b>Figure 5 : Démarche thérapeutique dans la mise en place d'un traitement antiépileptique (Perucca et al, 2018) (20)</b>	<b>19</b>
<b>Figure 6 : Augmentation de la probabilité d'absence de crises pendant 1 an pour chaque schéma thérapeutique antiépileptique supplémentaire essayé</b>	<b>20</b>
<b>Figure 7 : Chirurgie de l'épilepsie (25)</b>	<b>21</b>
<b>Figure 8 : Séquence de traitement pour les épilepsies pharmaco-résistantes (25)</b>	<b>22</b>
<b>Figure 9 : Mécanismes de résistances aux médicaments antiépileptiques (27)</b>	<b>22</b>
<b>Figure 10 : Nerf vague, portion crânienne et cervicale</b>	<b>24</b>
<b>Figure 11 : Circuits afférents et efférents du nerf vague (30)</b>	<b>26</b>
<b>Figure 12 : Dispositif de stimulation du nerf vague</b>	<b>27</b>
<b>Figure 13: Télécommande de programmation</b>	<b>27</b>
<b>Figure 14 : Voies ascendantes impliquées dans la stimulation du nerf vague</b>	<b>28</b>
<b>Figure 15 : Schéma de stimulation</b>	<b>30</b>
<b>Figure 16 : Coefficients d'utilisation pour les différents réglages des temps ON et OFF</b>	<b>31</b>
<b>Figure 17 : Fréquence des crises avant la pose du SNV (n=68)</b>	<b>38</b>
<b>Figure 18 : Fréquence des crises après pose du SNV (n=67)</b>	<b>39</b>
<b>Figure 19 : Délai entre l'activation du SNV et l'atteinte d'une période d'équilibre (n=47)</b>	<b>47</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 : Caractéristiques des enfants ayant bénéficié de la pose d'un stimulateur du nerf vague, entre 2010 et 2020, au CHU de Bordeaux (n=71)</b>	<b>37</b>
<b>Tableau 2 : Fréquence des crises après implantation du SNV (n=67)</b>	<b>38</b>
<b>Tableau 3 : Efficacité selon les types de crises</b>	<b>40</b>
<b>Tableau 4 : Efficacité significative et types d'épilepsie (n= 67)</b>	<b>41</b>
<b>Tableau 5 : Efficacité significative et étiologie de l'épilepsie (n= 67)</b>	<b>41</b>
<b>Tableau 6 : Efficacité significative et non significative dans les différents syndromes épileptiques (n= 67)</b>	<b>42</b>
<b>Tableau 7 : Relation entre efficacité significative et âge d'implantation du SNV (n=67)</b>	<b>43</b>
<b>Tableau 8 : Distribution de l'âge à l'implantation selon l'efficacité du SNV (n=67)</b>	<b>43</b>
<b>Tableau 9 : Relation entre efficacité significative et délai d'implantation du SNV par rapport au début de l'épilepsie (n=67)</b>	<b>44</b>
<b>Tableau 10 : Évolution de l'humeur et/ou du comportement sous SNV et étiologie de l'épilepsie (n= 40)</b>	<b>45</b>
<b>Tableau 11 : Période d'équilibre et type d'épilepsie (n=68)</b>	<b>46</b>
<b>Tableau 12 : Période d'équilibre et étiologie de l'épilepsie (n=68)</b>	<b>46</b>
<b>Tableau 13 : Période d'équilibre et syndrome épileptique (n=68)</b>	<b>46</b>
<b>Tableau 14 : Calcul de la dose quotidienne en milli Coulomb (mC)</b>	<b>47</b>
<b>Tableau 15 : Caractéristiques des patients atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut (n = 17)</b>	<b>49</b>
<b>Tableau 16 : Efficacité sur SNV chez les patients atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut (n=17)</b>	<b>50</b>
<b>Tableau 17 : Effets secondaires (n=30)</b>	<b>51</b>
<b>Tableau 18 : Durée de vie des SNV (n=76)</b>	<b>52</b>

## ABREVIATIONS

AE	Antiépileptiques
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNB(F)	Convulsions Néonatales Bénignes (Familiales)
EEG	Electro-encéphalogramme
EEIP	Encéphalopathie Epileptique Infantile Précoce
EMP	Epilepsies Myocloniques Progressives
FDA	Food and Drug Administration
FIRES	Febrile infection-related epilepsy syndrome
ILAE	International League Against Epilepsy
INSERM	Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LC	Locus Coeruleus
NTS	Nucleus Tractus Solitarii
POCS	Pointes Ondes Aigues Continue du Sommeil
S-EEG	Stéréo-électro-encéphalogramme
SNV	Stimulateur du Nerf Vague
SPECT	Tomodensitométrie à émission monophotonique ictale et intercritique

# 1 INTRODUCTION

L'épilepsie est la maladie neurologique la plus fréquente chez l'enfant. Elle survient sur un cerveau en plein développement et impacte de façon durable les capacités cognitives de ceux-ci et donc leur devenir adulte (1)(2).

Les médicaments antiépileptiques sont la première ligne de traitement. Environ 30% des personnes atteintes ont une épilepsie pharmaco-résistante (3)(4), et la majorité n'est pas éligible à un traitement chirurgical de l'épilepsie.

La stimulation du nerf vague a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 1997, comme traitement d'appoint dans les épilepsies pharmaco-résistantes chez les personnes âgées de plus de 12 ans. En 2017, elle a approuvé l'utilisation de la stimulation du nerf vague chez les patients de plus de 4 ans présentant des crises d'épilepsie focales et résistantes aux traitements médicamenteux antiépileptiques.

Depuis, son efficacité a été démontrée dans de nombreux types d'épilepsie et syndromes avec un profil d'effets secondaires prévisibles et bénins. En plus de son efficacité sur la fréquence des crises épileptiques, la stimulation du nerf vague a également un rôle sur l'humeur, le comportement, la cognition et la qualité de vie.

Les paramètres de stimulation optimaux et les facteurs prédictifs d'une réponse à la stimulation du nerf vague sont encore peu connus.

L'objectif principal de cette étude est d'analyser la réponse à la stimulation du nerf vague notamment son efficacité chez 71 enfants ayant bénéficié d'une implantation d'un stimulateur du nerf vague au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux entre 2010 et 2020. Sont aussi décrits les conséquences sur le nombre de traitements médicamenteux antiépileptiques, les effets secondaires présentés au cours du suivi et la durée de vie des différents générateurs.

## 2 GENERALITES

### 2.1 EPILEPSIE

#### 2.1.1 Définitions

Le terme « épilepsie » vient du grec et signifie « saisir par surprise ».

Une crise d'épilepsie est définie comme « une manifestation transitoire de signes et/ou de symptômes due à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau » (5).

L'épilepsie n'est pas une entité pathologique unique, mais une variété de troubles reflétant un dysfonctionnement cérébral sous-jacent qui peut résulter de nombreuses causes différentes (5).

L'ILAE (International League Against Epilepsy) donnait en 2014 une nouvelle définition : « L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes :

1. Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ;
2. Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées ;
3. Diagnostic d'un syndrome épileptique. »

L'épilepsie est considérée comme étant résolue chez les patients qui présentaient un syndrome épileptique âge-dépendant, qui ont désormais dépassé l'âge correspondant, et chez ceux qui n'ont pas eu de crise au cours des 10 dernières années sans avoir pris d'antiépileptique depuis au moins 5 ans (6).

En 2010, Kwan et al. (7) définissait la pharmaco-résistance comme « l'échec d'essais adéquats de deux schémas de traitements médicamenteux antiépileptiques tolérés, choisis et utilisés de manière appropriée (que ce soit en monothérapie ou en association) pour obtenir une absence de crise prolongée ».

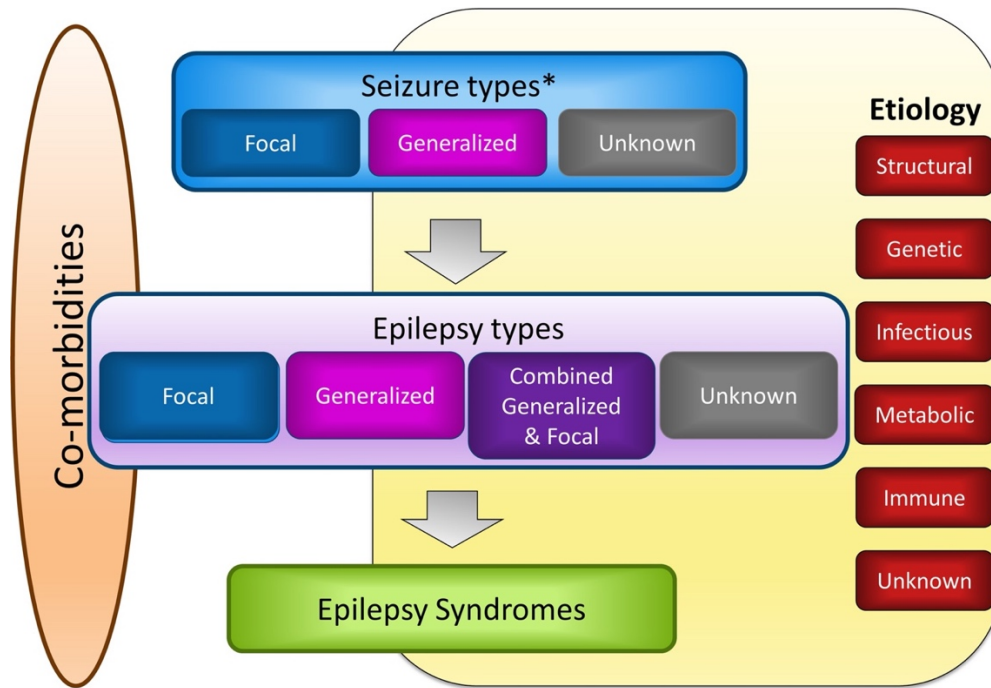
« Adéquat » signifie :

- une posologie suffisante pendant un temps suffisant ;
- une titration correcte pour éviter la survenue de crise et d'effets secondaires ;
- les raisons de l'arrêt (si arrêt) : efficacité insuffisante, effets secondaires, longue période libre de crise.

Les patients répondeurs étaient définis par l'absence de crise (3 fois la durée la plus longue sans crise avant intervention), ou 12 mois sans crise.

## 2.1.2 Classification (Figure 1)

En 2017, l'ILAE mettait à jour la classification des épilepsies pour refléter la compréhension des épilepsies et de leurs mécanismes sous-jacents à la suite de progrès scientifiques majeurs qui ont eu lieu depuis la dernière classification ratifiée en 1989 (8).



**Figure 1 : Démarche de classification des épilepsies (9)**

Le point de départ est la détermination du type de crise (Figure 2).

Les crises sont divisées en crises focales, généralisées, inclassables (si le début de la crise est mal connu), avec des sous-catégories de crises motrices, non motrices.

Les crises généralisées peuvent être motrices : spasmes tonico-cloniques, cloniques, toniques, myocloniques, myocloniques-toniques-cloniques, myocloniques-atoniques, atoniques, spasmes.

Les crises à début généralisé peuvent également être non motrices (absences) : absences typiques, absences atypiques, absences myocloniques ou absences avec myoclonies des paupières.

Pour les crises focales, le niveau de conscience peut éventuellement être précisé.

Les crises focales motrices peuvent être définies comme : atoniques, toniques, cloniques, myocloniques ou spasmes épileptiques.

D'autres comportements moteurs manifestation moins focaux incluent l'activité hyperkinétique (pédaler, se débattre) et les automatismes.

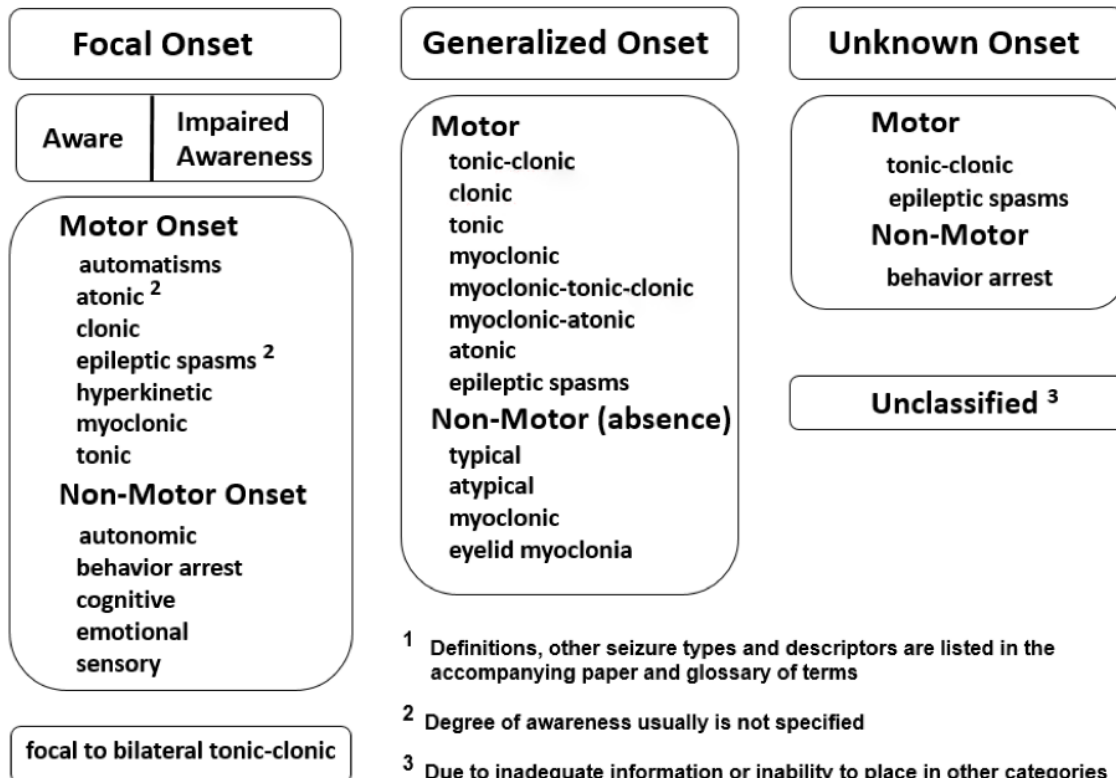
Les crises focales non motrices peuvent concerner :

- Des crises autonomes focales (sensations gastro-intestinales, une sensation de chaleur ou de froid, des bouffées vasomotrices, une piloérection, des palpitations, une excitation sexuelle, des changements respiratoires ou d'autres effets autonomes),



- Des crises cognitives (déficits du langage, de la pensée ou des fonctions corticales supérieures associées pendant les crises et lorsque ces symptômes l'emportent sur les autres manifestations de la crise),
- Des crises émotionnelles avec des changements émotionnels,
- Des crises sensorielles (sensations somatosensorielles, olfactives, visuelles, auditives, gustatives, chaudes-froides ou vestibulaires),
- Des crises focales avec arrêt du comportement impliquant l'arrêt du mouvement et l'absence de réponse (8).

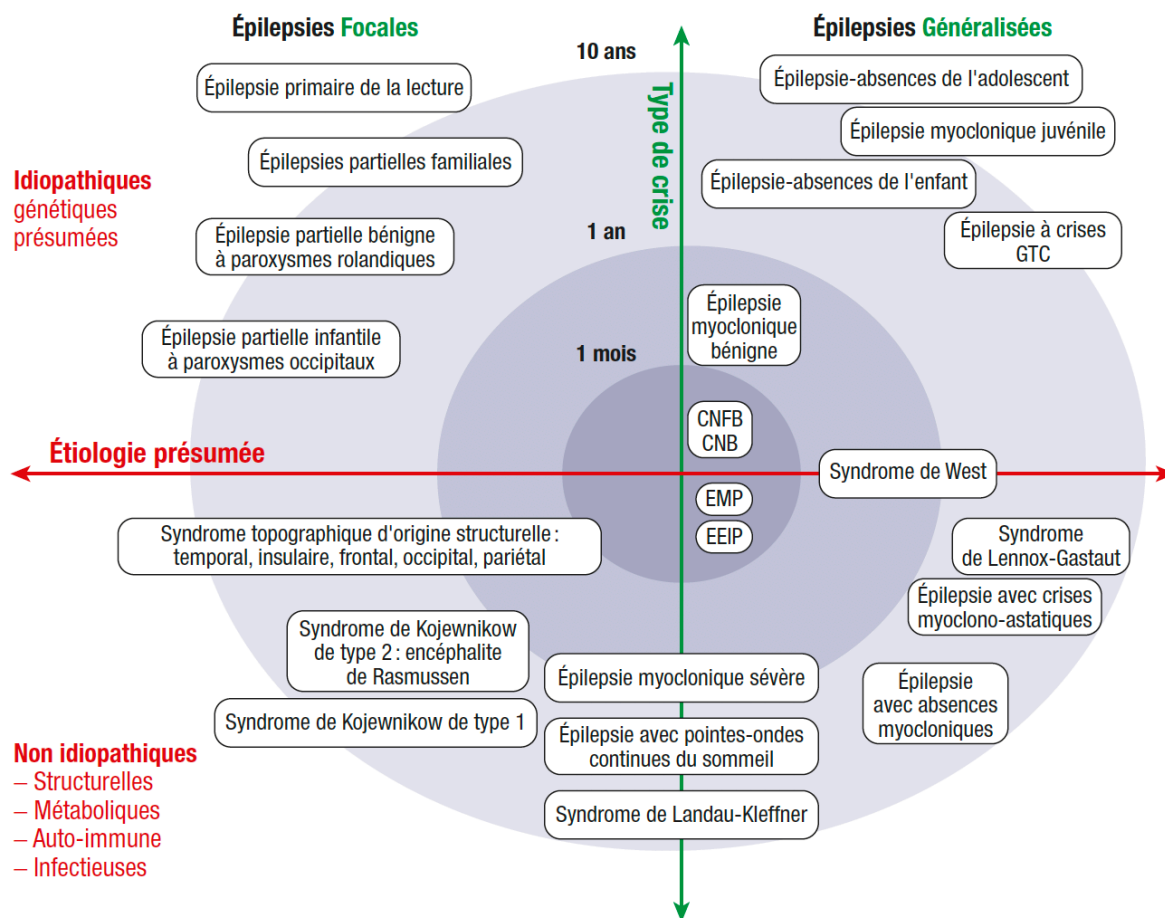
## ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version <sup>1</sup>



**Figure 2 : Types de crises (8)**

Le deuxième niveau est celui du type d'épilepsie (Figure 2). Il suppose que le patient ait un diagnostic d'épilepsie basé sur la définition proposée en 2014. L'épilepsie peut être focale, généralisée, focale et généralisée combinée, inconnue.

Le troisième niveau de la classification est le diagnostic de syndrome épileptique. Un syndrome épileptique est défini par l'association constante et non fortuite de caractéristiques cliniques et paracliniques telles que le type de crises, l'EEG et l'imagerie. Il comprend souvent des caractéristiques dépendantes de l'âge telles que l'âge de début et de rémission (le cas échéant), les facteurs favorisant les crises, leurs survenues variables en fonction du cycle veille-sommeil et parfois le pronostic (4).



**Figure 3 : Classification des syndromes épileptiques selon l'étiologie, le type de crise et l'âge de début**

*CNB(F), convulsions néonatales bénignes (familiales) ; EMP, épilepsies myocloniques progressives ; EEIP, encéphalopathie épileptique infantile précoce*  
 (Source : CEN, 2019, illustration de Carole Fumat, d'après S. Nguyen)

Parmi les différents syndromes connus, nous définissons le syndrome de Lennox-Gastaut et le syndrome de Doose : les deux syndromes les plus fréquents dans notre cohorte.

Le syndrome de Lennox-Gastaut est une encéphalopathie épileptique pharmaco-résistante qui apparaît entre 2 et 7 ans. Il est caractérisé par la triade des symptômes suivants :

- Les différentes crises épileptiques (absences atypiques, crises toniques survenant le plus souvent la nuit et chutes brutales atoniques ou myocloniques),
- Un tracé anormal de l'EEG avec des pointes-ondes lentes, diffuses, intercritiques (<3 Hz) lors de la veille, et des rythmes rapides (10 Hz) pendant le sommeil,
- Un ralentissement du développement intellectuel avec des troubles de la personnalité, critère qui n'est pas toujours présent au début de la maladie (10)(11)(12).

Le syndrome de Doose ou épilepsie myoclonico-astatique est une épilepsie pharmaco-résistante caractérisée par l'apparition de crises tonico-cloniques, parfois répétées en peu de

temps, voire la même journée. Quelques semaines plus tard, des crises myoclonono-atoniques apparaissent. Ces crises sont caractérisées par une perte brutale de tonus musculaire associée à une projection en avant ou en arrière. L'EEG montre des pointes-ondes généralisées ou des polypointes-ondes. Elles surviennent entre l'âge de 7 mois et 6 ans. Le développement psychomoteur est normal avant l'apparition des crises. Puis le pronostic cognitif est variable allant d'une cognition normale à une déficience intellectuelle modérée. L'IRM ne montre pas d'anomalie cérébrale structurale (13) (14).

La nouvelle classification intègre l'étiologie à chaque niveau pour souligner la nécessité de considérer l'étiologie à chaque étape du diagnostic, car elle comporte souvent des implications thérapeutiques importantes. L'étiologie est divisée en six sous-groupes (structurale, génétique, infectieuse, métabolique, immune, inconnue) sélectionnés en raison de leurs conséquences thérapeutiques potentielles (15).

### 2.1.3 Epidémiologie

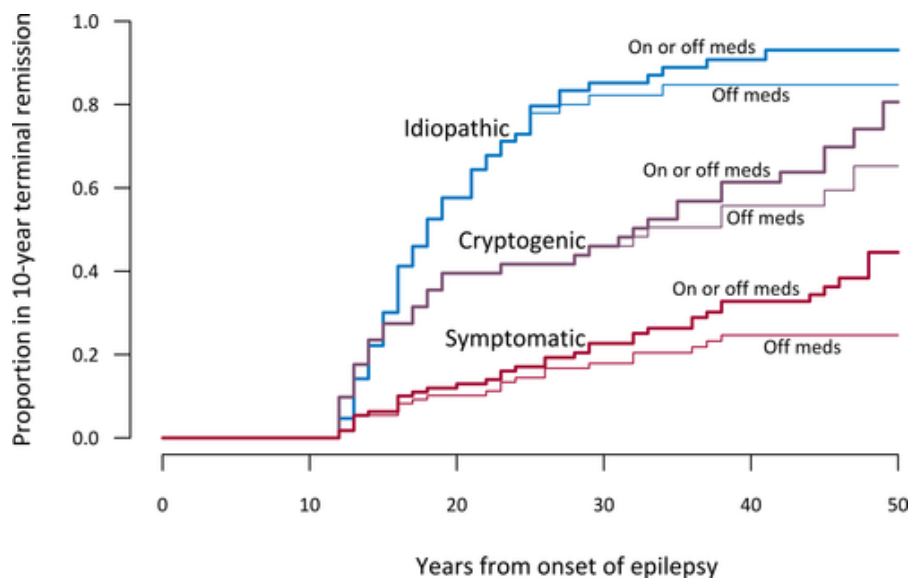
En France, on estime selon l'INSERM que 600 000 personnes souffrent d'épilepsie. Près de la moitié d'entre elles sont âgées de moins de 20 ans. À l'échelle internationale, l'incidence de la maladie serait de 50 à 100 cas pour 100 000 habitants (selon le niveau de revenu et le système de soins du pays), soit 60 millions de malades.

L'incidence de l'épilepsie chez l'enfant est évaluée à 41-187/100 000, la prévalence est de 3,2-5,5/1000 dans les pays développés (16).

La pharmaco-résistance concernerait environ 30% des patients (3)(4).

Le pronostic dépend en grande partie de l'étiologie de l'épilepsie (Figure 4) (17). La majorité des patients survivants atteints d'épilepsie dans l'enfance atteindront une rémission de 10 ans sans médicament, soit une épilepsie dite résolue selon la définition de l'ILAE.

La Figure 4 montre les proportions de patients ayant une épilepsie résolue à partir de 10 ans après son début selon l'étiologie de l'épilepsie et la présence de traitements antiépileptiques.



**Figure 4 : Proportions de patients présentant une épilepsie résolue sous ou sans traitement (traits épais) depuis 10 ans et sans traitement au cours des 5 dernières années (traits fins) par étiologie des crises, sur 50 ans de suivi de l'épilepsie infantile finlandaise (cohorte TACOE)**

(log-rank  $p < 0.001$  pour les patients avec et sans traitement et sans traitement au cours des 5 dernières années) (Sillanpää et al, 2015)(17)

## 2.1.4 La démarche thérapeutique

### 2.1.4.1 Les médicaments antiépileptiques

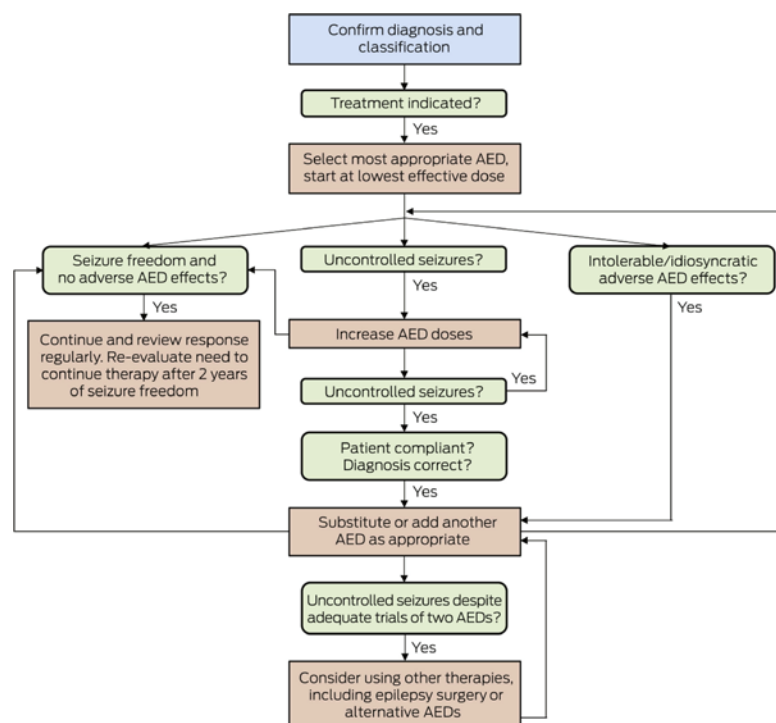
Les médicaments antiépileptiques constituent le traitement de première ligne des épilepsies. L'objectif est d'assurer la meilleure qualité de vie possible en maximisant le contrôle des crises et en minimisant la toxicité des médicaments. La décision de commencer le traitement nécessite donc une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

Environ deux tiers des personnes atteintes d'épilepsie ne font plus de crises grâce aux médicaments antiépileptiques. La réponse varie en fonction de différents facteurs, notamment le syndrome épileptique, l'étiologie et la fréquence des crises avant le traitement.

Certains enfants atteints d'épilepsies réfractaires pourraient être identifiés au début de la maladie. En effet, l'absence de réponse au premier médicament, la présence d'épilepsie symptomatique (ou présumée symptomatique), une fréquence élevée de crises au début de la maladie, la survenue d'un état de mal épileptique, des anomalies observées à l'examen neurologique et à l'électroencéphalogramme sont des facteurs prédictifs d'épilepsie pharmacorésistante (3)(18).

Concernant les patients atteints de crises néonatales, une résistance au traitement des crises néonatales et une étiologie métabolique-génétique (19) sont des facteurs prédictifs de pharmaco-résistance.

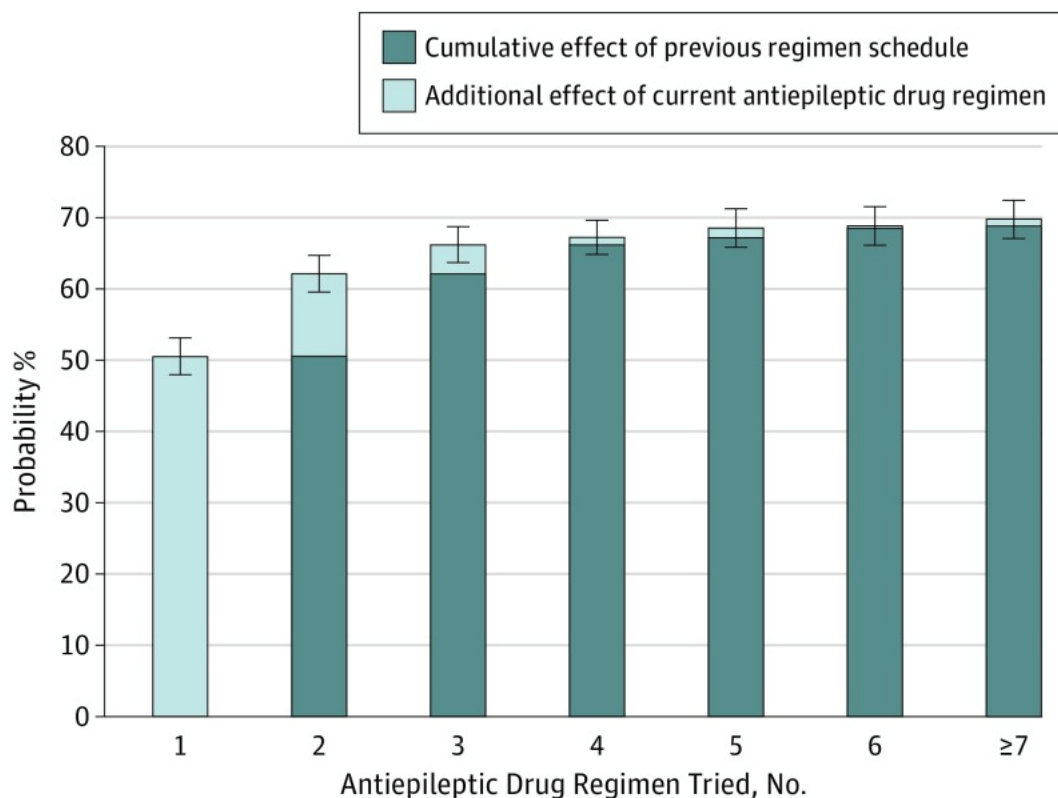
Les principes généraux guidant la thérapie pharmacologique sont illustrés dans la figure 5 (20).



**Figure 5 : Démarche thérapeutique dans la mise en place d'un traitement antiépileptique (Perucca et al, 2018) (20)**

En cas d'épilepsie non contrôlée après l'essai de deux traitements médicamenteux antiépileptiques, d'autres thérapeutiques sont à envisager.

En effet, malgré la mise sur le marché de nouveaux antiépileptiques, Chen et al. (21) montraient que si les deux premiers médicaments n'avaient pas réussi à contrôler toutes les crises, le troisième schéma de traitements médicamenteux antiépileptiques n'offrait qu'une probabilité supplémentaire de 4,1 % d'absence de crises. À partir du quatrième schéma de traitements médicamenteux antiépileptiques, chaque médicament antiépileptique supplémentaire n'ajoutait qu'une probabilité d'environ 1 % ou moins d'absence de crises.



**Figure 6 : Augmentation de la probabilité d'absence de crises pendant 1 an pour chaque schéma thérapeutique antiépileptique supplémentaire essayé**

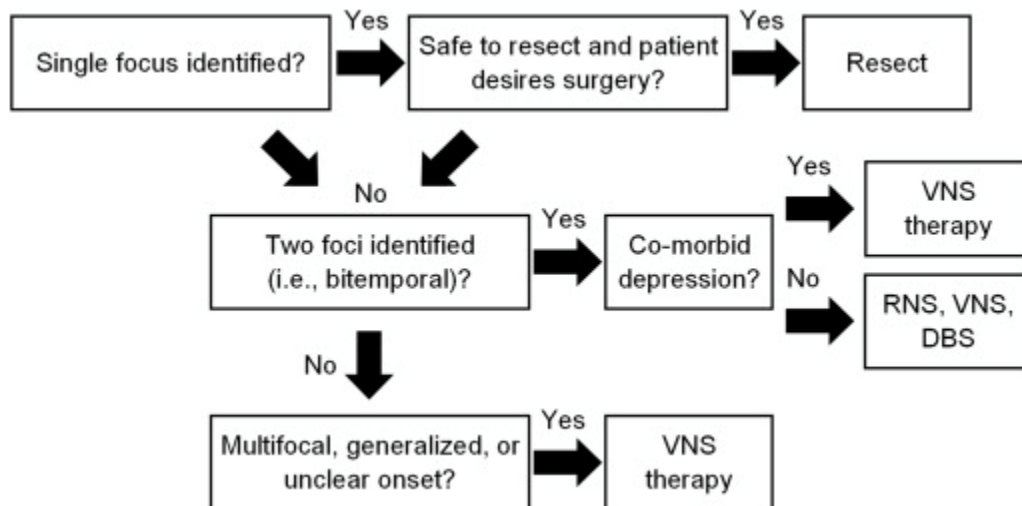
*Le pourcentage de patients ayant obtenu une absence de crises avec les premiers, deuxièmes, troisièmes, quatrièmes, cinquièmes, sixièmes et septièmes schémas de traitements antiépileptiques était respectivement de 50,5 %, 11,6 %, 0,99 %, 1,34 %, 0,28 % et 0,94 % (21).*

#### 2.1.4.2 Traitement chirurgical

La chirurgie doit être envisagée si le patient ne répond pas à deux traitements antiépileptiques bien conduits et qu'il présente une épilepsie focale. Le traitement chirurgical implique la résection, ou moins fréquemment la déconnexion ou la destruction du tissu épileptique. C'est le traitement le plus efficace pour certains patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante.

L'absence de crise est obtenue chez une proportion variable de patients selon le type d'épilepsie, la pathologie sous-jacente, la durée du suivi et la série rapportée. La cognition, le comportement et la qualité de vie peuvent s'améliorer considérablement après une chirurgie de l'épilepsie, en particulier chez les enfants.

L'indication est posée après la réalisation d'un bilan pré-chirurgical : EEG (EEG inter-critique, vidéo EEG, Stéréo-électro-encéphalogramme (S-EEG)), imagerie structurale (IRM cérébrale), imagerie fonctionnelle (IRM fonctionnelle, tomodensitométrie à émission monophotonique ictale et intercritique (SPECT)), évaluations neuropsychologiques et parfois neuropsychiatriques. Ce bilan vise à délimiter la zone épileptogène et à estimer la morbidité post-opératoire (22)(23)(24).



**Figure 7 : Chirurgie de l'épilepsie (25)**

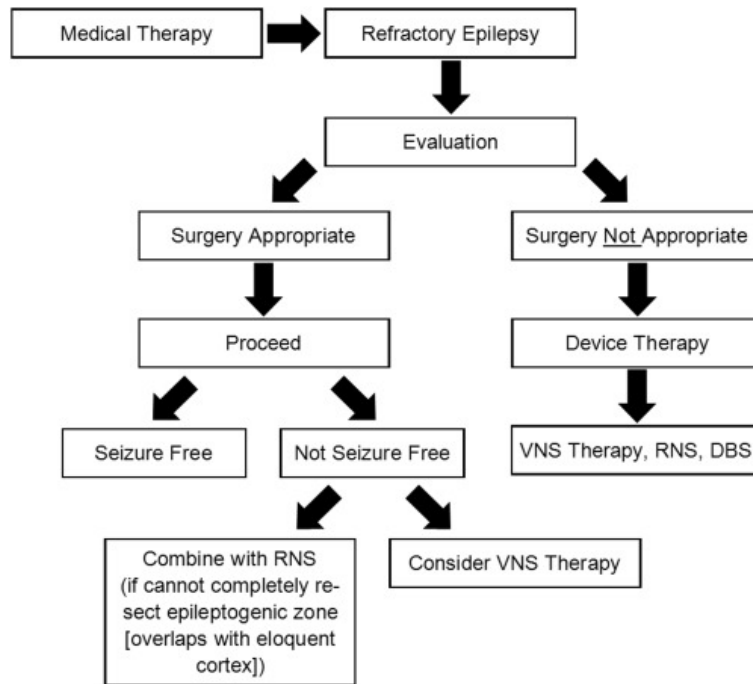
#### 2.1.4.3 Régime cétogène

Le régime cétogène est un régime riche en graisses, en protéines adéquates et pauvre en glucides. C'est le traitement de première intention pour le syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1 et le déficit en complexe pyruvate déshydrogénase. C'est également un traitement efficace prouvé dans le cadre des épilepsies infantiles pharmaco-résistantes (26).

#### 2.1.4.4 Stimulation du nerf vague

La stimulation du nerf vague peut être proposée à des patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante, après exclusion d'évènements non épileptiques, et en cas d'inéligibilité à une prise en charge chirurgicale.



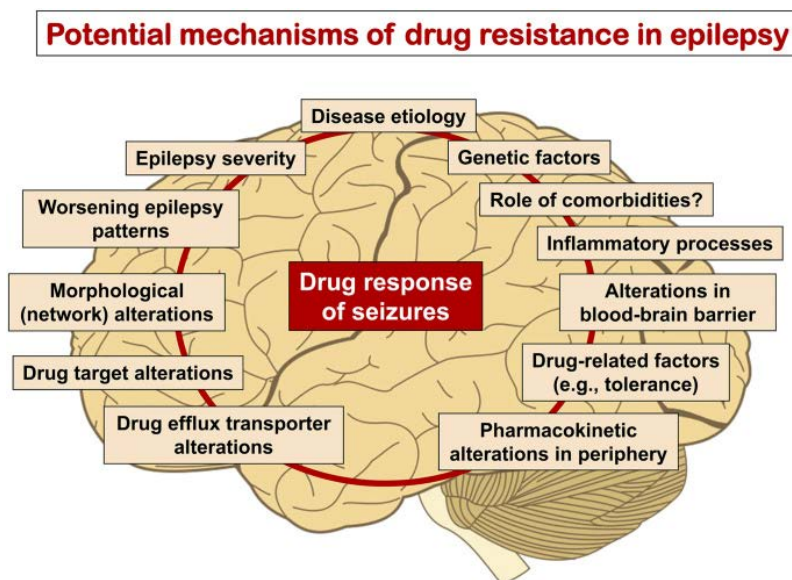


**Figure 8 : Séquence de traitement pour les épilepsies pharmaco-résistantes (25)**

#### 2.1.4.5 Les mécanismes de la pharmaco-résistance

Plusieurs facteurs influencent la réponse aux traitements médicamenteux antiépileptiques :

- Les facteurs humains : erreur de diagnostic, observance ;
- La maladie : étiologie, syndrome ;
- Le patient : effets secondaires, génétique ;
- La pharmacologie : absorption du médicament, distribution, biotransformation ;
- Les comorbidités : crises psychogènes non épileptiques.



**Figure 9 : Mécanismes de résistances aux médicaments antiépileptiques (27)**

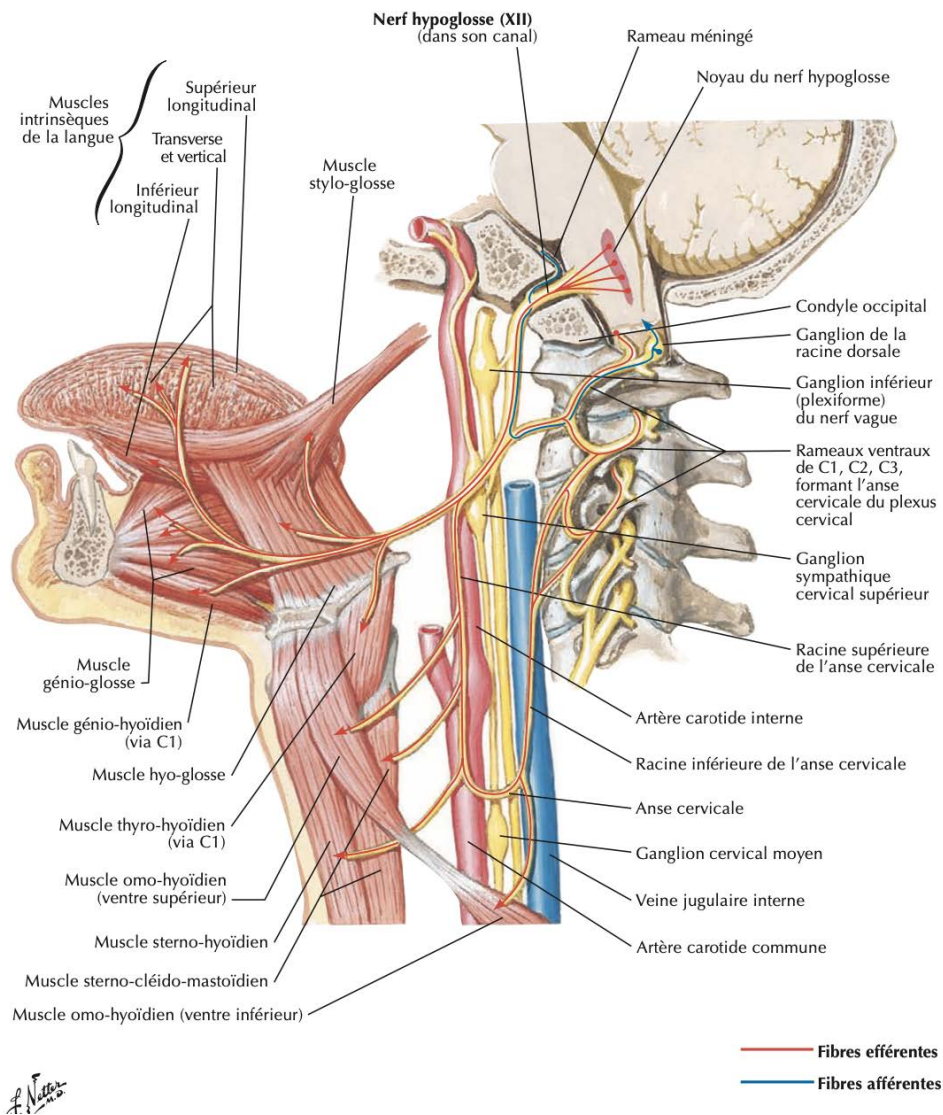
Il est donc important de considérer que la résistance au traitement antiépileptique n'est pas causée par un mécanisme unique chez tous les patients, mais plutôt par plusieurs mécanismes, qui peuvent survenir ensemble chez le même patient (27).



## 2.2 LA STIMULATION DU NERF VAGUE

### 2.2.1 Anatomie

#### 2.2.1.1 Anatomie descriptive



**Figure 10 : Nerf vague, portion crânienne et cervicale**

Le nerf vague est la X<sup>ème</sup> paire crânienne.

C'est le nerf crânien dont le territoire est le plus étendu puisqu'il présente une portion crânienne et cervicale, une portion thoracique et une portion abdominale.

Il naît au niveau du bulbe entre le nerf glossopharyngien (IX) et le nerf spinal accessoire (XI), au niveau du sillon collatéral postérieur de la moelle allongée, descend dans la gaine carotidienne, le long de l'artère carotide interne et de la veine jugulaire interne, pour gagner le médiastin. Il circule dans le thorax entre l'œsophage et la trachée, avec le nerf phrénique.

Il se déplace alors vers l'œsophage inférieur, les poumons, l'aorte, le cœur et leurs plexus associés (œsophagien, pulmonaire et cardiaque).

Les fibres restantes traversent le diaphragme, échangent des fibres bilatérales près de l'œsophage (commissure œsophagienne) et innervent plusieurs organes abdominaux (foie, veine porte, voies biliaires, estomac, reins, glandes surrénales, intestins et utérus) et ganglions ou plexus (cœliaque, hépatique, surrénal, gastroduodéal, mésentérique et myentérique) (28).

Durant son trajet, naissent plusieurs branches collatérales :

- Cervicales : rameau méningé, rameau auriculaire, rameaux pharyngiens, nerf du sinus carotidien, rameaux cardiaques supérieurs, nerf laryngé supérieur, nerf laryngé récurrent droit ;
- Thoraciques : rameaux cardiaques inférieurs, nerf récurrent laryngé gauche, rameaux pulmonaires, rameaux œsophagiens ;
- Abdominales : rameaux gastriques (X droit) ;
- Branches terminales : rameaux gastriques et hépatiques (X gauche), ganglions cœliaques (X droit).

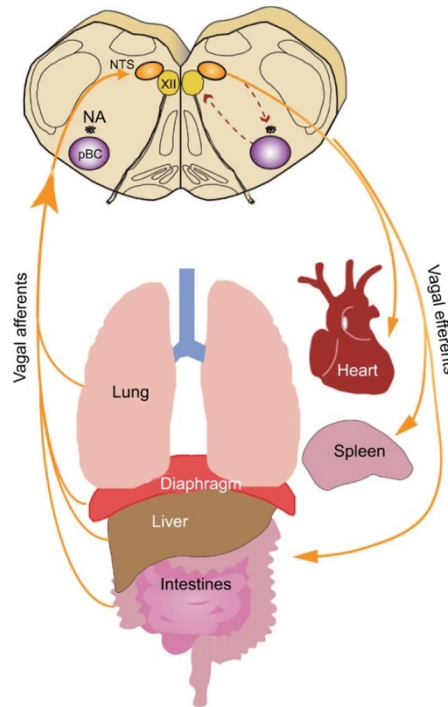
### 2.2.1.2 Anatomie fonctionnelle

Le nerf vague est un nerf mixte qui assure une fonction motrice, sensitive et végétative.

Il est constitué à 80% de fibres afférentes (sensorielles) la plupart myélinisées et à 20% de fibres efférentes (motrices), la plupart non myélinisées.

Il possède quatre noyaux situés sur le plancher du 4<sup>ème</sup> ventricule :

- Le noyau tractus solitarii (NTS) : destinataire de la plupart des fibres sensorielles afférentes avant de se projeter vers d'autres régions du système nerveux central, comme le locus coeruleus (LC) et les noyaux du raphé. Le cerveau antérieur et les structures limbiques reçoivent également des projections du NTS (29).
- Le noyau ambigu (NA) : noyau moteur, d'où proviennent les fibres motrices.
- Le noyau dorsal du nerf vague (DMN), d'où proviennent les fibres végétatives motrices et sensibles.
- Le noyau spinal du trijumeau (SNT) : ses fibres afférentes innervent le méat acoustique externe, la membrane tympanique, la dure-mère dans la fosse postérieure, l'hypopharynx, du larynx et de la partie supérieure de l'œsophage (28).



**Figure 11 : Circuits afférents et efférents du nerf vague (30)**

*Les afférences viscérales convergent vers le NTS dans le tronc cérébral, premier point d'intégration entre le système nerveux autonome périphérique et le système nerveux central. Les afférences viscérales se projettent à partir du noyau moteur dorsal du nerf vague et sont essentielles pour exercer un contrôle autonome à la périphérie. NA, nucleus ambiguus ; NTS, noyau du tractus solitaire ; pBC, complexe préBötzingier.*

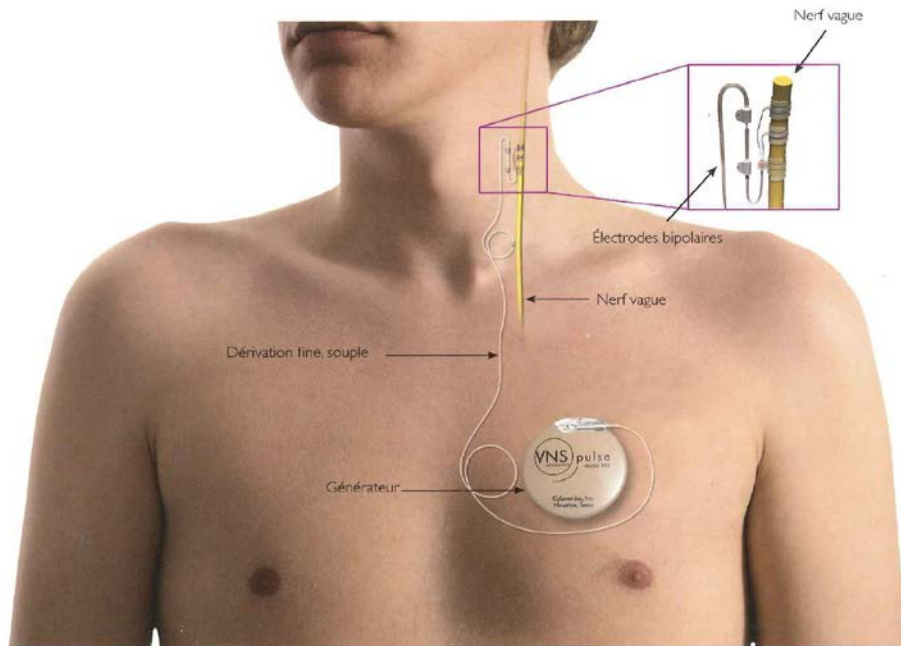
### 2.2.2 Dispositif de stimulation

Un dispositif de stimulation du nerf vague est constitué d'un générateur d'impulsions (Figure 12), d'une sonde se terminant par des électrodes hélicoïdales qui relaie le générateur au nerf vague et d'un système de programmation externe permettant de modifier les réglages de stimulation. La sonde et le générateur constituent la partie implantable du système de stimulation du nerf vague.

Le système de programmation est constitué d'une télécommande (Figure 13), d'un ordinateur avec logiciel de programmation et d'un accessoire de commande magnétique transcutané ou aimant.

Le générateur transmet des signaux électriques au nerf vague. Il est placé dans un boîtier en titane hermétique et il est alimenté par une seule pile. Les signaux électriques émis par le générateur sont transmis au nerf vague par l'intermédiaire de la sonde et des électrodes.

Le générateur d'impulsions peut également être déclenché s'il est inactif en plaçant l'aimant sur ce dernier pendant une seconde, puis en le retirant. Cette action peut être répétée au besoin.



**Figure 12 : Dispositif de stimulation du nerf vague**

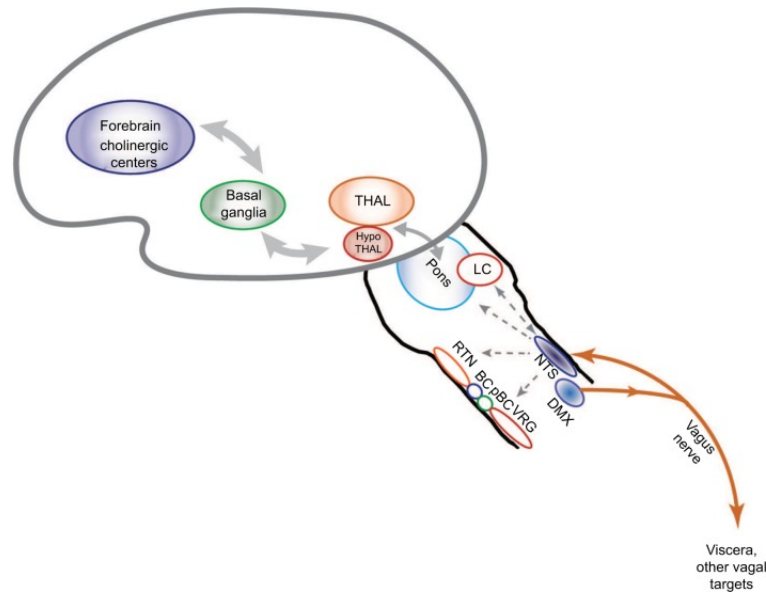


**Figure 13: Télécommande de programmation**

### 2.2.2.1 Mode d'action

Nous avons une connaissance incomplète de la façon dont la stimulation du nerf vague module le système nerveux central, mais le tronc cérébral joue un rôle essentiel dans l'intégration et

la synchronisation des signaux entre le système nerveux central et les organes périphériques (Figure 11) (30).



**Figure 14 : Voies ascendantes impliquées dans la stimulation du nerf vague**

**La stimulation du nerf vague active les voies ascendantes qui modifient les circuits neuronaux dans le tronc cérébral, le mésencéphale et le cortex.**

*NTS, nucleus tractus solitarii ; DMX, dorsal motor nucleus of the vagus ; LC, locus coeruleus ; THAL, thalamus ; HypoTHAL, hypothalamus ; RTN, retrotrapezoid nucleus ; BC, Bötzing complex ; pBC, preBötzing complex ; VRG, ventral respiratory group. (30)*

En effet, le noyau solitaire, un des noyaux du nerf vague, se projette sur le locus coeruleus, le thalamus, des zones du système limbique (amygdale et cingulaire antérieure) et des zones du cortex frontal et pariétal (29)(30)(31).

Plusieurs hypothèses existent concernant le mécanisme d'action de la stimulation du nerf vague, faisant intervenir les effets antiépileptiques de la norépinephrine et de la sérotonine (32).

Il existe une vaste littérature montrant que les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques du cerveau exercent des effets antiépileptiques dans une grande variété de modèles de crises. Les traitements pharmacologiques qui augmentent la concentration de noradrénaline ou de sérotonine au niveau de leurs récepteurs produisent des effets anticonvulsivants, tandis que les traitements qui diminuent la concentration ont des effets proconvulsivants.

Plusieurs structures interviennent dans cette neuromodulation :

- Le Locus coeruleus (LC) serait la principale structure médiatrice des effets thérapeutiques bénéfiques de la stimulation du nerf vague. Les faisceaux de fibres émanant du locus coeruleus forment un vaste réseau de projections noradrénergiques dans tout le cerveau et la moelle épinière. Il est la principale

source de norépinéphrine pour le cerveau antérieur. La stimulation du nerf vague augmente l'activité du locus coeruleus et donc la production de norépinéphrine. De plus, l'activation de la locus coeruleus améliore considérablement la transmission de l'information dans le thalamus somatosensoriel (33). Krahl et al (34) montraient que des lésions du locus coeruleus diminuaient la capacité de la stimulation du nerf vague à rompre des crises.

- La stimulation du nerf vague augmente également la libération en aval de la noradrénaline. En utilisant la microdialyse au cours d'une stimulation vagale aiguë chez le rat, plusieurs études ont démontré des augmentations significatives des taux de noradrénaline dans le neuropile de l'amygdale (35), l'hippocampe (36)(37) et le cortex préfrontal (37)(38).
- Les noyaux du raphé reçoivent des projections d'un grand nombre de zones présentes dans le cerveau, y compris le LC. Ils ont principalement une activité sérotoninergique. La stimulation du nerf vague chronique (>14jours) augmente presque du double l'activité de base du noyau du raphé dorsal (39) et donc la production de sérotonine (40). Ce même groupe a démontré que le LC doit rester intacte pour que la stimulation du nerf vague affecte l'activité du noyau du raphé dorsal (41).
- De plus, il a été démontré que la stimulation du nerf vague peut moduler l'excitabilité corticale des zones cérébrales associées à l'épileptogenèse et que la plasticité du récepteur GABA A contribue à cet effet. La stimulation du nerf vague augmente les niveaux de GABA libre dans le liquide céphalo-rachidien chez les patients répondeurs comme non-répondeurs (40). Chez les patients épileptiques recevant une stimulation du nerf vague pendant un an, la densité des récepteurs GABA A dans l'hippocampe était significativement augmentée chez les patients répondeurs par rapport aux témoins et aux non-répondeurs (42).

### 2.2.3 Mise en place du dispositif

L'implantation du stimulateur se fait du côté gauche pour éviter les effets secondaires cardiaques.

Le patient est installé en décubitus dorsal. La tête est placée en légère extension, afin de faciliter l'exposition du muscle sterno-cléido-mastoïdien.

L'intervention débute par l'incision distale, dans la région pectorale gauche. Le décollement sous-cutané manuel permet de réaliser la poche qui recevra le générateur.

Ensuite peut être réalisée l'incision cervicale. Celle-ci est en général horizontale, dans les plis du cou, à équidistance de la mastoïde et de la clavicule, et au-dessous du cartilage thyroïde.

Le muscle platysma est incisé horizontalement. Il sera suturé en fin de procédure. La dissection permet ensuite d'exposer la carotide et latéralement la veine jugulaire interne. Le tronc du nerf vague, volumineux, est situé dans la gouttière entre ces deux vaisseaux. Il doit être disséqué avec précaution, sur une longueur de 3 cm environ, en épargnant ses éventuels rameaux cardiaques. Il est fondamental de préserver l'épinèvre, qui permet ensuite de manipuler le nerf sans le saisir directement avec la pince, et qui contient les vasa nervorum. Si on ne la préserve pas, on s'expose à un risque de lésion définitive du nerf vague.

La tête de l'électrode comprend deux hélices de silicone comprenant chacune trois spires, avec un ruban de platine à l'intérieur de la spire médiane. Une troisième bobine hélicoïdale est située en distalité pour la fixation au nerf. Les trois hélices sont fixées sur le nerf vague.

Le câble de l'électrode est ensuite fixé aux plans profonds.

Le câble est connecté au générateur, qui peut être enfoui en sous-cutané, le câble étant enroulé à sa face profonde pour le protéger lors des éventuelles reprises ultérieures.

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.

Il s'agit d'envoyer une impulsion de stimulation unique d'une durée de 1 minute avec des paramètres spécifiques (1mA, 550µs, 20Hz). Une impédance élevée (> 1700 à 2000Ω) signifie que les électrodes hélicoïdales ne sont pas en bon contact avec le nerf et doivent donc être vérifiées pour éliminer les caillots ou autres obstacles (43) (44).

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.

#### 2.2.4 Réglage de la stimulation vagale

Le stimulateur est activé deux semaines suivant sa mise en place selon les recommandations du fabricant. Il est cependant possible de débiter la stimulation avant.

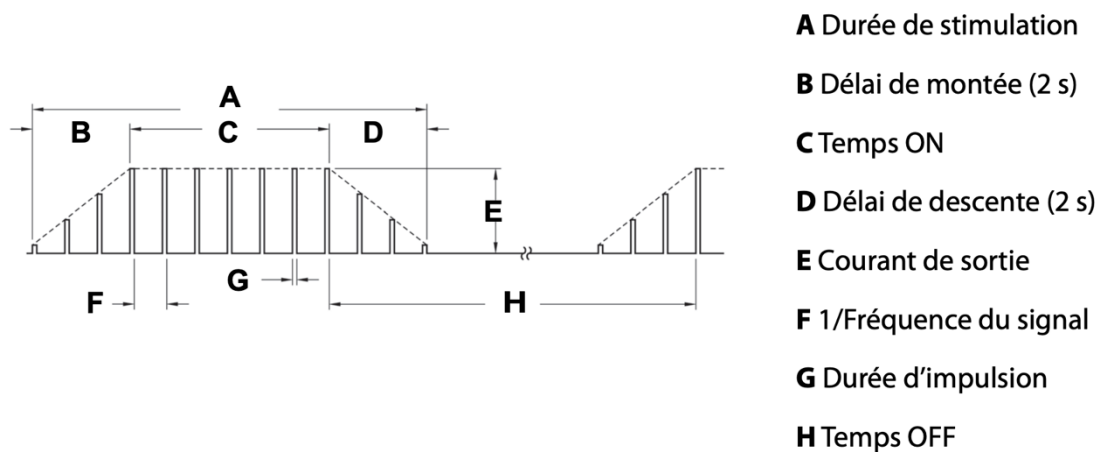
L'augmentation du courant de sortie se fait progressivement par palier de 0,25mA tous les 15 jours environ pour réduire la survenue d'effets secondaires.

Le cycle de stimulation est initialement réglé avec une période ON de 30 secondes et une période OFF de 5 minutes. Il pourra être diminué en cas de non efficacité malgré un courant de sortie optimal (Figure 15 et Figure 16).

La durée d'impulsion standard est de 500µs et la fréquence de 30Hz.

La durée d'impulsion et la fréquence pourront être adaptées selon la tolérance en consultation.

Le délai nécessaire pour atteindre les paramètres définitifs est donc long, en général de l'ordre de trois à six mois.



**Figure 15 : Schéma de stimulation**



		Temps OFF (min)							
		0,2	0,3	0,5	0,8	1,1	1,8	3	5
Temps ON (s)	Coefficient d'utilisation* (% temps ON)								
	7	58	44	30	20	15	10	6	4
14	69	56	41	29	23	15	9	6	3
21	76	64	49	36	29	19	12	8	4
30	81	71	57	44	35	25	16	10	5
60	89	82	71	59	51	38	27	18	10

\* Le coefficient d'utilisation est calculé en divisant la durée de stimulation (temps ON programmé plus 2 secondes de délai de montée et 2 secondes de délai de descente) par la somme du temps ON et du temps OFF.

\* Les coefficients d'utilisation en gris ne sont pas recommandés, car ils représentent une combinaison de paramètres avec Temps ON > Temps OFF.

**Figure 16 : Coefficients d'utilisation pour les différents réglages des temps ON et OFF**

### 2.2.5 Indications

La FDA a approuvé pour la première fois la stimulation du nerf vague en 1997 pour les adultes et les adolescents de plus de 12 ans. Depuis 2017, la FDA a accordé l'utilisation de la stimulation du nerf vague chez les patients âgés de 4 ans et plus présentant des crises focales réfractaires à la prise en charge médicale.

La stimulation du nerf vague est indiquée en France pour les enfants ou adultes atteints d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en électroencéphalogramme) invalidante et pharmaco-résistante pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue (recommandations HAS 2014 et 2020).

En pratique, elle est indiquée dans :

- Les épilepsies généralisées non idiopathiques de l'enfant : syndrome de Lennox-Gastaut, syndrome de Doose, syndrome de West notamment ;
- Les épilepsies focales réfractaires pour lesquelles la chirurgie a été récusée au terme d'un bilan pré-chirurgical ;
- Les épilepsies généralisées réfractaires ;
- Les situations d'échec après chirurgie d'une épilepsie.

### 2.2.6 Contre-indications

La stimulation du nerf vague est contre-indiquée en cas de vagotomie cervicale gauche ou bilatérale.

L'utilisation de diathermie est contre-indiquée en cas d'implantation d'un stimulateur du nerf vague. En effet, elle peut entraîner une surchauffe du système pouvant induire des lésions du nerf, des tissus ou des vaisseaux. Ces lésions peuvent entraîner une douleur ou une gêne, une perte de la fonction des cordes vocales, voire le décès en cas de lésions des vaisseaux sanguins. Elle peut également endommager des composants du système.



### 2.2.7 Effets secondaires

Les complications de la thérapie par stimulation du nerf vague peuvent être liées à la chirurgie, à un dysfonctionnement du dispositif ou à la stimulation elle-même. Aucune complication exclusive à la population pédiatrique n'est connue (45).

Les effets secondaires les plus courants sont liés à l'intervention chirurgicale et surviennent en période péri-opératoire : infections (3 à 8%), hématome post-opératoire, paralysie des cordes vocales (autour de 6%) le plus souvent transitoire (43) (46) (47), cervicalgies, parésie faciale inférieure. Enfin, il est rapporté lors des tests de stimulation per opératoires des épisodes d'asystolie dans 0,1% des cas (43).

Certains effets secondaires surviennent lors des phases de stimulation : l'enrouement ou changement de voix (48), dyspnée et toux (jusqu'à 66%) (43), douleurs cervicales (< 5 %), nausées (7 à 15%), céphalées (14 à 24%)(48), dyspnée d'effort (< 5 %), ronflements (< 5%), hypersialorrhée (< 5%). Des arythmies (bradycardies, asystolies) sont aussi associées à la stimulation nerveuse.

Certaines complications sont liées au dispositif (4 à 16,8%) : fracture de la sonde (2,7 à 11%), déconnexion (2,8%), arrêt spontané (1,4%), dysfonctionnement du stimulateur (43) (46) (47) (48).

Enfin, la stimulation du nerf vague modifie les schémas respiratoires pendant le sommeil chez les adultes et les enfants (49) avec des épisodes d'apnée obstructive du sommeil (AOS)(50) (51).

### 2.2.8 Les différents dispositifs et leurs particularités

Plusieurs modèles de générateurs existent sur le marché : 102 Pulse™, 102R Pulse Duo™, 103 Demipulse®, 104 Demipulse Duo®, 105 AspireHC®, 106 AspireSR®.

Chez les patients de cette étude, les générateurs 102 Pulse™, 103 Demipulse® et 106 AspireSR® ont été mis en place.

Les modèles 102 Pulse™ et 103 Demipulse® ont des fonctionnalités de programmation de base.

Habituellement, la stimulation est donnée pendant 30 secondes toutes les 5 minutes. Elle peut être ajustée. Un aimant peut être utilisé pour déclencher une stimulation supplémentaire pendant une crise.

Le modèle 106 AspireSR® a été le premier à envoyer automatiquement une stimulation lorsque des périodes d'augmentation de la fréquence cardiaque sont détectées : c'est la fonction d'autostimulation. La stimulation se produit également à des réglages préprogrammés tout au long de la journée et de la nuit. Un aimant peut toujours être utilisé pour une stimulation supplémentaire au moment d'une crise.

## 3 MATERIELS ET METHODES

### 3.1 Description de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, monocentrique. Tous les stimulateurs du nerf vague ont été implantés au CHU de Bordeaux. Le suivi des patients a ensuite été réalisé dans différents centres : CHU de Bordeaux, centre hospitalier de Pau, centre hospitalier de Bayonne Côte Basque.

### 3.2 Description de la population

Les patients éligibles étaient les patients atteints d'une épilepsie ayant débuté entre 0 et 15,25 ans et ayant bénéficié de la pose d'un stimulateur du nerf vague avant l'âge de 18 ans, entre 2010 et 2020 inclus, au CHU de Bordeaux.

Les patients dont le stimulateur du nerf vague était définitivement désactivé ou retiré étaient toujours inclus dans l'analyse démographique et dans l'analyse des effets secondaires.

Les patients exclus étaient les patients présentant trop de données manquantes durant le suivi, ainsi que les patients perdus de vue par changement de centre de suivi.

### 3.3 Objectif principal de l'étude

Les critères retenus pour analyser la réponse à la stimulation du nerf vague sont :

- L'efficacité sur la réduction de la fréquence des crises, avec une « efficacité jugée significative » lorsque la réduction des crises est supérieure à 50%. Le patient est alors appelé « patient répondeur ». Par ailleurs on parle « d'efficacité globale » pour décrire l'efficacité qu'elle soit significative ou non significative.
- L'efficacité de la stimulation du nerf vague sur la fréquence des crises en fonction du type d'épilepsie, de l'étiologie de l'épilepsie et du syndrome diagnostiqué.
- La relation entre l'efficacité et l'âge d'implantation du stimulateur, le délai d'implantation du stimulateur par rapport au début de l'épilepsie et par rapport au nombre d'antiépileptiques essayés avant sa mise en place.
- L'atteinte d'une période d'équilibre de l'épilepsie, définie comme la période d'efficacité maximale du stimulateur du nerf vague sur la fréquence des crises durant au moins 3 mois, que la réduction des crises soit supérieure ou inférieure à 50%.
- Le délai d'atteinte de cette période d'équilibre après la pose du stimulateur.
- Les paramètres de stimulation réglés lors de cette période d'équilibre : intensité, cycle de stimulation.
- La durée de la période d'équilibre, définie comme durable lorsqu'elle est supérieure à 1 an ou bien transitoire dans le cas contraire.
- L'amélioration du comportement ou de l'humeur des patients.

### 3.4 Objectifs secondaires de l'étude

Les objectifs secondaires de l'étude consistent à décrire :

- Les conséquences sur le nombre de traitements médicamenteux antiépileptiques ;
- Les effets secondaires présentés au cours du suivi ;

- La durée de vie des différents générateurs.

### 3.5 Recueil des données

Les données démographiques, anamnestiques et cliniques ont été recueillies de manière rétrospective à partir du dossier médical de chaque patient.

Le travail de recueil a été facilité par le fait que la plupart des dossiers médicaux étaient accessibles informatiquement. Toutefois cette collecte d'informations a été complétée par des échanges directs avec les médecins hospitaliers des patients en cas de données manquantes.

#### 3.5.1 Données démographiques et anamnestiques

Les données démographiques et anamnestiques recueillies sont :

- Le sexe ;
- L'âge au début de la maladie épileptique ;
- L'âge à l'implantation du stimulateur ;
- Le délai entre l'activation du stimulateur et le début de l'épilepsie ;
- Le nombre d'antiépileptiques avant stimulation ;
- L'atteinte éventuelle d'une période d'équilibre ;
- Le délai entre la pose du SNV et son activation.

#### 3.5.2 Données cliniques

Les données cliniques recueillies sont :

- Le type d'épilepsie ;
- Le type de crises ;
- L'étiologie de l'épilepsie ;
- Le syndrome épileptique s'il est connu ;
- Le nombre de crises avant stimulation ;
- L'évolution du nombre de crises sous SNV ;
- L'évolution de l'intensité des crises sous SNV ;
- L'évolution de l'humeur et du comportement sous SNV ;
- La durée de la période d'équilibre lorsqu'elle est atteinte ;
- Le nombre d'antiépileptiques après stimulation ;
- Les réglages à l'équilibre : intensité, cycle actif court ou long ;
- L'intensité maximale utilisée lors de la stimulation ;
- L'efficacité de l'utilisation de l'aimant ;
- Les effets secondaires durant la période de stimulation du nerf vague ;
- La durée de vie de chaque stimulateur.

### 3.6 Analyses statistiques

Pour décrire les variables quantitatives, leur distribution ne suivant pas une loi normale, nous avons utilisé des médianes et des intervalles interquartiles. Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé des fréquences et pourcentages.

Des tests statistiques ont été réalisés pour tester le lien entre l'efficacité et différentes variables de façon indépendantes et univariées.

Pour comparer la distribution des variables quantitatives selon des échantillons indépendants (efficace/pas efficace par exemple), nous avons utilisé :

- Pour comparer deux groupes : le test non-paramétrique de Mann-Whitney/Wilcoxon quand au moins un des effectifs était inférieur à 30 et qu'on ne pouvait pas approximer la distribution de la variable quantitative par la distribution d'une loi normale ;
- Pour comparer plus de deux groupes, le test non paramétrique de Kruskal-Wallis qui est une extension du test de Mann-Whitney/Wilcoxon.

L'hypothèse nulle de ces tests est que les valeurs de la variable quantitative dans le groupe X ont la même distribution que les valeurs de cette même variable dans le groupe Y.

L'hypothèse alternative est que les valeurs de la variable quantitative dans le groupe X n'ont pas la même distribution que les valeurs de cette même variable dans le groupe Y.

Pour tester l'association entre deux variables qualitatives (l'efficacité et le type d'épilepsie par exemple), nous avons utilisé :

- Le test du Chi<sup>2</sup> d'indépendance lorsque les effectifs théoriques étaient tous supérieurs à 5 ;
- Le test du Chi<sup>2</sup> avec correction de Yates si au moins un des effectifs théoriques était compris entre 2,5 et 5 ;
- Le test de Fisher exact si au moins un des effectifs théoriques était inférieur à 2,5.

L'hypothèse nulle de ces tests est que la variable X est indépendante de la variable Y dans la population étudiée.

L'hypothèse alternative est que la variable X n'est pas indépendante de la variable Y dans la population étudiée.

Pour tous ces tests, le risque de 1<sup>ère</sup> espèce a été fixé à 5%. Si la p-valeur était inférieure à 5%, nous avons alors rejeté l'hypothèse nulle.

## 4 RESULTATS

### 4.1 Description de la population

Parmi les patients éligibles, 71 patients ont été inclus dans l'étude et 14 ont été exclus.

La population de l'étude comprend 29 filles et 42 garçons. Les données détaillées figurent dans le Tableau 1.

Parmi les patients, 15,5% présentent une épilepsie focale, 43,7% une épilepsie généralisée et 40,8% une épilepsie focale et généralisée combinée.

L'étiologie des épilepsies de cette cohorte est le plus souvent structurelle seule (32,4% des cas), dans 18,8% des cas génétique, dans 8,5% des cas structurelle et génétique. Dans de moindres proportions l'étiologie est : métabolique (2,8%), structurelle et infectieuse (2,8%), structurelle et métabolique (1,4%) ou structurelle et immunologique (1,4%). L'étiologie est inconnue dans 32,4% des cas.

On observe dans cette population 23,9% de patients atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut et 50,8% d'encéphalopathies épileptiques n'ayant pas les critères d'un syndrome de Lennox-Gastaut.

L'âge médian de début de l'épilepsie est de 1,5 ans et l'âge médian de début de traitement par stimulation du nerf vague est de 9 ans. Les âges de poses de stimulateurs vont de 15 mois à 16 ans et 6 mois. Le délai médian d'implantation du SNV par rapport au début de l'épilepsie est de 5,8 ans.

La fréquence des crises avant la pose du SNV est supérieure à 2 par jour chez 73,5% des patients, la fréquence médiane est de 3 à 9 crises par jour (Figure 17).

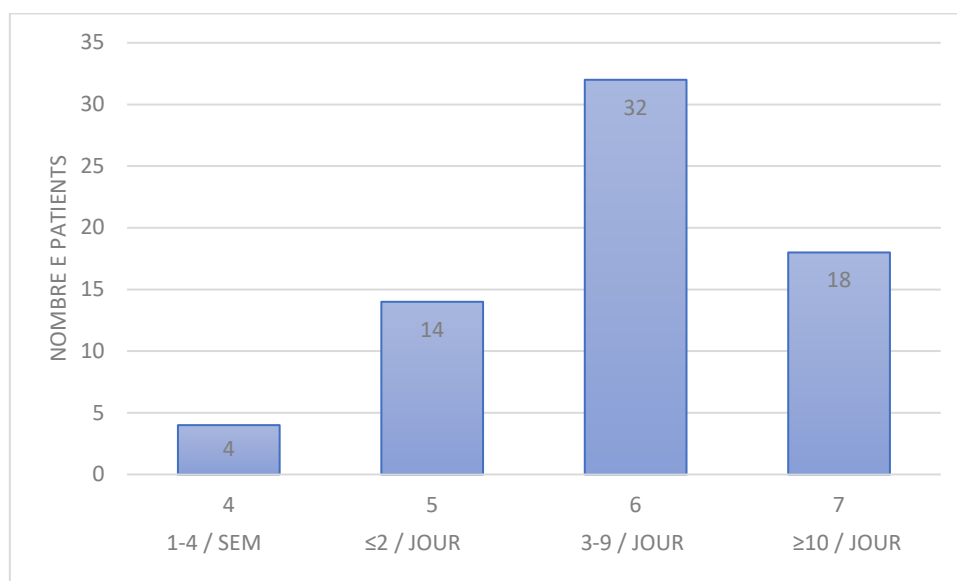
Le nombre médian de traitements antiépileptiques administrés avant l'implantation du SNV est de 3.

L'activation du SNV est le plus souvent effectuée dans les 15 jours après la pose, comme recommandé par le fabricant (médiane : 11 jours, IQ : [5,3 ; 14,8]) (Tableau 1). L'intensité est initialement fixée à 0,25-0,5mA pour une meilleure tolérance. Elle est augmentée ensuite au fur et à mesure des besoins, en fonction de la tolérance et de l'évolution des crises. Ainsi l'intensité maximale est de 2,25mA en valeur médiane avec IQ = [2 ; 2,5], un minimum de 1mA chez un patient et un maximum de 3,25mA chez un autre patient. Les cycles de stimulation sont ensuite diminués en cas d'absence d'efficacité malgré une intensité optimale.

**Tableau 1 : Caractéristiques des enfants ayant bénéficié de la pose d'un stimulateur du nerf vague, entre 2010 et 2020, au CHU de Bordeaux (n=71)**

	n (%)	Médiane [IQ]	Données manquantes
<b>Sexe</b>			
Masculin	42 (59,2)		
Féminin	29 (40,8)		
<b>Type d'épilepsie</b>			
Épilepsie focale	11 (15,5)		
Épilepsie généralisée	31 (43,7)		
Épilepsie focale et généralisée combinée	29 (40,8)		
<b>Étiologie</b>			
Génétique	13 (18,3)		
Métabolique	2 (2,8)		
Structurale	23 (32,4)		
Structurale et génétique	6 (8,5)		
Structurale et métabolique	1 (1,4)		
Structurale et infectieuse	2 (2,8)		
Structurale et immunologique	1 (1,4)		
Inconnue	23 (32,4)		
<b>Syndrome</b>			
Épilepsie absence de l'enfant	1 (1,4)		
POCS	1 (1,4)		
Syndrome d'Aicardi	2 (2,8)		
Syndrome d'Angelman	1 (1,4)		
Syndrome de Doose	5 (7,1)		
Syndrome de Dravet-like	1 (1,4)		
Syndrome de FIRES	1 (1,4)		
Syndrome de Lennox-Gastaut	17 (23,9)		
Syndrome de Sturge Weber Krabbe	3 (4,2)		
Syndrome de West	3 (4,2)		
Encéphalopathie épileptique n'ayant pas les critères d'un syndrome de Lennox-Gastaut	36 (50,8)		
<b>Age début épilepsie (mois)</b>	71	18,0 [6,0 ; 45,5]	
<b>Fréquence des crises avant implantation du SNV</b>	68	6 [5 ; 7]	3
4 : 1 à 4 c/sem	4 (5,9)		
5 : ≤2 c/jour	14 (20,6)		
6 : 3 à 9 c/jour	32 (47,0)		
7 : ≥10 c/jour	18 (26,5)		
<b>Age d'implantation du SNV (mois)</b>	71	108,0 [72,0 ; 147,5]	4
<b>Délai entre le début de l'épilepsie et l'implantation (mois)</b>	71	70,0 [41,0 ; 109,0]	
<b>Délai entre la pose du SNV et l'activation du SNV (jours)</b>	54	11,0 [5,3 ; 14,8]	17 (23,9)
<b>Nombre d'antiépileptiques avant pose du SNV</b>	69	3,0 [3,0 ; 4,0]	2 (2,8)

*FIRES : Febrile infection-related epilepsy syndrome ; POCS : Pointes Ondes Continues du Sommeil ; SNV : Stimulateur du Nerf Vague ; Échelle de la fréquence des crises (c) : 1 : <1 c/mois ; 2 : 1 à 4 c/mois ; 3 : <1 c/sem ; 4 : 1 à 4 c/sem ; 5 : ≤ 2c/jour ; 6 : 3 à 9 c/jour ; 7 : ≥ 10 c/jour – cette échelle a été déterminée en fonction des données recueillies sur les dossiers de façon à dégager une tendance.*



**Figure 17 : Fréquence des crises avant la pose du SNV (n=68)**

## 4.2 Résultats après pose du stimulateur du nerf vague

### 4.2.1 Fréquence des crises

#### 4.2.1.1 Efficacité

La stimulation du nerf vague montre une efficacité globale telle que définie au paragraphe 3.3 dans 71,6% des cas.

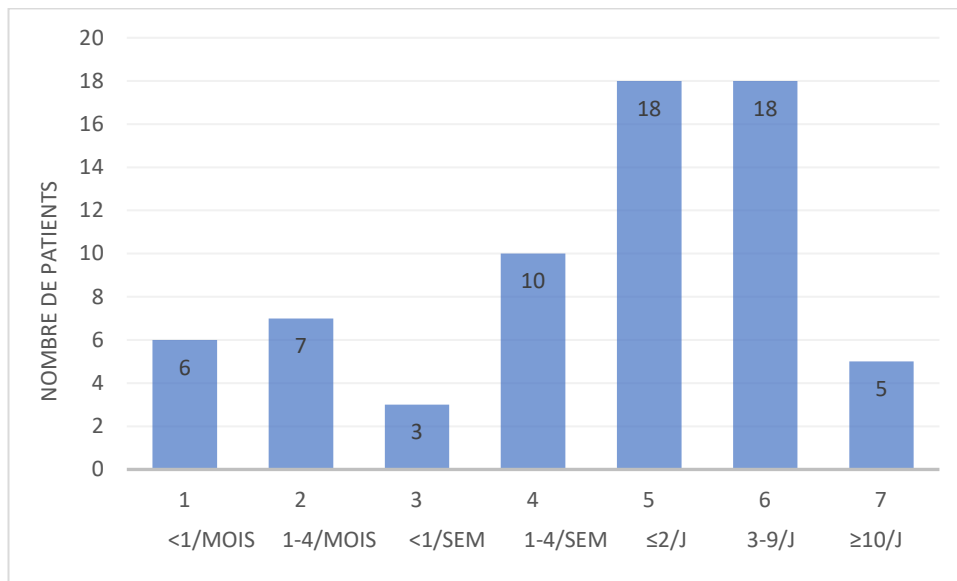
Les patients sont répondeurs dans 59,7% des cas et il existe une efficacité cliniquement non significative dans 11,9% des cas (réduction de moins de 50% de la fréquence des crises).

Aucune efficacité n'est notée chez 28,4% des patients.

Alors que 73,5% des patients présentaient plus de 2 crises par jour avant la pose du stimulateur du nerf vague (Figure 17), la fréquence reste supérieure à 2 crises par jour chez 34,3% des patients après stimulation du nerf vague (Figure 18). La fréquence médiane est au maximum de 2 crises par jour (Tableau 2).

**Tableau 2 : Fréquence des crises après implantation du SNV (n=67)**

	n (%)	Médiane [IQ]
<b>Fréquence des crises après Implantation de SNV</b>	67	5 (≤2 c/jour) [4 ; 6]
1 : <1 c/mois	6 (9,0)	
2 : 1 à 4 c/mois	7 (10,4)	
3 : <1 c/sem	3 (4,5)	
4 : 1 à 4 c/sem	10 (14,9)	
5 : ≤2 c/jour	18 (26,9)	
6 : 3 à 9 c/jour	18 (26,9)	
7 : ≥10 c/jour	5 (7,4)	



**Figure 18 : Fréquence des crises après pose du SNV (n=67)**

#### 4.2.1.2 Relation entre efficacité et type de crise épileptique

Les données de 60 patients ont pu être utilisées pour cette analyse, elles n'étaient pas évaluables pour 5 patients car la pose de stimulateur était trop récente et pour 6 patients car les données étaient incomplètes.

Les crises les plus fréquemment présentées par les patients sont : des crises tonico-cloniques généralisées (CTCG), des chutes atoniques (CA) et des absences atypiques (ABS-AT).

On note dans notre cohorte une efficacité du stimulateur dans 80% des crises cloniques généralisées (CCG), 72% des crises focales tous types confondus, 71% d'efficacité dans les crises toniques focales (CTF), 71% d'efficacité dans les crises myocloniques (généralisées, focales, et non spécifiées).

On note également une efficacité importante dans les crises avec composante myoclonique avec une réduction des crises dans 77% des cas.

La stimulation du nerf vague est également efficace sur la fréquence des crises généralisées avec chute atonique avec une efficacité chez 55% des patients, 2 patients ne présentent plus aucune chute.

L'efficacité est moins importante dans les crises toniques généralisées (CTG) (45%), dans les crises cloniques focales (CCF) et focales secondairement généralisées (CFG) (40%), et dans les spasmes (SP) (40%).



**Tableau 3 : Efficacité selon les types de crises**

Types de crises	N	Pas d'efficacité	Diminution des crises	Disparition des crises	Efficacité de l'aimant	Taux d'efficacité (%)
CTCG	17	6	11	0	7	65
CTG	11	6	5	0	6	45
CCG	5	0	4	1	1	80
CMG	2	0	1	1	1	/
CGMA	1	0	1	0	0	/
CGns	2	0	2	0	2	/
CGA	20	9	9	2	9	55
ABS-AT	25	10	13	2	11	60
ABS-M	3	0	3	0	0	/
CTF	7	2	5	0	5	71
CCF	5	3	2	0	1	40
CFM	1	0	1	0	0	/
CFH	2	0	2	0	0	/
CFG	5	3	2	0	4	40
CFns	9	1	8	0	5	89
CTns	3	2	1	0	2	/
CMns	11	4	7	0	4	64
SP	5	3	2	0	3	40

*Taux d'efficacité calculé si  $n \geq 5$*

*ABS-AT : absences atypiques ; ABS-M : absences myocloniques ; CCF : crises cloniques focales ; CCG : crises cloniques généralisées ; CFG : crises focales secondairement généralisées ; CFH : crises focales hypotoniques ; CFns : crises focales non spécifiées ; CGA : crises généralisées atoniques avec chute ; CMG : crises myocloniques généralisées ; CGMA : crises généralisées myoclonono-astatiques ; CGns : crises généralisées non spécifiées ; CMns : crises myocloniques non spécifiées ; CTCG : crises tonico-cloniques généralisées ; CTG : crises toniques généralisées ; CTF : crises toniques focales ; CTns : crises toniques non spécifiées ; SP : spasmes*

#### 4.2.1.3 Relation entre efficacité et type d'épilepsie

D'après les résultats (Tableau 4), l'efficacité cliniquement significative est statistiquement associée au type d'épilepsie ( $p=0,03$ ). En effet, elle est cliniquement significative dans 21 épilepsies généralisées sur 29 (72,4%), 15 épilepsies focales et généralisées combinées sur 27 (55,6%) et 3 épilepsies focales sur 11 (27,3%).

L'Annexe 1 détaille la proportion des patients répondeurs, des patients avec une réduction de la fréquence des crises de moins de 50%, et les patients ne présentant aucune efficacité de la stimulation.

**Tableau 4 : Efficacité significative et types d'épilepsie (n= 67)**

	Efficacité significative (%)	Efficacité non significative ou pas d'efficacité (%)	p-valeur*
<b>Type d'épilepsie</b>			0,03
Épilepsie focale	3 (27,3)	8 (72,7)	
Épilepsie généralisée	21 (72,4)	8 (27,6)	
Épilepsie focale+généralisée	15 (55,6)	12 (44,4)	

\*Test de Chi2 avec correction de Yates

#### 4.2.1.4 Relation entre efficacité et étiologie de l'épilepsie

Les résultats ne montrent pas de relation significative entre l'efficacité cliniquement significative et l'étiologie de l'épilepsie ( $p=0,09$ ).

L'efficacité est cliniquement significative chez 7 patients sur 12 dans les étiologies génétiques (58,3%), 2 patients sur 2 dans les étiologies métaboliques, 16 patients sur 21 ayant une épilepsie d'origine inconnue (76,2%), 9 patients sur 22 ayant une étiologie structurelle (40,9%). Elle n'est pas cliniquement significative chez le seul patient ayant une étiologie métabolique et structurelle et le seul ayant une étiologie structurelle et immunologique.

L'Annexe 2 détaille la proportion des patients répondeurs, des patients avec une réduction de la fréquence des crises de moins de 50%, et les patients ne présentant aucune efficacité de la stimulation.

**Tableau 5 : Efficacité significative et étiologie de l'épilepsie (n= 67)**

	Efficacité significative (%)	Efficacité non significative ou pas d'efficacité (%)	p-valeur*
<b>Étiologie</b>			
Génétique	7 (58,3)	5 (41,7)	0,09
Métabolique	2 (100)	0 (0)	
Structurelle	9 (40,9)	13 (59,1)	
Métabolique et structurelle	0 (0)	1 (100)	
Génétique et structurelle	3 (50)	3 (50)	
Infectieuse et structurelle	2 (100)	0 (0)	
Immunologique et structurelle	0 (0)	1 (100)	
Inconnue	16 (76,2)	5 (23,8)	

\*Test de Fisher Exact

#### 4.2.1.5 Relation entre efficacité et syndrome épileptique

Les résultats ne montrent pas de relation significative entre les patients répondeurs et le syndrome diagnostiqué ( $p=0,18$ ).

Concernant le syndrome de Lennox-Gastaut, l'efficacité est cliniquement significative dans 46,7% des cas et inefficace dans 33,3% des cas. Concernant le syndrome de Doose, on note une efficacité cliniquement significative chez les 5 patients de notre cohorte.

L'Annexe 3 détaille la proportion des patients répondeurs, des patients avec une réduction de la fréquence des crises de moins de 50%, et les patients ne présentant aucune efficacité de la stimulation.

**Tableau 6 : Efficacité significative et non significative dans les différents syndromes épileptiques (n= 67)**

	Efficacité significative (%)	Efficacité non significative ou pas d'efficacité (%)	p-valeur*
<b>Syndrome épileptique</b>			0,18
Encéphalopathie épileptique n'ayant pas les critères d'un syndrome de Lennox-Gastaut	20 (58,8)	14 (41,2)	
Syndrome de Lennox-Gastaut	7 (46,7)	8 (53,3)	
Syndrome de Doose	5 (100)	0 (0)	
Syndrome de Sturge-Weber-Krabbe	2 (66,7)	1 (33,3)	
Syndrome de West	1 (33,3)	2 (66,7)	
Syndrome d'Aicardi	0 (0)	2 (100)	
Syndrome d'Angelman	0 (0)	1 (100)	
Syndrome de Dravet-like	1 (100)	0 (0)	
Syndrome de FIRES	1 (100)	0 (0)	
POCS	1 (100)	0 (0)	
Épilepsie absence de l'enfant	1 (100)	0 (0)	

\*Test de Fisher Exact

#### 4.2.2 Relation entre efficacité et âge d'implantation du SNV

On ne note pas de différence statistiquement significative entre l'efficacité de la stimulation du nerf vague et les différents sous-groupes d'âge d'implantation du SNV que ce soit concernant l'efficacité significative et non significative ou nulle (Tableau 6 et Tableau 7).

Les valeurs de l'âge à l'implantation du SNV chez les patients qui présentent une efficacité significative ont la même distribution que celles des patients qui présentent une efficacité non significative ou nulle.

**Tableau 7 : Relation entre efficacité significative et âge d'implantation du SNV (n=67)**

	Efficacité significative (%)	Efficacité non significative ou pas d'efficacité (%)	*p-valeur
<b>Age d'implantation</b>			0,91
De 6 à 12 ans	19 (57,6)	14 (42,4)	
< 6 ans	10 (62,5)	6 (37,5)	
> 12 ans	10 (55,6)	8 (44,4)	

\* Test du Chi2

**Tableau 8 : Distribution de l'âge à l'implantation selon l'efficacité du SNV (n=67)**

	n	Médiane [IQ]	p-valeur*
<b>Age à l'implantation (mois)</b>			0,35
Chez ceux avec efficacité significative	39	103,0 [73,5 ; 136]	
Chez ceux sans efficacité significative	28	116,5 [73,5 ; 153]	

\*Test de Wilcoxon

#### 4.2.3 Relation entre efficacité et délai d'implantation du SNV par rapport au début de l'épilepsie

Le délai d'implantation du SNV par rapport au début de l'épilepsie n'a pas de relation statistiquement significative avec une efficacité significative, qu'il soit posé à moins de 2 ans ou à moins de 5 ans du début de l'épilepsie.

On remarque qu'il y a une différence d'efficacité significative de 5% entre un délai de moins de 5 ans (61,5%) et de plus de 5 ans (56,1%). Cette différence est de 20% entre un délai de moins de 2 ans (75%) et de plus de 2 ans (55,9%).

**Tableau 9 : Relation entre efficacité significative et délai d'implantation du SNV par rapport au début de l'épilepsie (n=67)**

	Efficacité significative (%)	Efficacité non significative ou pas d'efficacité (%)	p-valeur*
<b>Délai après le début de l'épilepsie</b>			0,66
Après 5 ans	23 (56,1)	18 (43,9)	
Avant 5 ans	16 (61,5)	10 (38,5)	

\*Test du Chi2

	Efficacité significative (%)	Efficacité non significative ou pas d'efficacité (%)	p-valeur*
<b>Délai après le début de l'épilepsie</b>			0,52
Après 2 ans	33(55,9)	26 (44,1)	
Avant 2 ans	6 (75)	2 (25)	

\*Test du Chi2 avec correction de Yates

#### 4.2.4 Relation entre efficacité et nombre d'antiépileptiques essayés avant la mise en place du SNV.

Le nombre d'antiépileptiques essayés avant la mise en place du SNV n'influence pas de manière statistiquement significative l'efficacité significative de la stimulation.

**Tableau 9 : Relation entre efficacité significative et nombre d'antiépileptiques essayés avant la pose du SNV (n=67)**

	Efficacité significative (%)	Efficacité non significative ou pas d'efficacité (%)	p-valeur*
<b>Nombre d'AE essayés avant SNV</b>			0,8
≤ 4	4(50)	4(50)	
>4	34 (61,8)	21(38,2)	

\*Test du Chi2 avec correction de Yates

#### 4.2.5 Intensité des crises

L'intensité des crises est diminuée chez 19 patients (39,6%). Les données sont manquantes chez 23 patients (soit 32,3%).

Il est précisé chez 3 patients une diminution de l'intensité des myoclonies sur 18 patients présentant des myoclonies.

Des crises plus courtes sont notées explicitement chez 5 patients, et 2 patients présentent une meilleure récupération post critique.

#### 4.2.6 Humeur et comportement

L'information concernant l'amélioration de l'humeur et/ou du comportement n'est pas précisée chez 31 patients (43,7%).

Une amélioration de l'humeur et/ou du comportement est notée chez 38 patients (53%) (soit 95% des patients pour lequel l'information est précisée), indépendamment des effets sur l'activité des crises.

Aucune aggravation de comportement n'est notée.

L'efficacité sur l'humeur et/ou le comportement n'est pas dépendant du type d'épilepsie ( $p=0,19$ ), du syndrome épileptique ( $p=0,7$ ) ou de l'âge d'implantation du stimulateur ( $p=1$ ).

En revanche, on retrouve une association statistiquement significative entre l'étiologie de l'épilepsie et l'amélioration de l'humeur et/ou du comportement sous stimulation du nerf vague ( $p = 0,02$ ).

**Tableau 10 : Évolution de l'humeur et/ou du comportement sous SNV et étiologie de l'épilepsie (n= 40)**

	Efficacité (%)	Absence d'efficacité (%)	p-valeur*
<b>Étiologie</b>			0,02
Génétique	9 (100)	0 (0)	
Métabolique	1 (100)	0 (0)	
Structurelle	12 (100)	0 (0)	
Métabolique et structurelle	NR	NR	
Génétique et structurelle	4 (80)	1 (20)	
Infectieuse et structurelle	2 (100)	0 (0)	
Immunologique et structurelle	0(0)	1 (100)	
Inconnue	10 (100)	0 (0)	

NR : non renseigné

\* Test de Fisher Exact

#### 4.2.7 Le début d'efficacité

Le délai médian de début d'efficacité (n=61) sur la fréquence des crises et/ou l'intensité des crises et/ou le comportement et/ou l'humeur par rapport à la pose du stimulateur du nerf vague est de 3 mois (IQ [1,0 ; 4,0]).

L'intensité médiane correspondante est de 0,7mA (IQ [0,2 ; 1,2]).

#### 4.2.8 La période d'équilibre

Une période d'équilibre a été atteinte chez 47 patients soit 69% des patients. L'information est manquante pour 4 patients chez qui la pose de stimulateur est trop récente pour définir une période d'équilibre.

On ne trouve pas de relation statistiquement significative entre l'existence d'une période d'équilibre durant la stimulation et le type d'épilepsie ( $p=0,33$ ), l'étiologie de l'épilepsie ( $p=0,16$ ) et le syndrome épileptique ( $p=0,49$ ).

**Tableau 11 : Période d'équilibre et type d'épilepsie (n=68)**

Période d'équilibre	Oui n (%)	Non n (%)	p-valeur*
<b>Type d'épilepsie</b>			0,33
Épilepsie focale	5 (50)	5 (50)	
Épilepsie généralisée	21 (70)	9 (30)	
Épilepsie focale + généralisée	21 (75)	7 (25)	

\*Test du chi2 avec correction de Yates

**Tableau 12 : Période d'équilibre et étiologie de l'épilepsie (n=68)**

Période d'équilibre	Oui n (%)	Non n (%)	p-valeur*
<b>Etiologie</b>			0,16
Génétique	9 (69,2)	4 (30,8)	
Métabolique	2 (100)	0 (0)	
Structurale	13 (59,1)	9 (40,9)	
Métabolique et structurale	0 (0)	1 (100)	
Génétique et structurale	3 (60)	2 (40)	
Infectieuse et structurale	2 (100)	0 (0)	
Immunologique et structurale	0 (0)	1 (100)	
Inconnue	18 (81,8)	4 (18,2)	

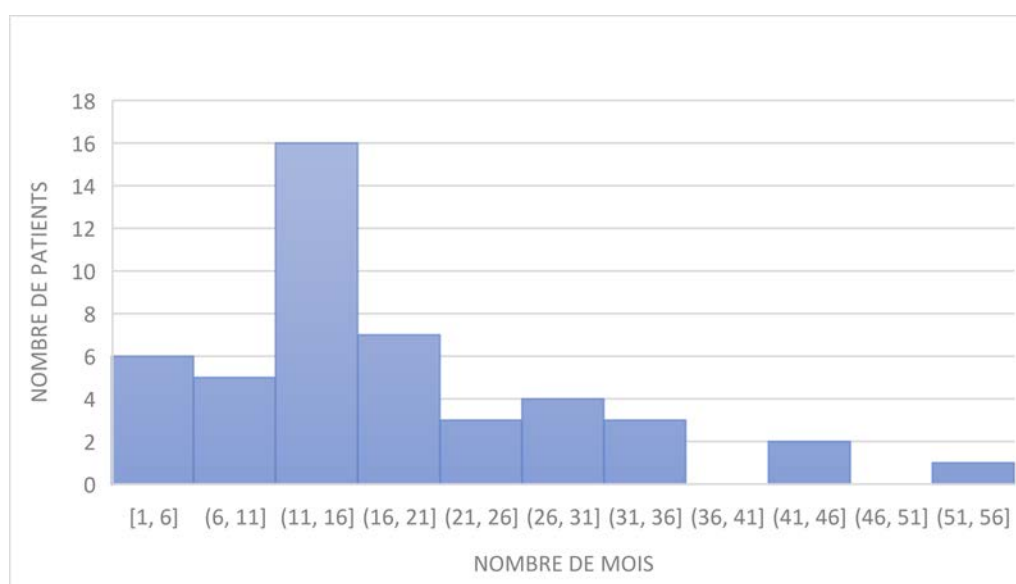
\*Test de Fisher Exact

**Tableau 13 : Période d'équilibre et syndrome épileptique (n=68)**

Période d'équilibre	Oui n (%)	Non n (%)	p-valeur*
<b>Syndrome épileptique</b>			0,49
Encéphalopathie épileptique n'ayant pas les critères d'un syndrome de Lennox- Gastaut	24 (68,6)	11 (31,4)	
Gastaut	9 (56,2)	7 (43,8)	
Syndrome de Lennox- Gastaut	5 (100)	0 (0)	
Syndrome de Doose	3 (100)	0 (0)	
Syndrome de Sturge-Weber- Krabbe	1 (33,3)	2 (66,7)	
Krabbe	1 (50)	1 (50)	
Syndrome de West	0 (0)	1 (100)	
Syndrome d'Aicardi	1 (100)	0 (0)	
Syndrome d'Angelman	1 (100)	0 (0)	
Syndrome de Dravet-like	1 (100)	0 (0)	
Syndrome de FIRES	1 (100)	0 (0)	
POCS			
Épilepsie absence de l'enfant			

\*Test de Fisher Exact

Le début médian de la période d'équilibre est de 16 mois (IQ [12,0 ; 23,5]).



**Figure 19 : Délai entre l'activation du SNV et l'atteinte d'une période d'équilibre (n=47)**

Cette période d'équilibre peut être durable ou transitoire.

Elle est durable chez 36 patients soit 53% des patients ayant atteint une période d'équilibre et transitoire chez 7 patients soit 10%. Elle est indéterminée pour 4 patients.

Durant les périodes d'équilibre, 19 patients soit 40,4% ont été stimulés en cycle long et 27 soit 57,4% en cycle court, les réglages ne sont pas connus pour 1 patient.

24 soit 60% des patients répondeurs ont été stimulés en cycle court et 15 soit 37,5% en cycle long. La donnée n'est pas connue pour 1 patient.

L'intensité médiane à l'équilibre est de 2mA (IQ [1,75 ; 2,25]).

Le nombre médian de traitements antiépileptiques durant les périodes d'équilibre est de 3, on ne retrouve donc pas de diminution entre le nombre d'antiépileptiques avant et pendant stimulation du nerf vague.

Nous avons calculé les doses quotidiennes reçues pour les 40 patients dont les données des cycles de stimulations étaient complètes à partir de la formule de calcul de la charge totale exprimée en coulomb reprise en Annexe 4.

Le Tableau 14 donne les valeurs statistiques.

Même si nous n'avons pas suffisamment de données pour faire une analyse dose / efficacité, on constate que la dose moyenne est supérieure d'environ 13% pour le groupe de patients répondeurs.

**Tableau 14 : Calcul de la dose quotidienne en milli Coulomb (mC)**

	n	Médiane [I ; Q] mC	Moyenne [min ; max] mC
Tous patients	40	718 [395 ; 950]	720 [83 ; 1920]
Efficacité ≥50%	32	718 [438 ; 1023]	737 [131 ; 1920]
Efficacité <50% ou pas d'efficacité	8	658 [395 ; 870]	649 [83 ; 1271]



Nous avons noté 2 décès dans notre cohorte : l'un survenu suite à un état de mal épileptique après arrêt accidentel du SNV, l'autre survenu sur arrêt cardio-respiratoire lors d'une crise épileptique.

Ces deux patients avaient atteint un équilibre avec une réduction de la fréquence des crises de plus de 50%.

#### 4.2.9 Efficacité de l'aimant

Une efficacité de l'aimant, c'est-à-dire une diminution de la durée des crises ou un arrêt des crises lors de son utilisation, est rapportée pour 37 patients (75,5%), on note une absence d'efficacité dans 9 cas (18,3%). Les données sont manquantes dans 22 cas, 2 patients ne l'utilisent pas devant la disparition de crises sous stimulation du nerf vague, et 1 patient a eu son SNV retiré à 2 mois de la pose pour cause de sepsis.

Dans 13 cas, l'aimant est efficace malgré l'absence de période d'équilibre atteinte.

Parmi les cas d'efficacité rapportés, on retrouve explicitement dans 4 cas une efficacité sur les salves de spasmes, dans 7 cas une efficacité pour stopper les crises toniques, dans 8 cas une efficacité sur la durée des crises tonico-cloniques généralisées. 1 cas rapporte une efficacité sur des crises temporales avec vomissement.

Aucune efficacité n'est rapportée dans les crises à type de ruptures de contact.

#### 4.2.10 Cas particulier du syndrome de Lennox-Gastaut

Dans notre cohorte, 17 patients présentent un syndrome de Lennox-Gastaut, 13 sont de sexe masculin.

L'âge de début de leur épilepsie va de 2 mois à 8 ans (médiane 2,5 ans).

L'âge médian de l'implantation du stimulateur du nerf vague est de 8,2 ans (avec un intervalle allant de 3 ans à 16,25 ans).

Le délai médian entre de début de l'épilepsie et l'implantation du stimulateur est de 5 ans (intervalle allant de 10 mois et 14,2 ans).

Une période d'équilibre a été atteinte chez 9 patients soit 56% avec un délai médian de 19,75 mois et une intensité médiane de 1,18mA et une stimulation en cycle court pour 5 patients.

La médiane de la fréquence des crises est de 3 à 9 crises par jour avant la stimulation du nerf vague, et diminue à 2 crises par jour au maximum après la pose du stimulateur du nerf vague.

La réduction de la fréquence des crises est de plus de 50% chez 44% des patients.

Parmi les patients pour lesquels une période d'équilibre n'a pas été atteinte, on note pour 5 des patients une efficacité de l'aimant avec notamment des salves de crises toniques écourtées pour 2 patients. On note aussi chez ces 5 patients une amélioration de l'humeur et du comportement (amélioration de l'éveil et de l'attention chez 2 patients).

Les 2 autres patients sans période d'équilibre notée ont un stimulateur posé trop récemment pour en apprécier l'efficacité.

Nous ne retrouvons pas de diminution du nombre de traitements antiépileptiques qui est de 3 avant stimulation du nerf vague et de 4 après, en valeurs médianes.

**Tableau 15 : Caractéristiques des patients atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut (n = 17)**

	n (%)	Médiane [IQ] (mois)	Données manquantes
<b>Sexe</b> Masculin	13 (76,5)		
<b>Age de début de l'épilepsie (mois)</b>	17	30 [12 ; 41]	
<b>Age d'implantation du premier SNV (mois)</b>	17	99,0 [56 ; 124]	
<b>Délai entre le début de l'épilepsie et l'implantation du SNV (mois)</b>	17	60 [30 ; 110]	
<b>Fréquence des crises avant pose du SNV (voir échelle)</b>	17	6 [6 ; 6]	
5 : ≤2 c/jour	3 (18)		
6 : 3 à 9 c/jour	10 (59)		
7 : ≥10 c/jour	4 (23)		
<b>Fréquence des crises après pose du SNV (voir échelle)</b>	16	5 [4 ; 6,25]	1
2 : 1 à 4 c/mois	2 (12)		
3 : <1 c/sem	0 (0)		
4 : 1 à 4 c/sem	4 (25)		
5 : ≤2 c/jour	3 (19)		
6 : 3 à 9 c/jour	3 (19)		
7 : ≥10 c/jour	4 (25)		
<b>Équilibre atteint</b>	9 (56)		
Délai d'atteinte équilibre (mois)		19,75 [13,5 ; 20,25]	1
Réduction fréquence des crises > 50%	7 (44)		
Réduction fréquence des crises < 50%	2		
Cycle actif court à l'équilibre	5 (55,6)		
Intensité à l'équilibre (mA)	8	1,78 [1,44 ; 2,00]	1
<b>Nombre d'antiépileptiques avant pose du SNV</b>	16	3 [3 ; 4]	1
<b>Nombre d'antiépileptiques après pose du SNV</b>	16	4 [3 ; 4,25]	1

*Échelle fréquence des crises (c) : 1 : <1 c/mois ; 2 : 1 à 4 c/mois ; 3 : <1 c/sem ; 4 : 1 à 4 c/sem ; 5 : ≤ 2c/jour ; 6 : 3 à 9 c/jour ; 7 : ≥ 10 c/jour – cette échelle a été déterminée en fonction des données recueillies sur les dossiers de façon à dégager une tendance*

La proportion de patients répondeurs est moins importante chez les patients atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut par rapport aux autres syndromes. La différence n'est pas significative (Tableau 16).

**Tableau 16 : Efficacité sur SNV chez les patients atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut (n=17)**

	n**	Efficacité significative (%)	Efficacité non significative ou pas d'efficacité (%)	p-valeur*
<b>Syndrome</b>				0,3
Lennox-Gastaut	17	7 (46,7)	8 (53,3)	
Autres syndromes	54	32 (61,5)	20 (38,5)	

\*Test du Chi<sup>2</sup>

\*\* Note : les efficacités sont connues pour 15 patients sur 17 atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut et pour 52 patients sur 54 atteints d'autres syndromes

#### 4.2.11 Effets secondaires et retraits de stimulateurs

Des effets secondaires sont retrouvés chez 30 soit 46% des patients (Tableau 17). Les données étaient disponibles et interprétables chez 65 patients.

L'effet secondaire prédominant retrouvé est la toux, chez 34% des patients. La modification de la voix vient secondairement chez 23% des patients.

La plupart des effets secondaires sont transitoires, sans que des changements de paramètres ne soient nécessaires.

Concernant la toux, la modification de certains paramètres dans 7 cas a été nécessaire pour résoudre cet effet secondaire : diminution de l'intensité envoyée par le générateur dans 3 cas, diminution de la fréquence réglée dans 1 cas, diminution de la durée d'impulsion dans 1 cas, diminution de la durée d'impulsion accompagnée d'une diminution de la fréquence dans 1 cas et d'une diminution à la fois de la fréquence et de l'intensité émise par le générateur dans 1 autre cas.

La toux est déclenchée par le passage de l'aimant dans 4 cas sur 19, résolue après la diminution de l'intensité de stimulation envoyée par l'aimant.

Un enfant a présenté une aggravation de ses troubles du comportement avec une majoration de son agressivité, ayant nécessité une diminution de l'intensité de stimulation.

Les deux infections ont entraîné un retrait du générateur.

Une fracture d'électrode a été relevée dans notre cohorte.

**Tableau 17 : Effets secondaires (n=30)**

Effets secondaires	Nombre	Transitoire	Permanent	Passage d'aimant
Toux	19	12	3	4
Raclément de gorge	1	1	0	1
Infection	2	/	/	/
Malaises vagues	3	1	ns	ns
Nausées/vomissements	2	2	0	ns
Modification de la voix	7	5	ns	ns
Douleurs cervicales	3	1	ns	ns
Troubles du comportement	1	ns	1	ns
Troubles de déglutition	3	ns	ns	ns
Diminution appétit	1	ns	ns	ns
Douleurs gorge	1	1	0	ns

*ns : non spécifié*

#### 4.2.12 Durée de vie des stimulateurs

Les générateurs 103 et 106 sont plus compacts que les générateurs 102, ce qui présente un avantage pour les patients pédiatriques. Toutefois ils ont des piles de plus faible capacité (maximum 1A/h contre 1,7A/h) ce qui a une incidence sur la durée de vie, bien que cette dernière soit également dépendante des réglages (Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé sur le Demipulse 103 – 2014 et sur l'Aspire 106 - 2015).

Dans les données de l'étude nous avons les informations de durée de vie pour 76 SNV de 3 types différents (Tableau 18). Le nombre de SNV 102 est de 40, le nombre de SNV Demipulse 103 est de 32, le nombre de SNV Aspire 106 est de 54. Les SNV Aspire 106 étant les plus récents, les durées de vie moyennes n'étaient pas toutes disponibles. La durée de vie moyenne des générateurs de type 102 est de 4 ans (entre 2 et 7,2 ans), celle des générateurs de type Demipulse 103 de 2,9 ans (entre 1,3 et 6 ans) et 2,8 ans pour les Aspire 106 (entre 2,3 et 3,5 ans).

Parmi les générateurs de type Aspire 106, 4 sur 6 ont la fonction d'autostimulation activée. Toutefois le nombre de données disponibles est insuffisant pour déterminer si l'autostimulation a une incidence sur la durée de vie.

**Tableau 18 : Durée de vie des SNV (n=76)**

Durée de vie	n	Médiane [IQ] (mois)	Moyenne (mois)
<b>Type de SNV</b>			
102	39	48 [39,8 ; 53,8]	48,3
Demipulse 103	31	32 [24 ; 48]	35,2
Aspire 106	6	32 [31 ; 38,3]	34,2

## 5 DISCUSSION

De nombreuses séries pédiatriques existent désormais permettant de comparer nos résultats. Les modalités de réglages des paramètres de stimulation sont similaires à celles réalisées dans la plupart des études et conseillées par le fabricant.

### 5.1 Efficacité sur la fréquence des crises

Les résultats de notre cohorte concernant l'efficacité globale de la stimulation du nerf vague sur la fréquence des crises sont en accord avec la littérature. L'efficacité sur la fréquence des crises est constatée dans 71,6% des cas, avec 59,7% de patients répondeurs.

En 2011, Elliott et al (52), sur une série de 141 enfants, montraient une réduction de plus de 50% des crises dans 64,8% des cas.

En 2012, Klinkenberg et al. (53), réalisaient le premier essai contrôlé randomisé sur l'efficacité de la stimulation du nerf vague chez des enfants atteints d'épilepsie réfractaire. Ils retrouvaient une réduction de plus de 50% de la fréquence des crises chez 9 enfants sur 34. Aucun effet favorable d'une stimulation faible par rapport à une stimulation forte n'avait été démontré. Cependant le cycle actif de stimulation n'avait pas été modifié.

Plus récemment, Toffa et al. (54) réalisaient une méta-analyse sur l'utilisation de la stimulation du nerf vague chez l'enfant et l'adulte au cours des 30 dernières années. Le taux de patients répondeurs (définis comme dans cette étude par une réduction de la fréquence des crises de plus de 50%) était de 45 à 65% des patients.

On note dans notre série une disparition totale des crises chez 3 patients (4%).

Ce résultat est en accord avec celui de Engel et al (55) rapportant dans leur méta-analyse que l'obtention d'une absence totale de crise est très rare, ayant été notée chez < 5 % des patients.

Nous notons dans notre étude que la stimulation du nerf vague ne permet pas de réduire le nombre de traitements antiépileptiques. Cette donnée est aussi décrite dans la littérature (52) (56).

Une grande partie de la littérature actuelle évalue l'efficacité de la stimulation du nerf vague dans la réduction de la fréquence totale des crises. Notre analyse a cherché à aborder la réponse des différents types de crises selon leur séméiologie.

Les patients de notre cohorte présentent des types de crises variés.

On note dans notre cohorte une efficacité du stimulateur du nerf vague dans 71% des crises focales tous types confondus, 80% d'efficacité concernant les crises cloniques généralisées (CCG), 71% d'efficacité dans les crises toniques focales, 71% d'efficacité dans les crises myocloniques (généralisées, focales, et non spécifiées). Plus de la moitié des patients (55%) présentent une réduction des crises généralisées avec chute atonique.

L'efficacité est moins importante dans les crises toniques généralisées (CTG) (45%), dans les crises cloniques focales (CCF) et généralisées (CFG) (40%), et dans les spasmes (SP) (40%). Différentes sémiologies de crises répondent donc à la stimulation du nerf vague.

De plus, notre analyse du nombre de patients répondeurs en fonction du type d'épilepsie montre une relation statistiquement significative. Le nombre de patients répondeurs ayant une épilepsie généralisée est plus nombreux que le nombre de patients ayant une épilepsie focale et une épilepsie généralisée et focale combinée.

Ces résultats sont en accord avec certaines études réalisées chez l'adulte qui montrent que les patients atteints d'épilepsie généralisée peuvent tirer un bénéfice important de la stimulation du nerf vague malgré son approbation initiale pour l'épilepsie focale uniquement. La méta-analyse de Englot et al. en 2011 montre chez 787 patients que les patients atteints d'épilepsie généralisée ont une efficacité plus importante de la stimulation du nerf vague (baisse de  $57,5\% \pm 1,9\%$  des crises) au dernier suivi que ceux avec des crises focales (réduction de  $42,5\% \pm 0,9\%$ ) (55).

Certaines études montrent à l'inverse une tendance claire vers une efficacité plus marquée chez les patients atteints d'épilepsie focale non idiopathique par rapport aux patients atteints d'épilepsie généralisée (57). Elliot et al. ont rapporté une meilleure réduction médiane des crises pour les épilepsies avec des anomalies focales de l'EEG (58). Dans une autre étude, Kim et al. ont trouvé que les décharges épileptiformes focales ou multifocales seules plutôt que les décharges généralisées étaient associées à de meilleurs résultats après stimulation du nerf vague chez 58 enfants (59).

L'étude de Bodin et al. réalisée sur un effectif de 29 patients, ne retrouvait pas d'efficacité sur les spasmes (57).

## 5.2 Atteinte d'une période d'équilibre de l'épilepsie et cycles de stimulation

Dans cette série, nous avons regardé à partir de quel délai après la pose du stimulateur, l'équilibre, c'est-à-dire la période d'efficacité optimale du stimulateur était atteinte et quels paramètres étaient réglés lors de ces périodes.

Nos résultats sont en accord avec la littérature qui montre que le taux de patients répondeurs augmente avec le temps (52) (54) (56) (60).

En effet, dans notre série, 50% des patients atteignent une période d'équilibre à 16 mois de l'activation du SNV et 75% à 24 mois. La plus grande proportion de patients atteint cette période entre 11 et 16 mois.

Nous pouvons donc nous poser la question de l'intérêt de maintenir une stimulation du nerf vague si aucune période d'équilibre n'est atteinte à 2 ans de l'activation.

Peu d'études ont analysé les paramètres de stimulation afin d'atteindre la meilleure efficacité. Jusqu'à présent, il n'y a pas de lignes directrices définies sur les paramètres de stimulation optimaux dans différents types de crises.

La plupart des patients ayant atteint une période d'équilibre étaient stimulés en cycle court (57,4%), ainsi que la majorité des patients répondeurs (60%).

En 2020, Kayyali et al. ont étudié l'efficacité du cycle rapide de stimulation (avec temps OFF  $\leq 1,1$ min) dans une cohorte pédiatrique de 50 enfants : la proportion de patients répondeurs augmentait de 34% en cycle rapide. Ils ont également rapporté que la stimulation en cycle rapide est aussi bien tolérée que la stimulation en cycle long (61).

Gurbani et al. ont examiné rétrospectivement 60 patients recevant une stimulation du nerf vague, comparant le cycle rapide (temps OFF  $\leq 1,8$  minutes) au cycle standard (temps OFF  $\geq 3$  minutes). Les auteurs ont conclu que le cycle rapide est plus efficace que le cycle standard dans un groupe de patients pédiatriques, mais pas chez les patients adultes (62).

DeGiorgio et al. ont examiné la réponse au traitement avec trois paramètres différents (temps ON/temps OFF : 7s/18s, 30s/30s, 30s/180s) chez des patients de 12 ans et plus. À trois mois de suivi, il n'y avait pas de différence significative d'efficacité sur la fréquence des crises en fonction des différents paramètres de stimulation (63). En revanche, DeGiorgio et al. démontraient qu'après 3 mois, l'efficacité chez les patients non-répondeurs pouvait s'améliorer avec une réduction du temps d'arrêt ou une augmentation du cycle de stimulation (64).

L'étude de Labar et al. en 2004 (65) portant sur 269 patients recevant une stimulation du nerf vague ne montrait aucune différence entre les patients qui étaient restés stimulés en cycle standard ou rapide, ou qui sont passés du cycle standard au cycle rapide.

Ces résultats mitigés dans la littérature pourraient être attribués à des différences dans les conceptions des études, à la variabilité des cohortes traitées par stimulation du nerf vague ou à des différences dans la classification des types de crises et/ou des syndromes épileptiques.

Enfin, une analyse post hoc réalisée par Orosz et al. a révélé une corrélation dose-réponse pour la stimulation du nerf vague chez les patients épileptiques (66).

En reprenant leur formule (Annexe 4), nous avons mis en évidence une dose moyenne quotidienne supérieure d'environ 13% pour le groupe de patients répondeurs. Une dose quotidienne totale de stimulation plus élevée serait donc associée à des taux de réponses significativement plus élevés.

### 5.3 Facteurs prédictifs de réponse à la stimulation

Certaines études relèvent une efficacité antiépileptique de la stimulation du nerf vague supérieure chez les enfants par rapport aux adultes (67).

Muttiah et al. suggèrent qu'en plus d'être aussi efficace chez les jeunes enfants que chez les adultes, la stimulation du nerf vague semble également être tout aussi efficace chez les nourrissons et les jeunes enfants que chez les enfants plus âgés (68).

Certaines études déclarent que l'âge d'implantation du stimulateur peut être un facteur important affectant l'efficacité de la stimulation du nerf vague chez les enfants, car des données antérieures ont montré que les participants plus jeunes présentaient de plus grandes améliorations (55)(56).

Orosz et al. (66) constataient que l'efficacité chez les patients de moins de 12 ans était statistiquement significative par rapport à l'efficacité chez les patients de plus de 12 ans.

Nous constatons dans notre population que le nombre de patients répondeurs est plus important lorsque le stimulateur a été implanté avant 6 ans (62,5%) qu'entre 6 et 12 ans (57,6%) et qu'après 12 ans (55,6%). Ces différences dans les proportions de patients ne sont cependant pas significatives, ce qui peut être lié à un nombre de patients trop faible.

En revanche, Englot et al. ont étudié les facteurs prédictifs d'absence de crises (60) : la disparition des crises était prédite par une épilepsie débutante après l'âge de 12 ans et le type de crise à prédominance généralisé. Dans notre étude, le seul patient présentant une disparition totale des crises avec un sevrage de tous les médicaments antiépileptiques est atteint d'un syndrome de Doose ayant débuté à l'âge de 3 ans.

Le délai de l'implantation du SNV par rapport au début de l'épilepsie ou au diagnostic d'épilepsie pharmaco-résistante semble aussi être un facteur prédictif de réponse à la stimulation. Renfro et al. notaient une amélioration par trois de la disparition des crises chez les patients traités dans les 5 ans suivant le début de l'épilepsie ou après avoir essayé quatre antiépileptiques ou moins (69).

Nous avons choisi d'étudier la réponse à la stimulation selon un délai d'implantation du stimulateur à plus ou moins 2 ans du début de l'épilepsie et à plus ou moins 5 ans du début de l'épilepsie. La différence de patients répondeurs est de 5% entre un délai d'implantation du SNV de moins de 5 ans (61,5%) et de plus de 5 ans (56,1%). Cette différence est de 20% entre un délai de moins de 2 ans (75%) et de plus de 2 ans (55,9%).

La différence du nombre de patients répondeurs n'est pas significative, le faible nombre de patients est à prendre en compte. Cependant la réponse est meilleure lorsque le stimulateur est posé précocement, moins de 2 ans après le début de l'épilepsie.

Cette observation est en faveur d'une implantation de SNV précoce afin d'optimiser la réponse à la stimulation.

En revanche, aucune relation significative n'est montrée entre le nombre de patients répondeur et le nombre d'antiépileptiques essayés avant la pose du SNV.



## 5.4 Efficacité de l'aimant

Fisher et al réalisaient une méta-analyse de 20 études comprenant 859 patients. Un bénéfice de l'utilisation de l'aimant a été rapporté chez une moyenne pondérée de 45 % des patients (plage de 0 à 89 %) utilisant l'aimant, l'arrêt des crises étant revendiqué dans une moyenne pondérée de 28 % (plage de 15 à 67 %). En plus de l'arrêt des crises, les patients ont parfois signalé une diminution de l'intensité ou de la durée des crises ou de la période post-ictale (70). Nous rapportons dans notre étude un bénéfice de l'utilisation de l'aimant chez 75% des patients qui l'utilisent.

## 5.5 Comportement et qualité de vie

Une prise en charge adéquate de l'épilepsie implique plus qu'une réduction de fréquence des crises significative. Ceci est particulièrement applicable pour les enfants en développement qui ont des besoins psychosociaux supplémentaires par rapport aux adultes.

Nos résultats, en accord avec la littérature, montrent que le stimulateur n'a pas seulement un effet sur la fréquence des crises (66). Il améliore l'humeur et le comportement chez au moins 53% des enfants de cette étude.

Certaines études ont montré des améliorations pertinentes de la qualité de vie, quel que soit le contrôle des crises (67) (71).

Englot et al. ont évalué plusieurs paramètres liés à la qualité de vie, notamment la vigilance, l'état post-critique, les crises épileptiques, l'humeur. Ils notaient une relation significative entre les mesures de la qualité de vie des prestataires et les résultats sur la fréquence des crises. Une implantation précoce était également un facteur prédictif positif des mesures de la qualité de vie dans cette étude (72).

Les résultats développementaux et cognitifs ainsi que la qualité de vie des enfants subissant une implantation d'un SNV seraient fortement associés à une durée plus courte des crises préopératoires et à une implantation à un jeune âge (73).

Une méta-analyse réalisée en 2011 par Englot et al. (55) montrait qu'environ un quart des patients (enfants et adultes confondus) dans la littérature publiée n'ont reçu aucun avantage clinique mesurable de la thérapie. Les résultats dans notre étude montrent seulement 2 patients sans aucun avantage clinique de la thérapie.

## 5.6 Le syndrome de Lennox-Gastaut

Dibué et al. réalisaient une méta-analyse montrant que 54% des patients ont répondu à la stimulation du nerf vague avec une réduction de la fréquence des crises de plus de 50% (74). Orosz et al. trouvaient un résultat de 39% à 24 mois (66) et Cerosimo et al. jusqu'à 65% (75). Ces résultats corroborent avec ceux de notre étude (44%).

La réponse chez les patients atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut était comparable aux autres populations de notre étude.

## 5.7 Les effets secondaires

Les effets secondaires retrouvés dans notre étude sont comparables à ceux décrits dans la littérature (43)(48). En effet, les plus fréquents retrouvés sont la toux chez 34% de nos patients et une modification de la voix chez 23%.

La stimulation du nerf vague peut entraîner des modifications des schémas respiratoires pendant le sommeil avec parfois des épisodes d'apnée obstructive du sommeil (49) (50) (51).

Aucun épisode d'apnée obstructive du sommeil n'a été suspecté chez nos patients, aucune polysomnographie n'a été réalisée pour étudier les schémas respiratoires.

Deux de nos patients ont présenté une infection motivant le retrait du générateur, aucun épisode infectieux n'a eu lieu après le remplacement d'une batterie. Ces infections péri-opératoire sont décrites dans 3 à 8% des cas (43) (46) (47).

Aucun de nos patients n'a présenté de paralysie des cordes vocales. Aucune asystolie lors de la mise en place du stimulateur, ou épisode d'arythmie lors des périodes de stimulation n'ont été rapportés.

Les complications liées au dispositif ont été rares dans notre cohorte : une fracture d'électrode a été notée.

Nous avons noté chez un de nos patients une aggravation de son comportement, avec une agressivité majorée, nécessitant une diminution de l'intensité de stimulation.

La stimulation en cycle rapide n'a pas entraîné plus d'effets indésirables, ce résultat est concordant avec la littérature (76).

## 5.8 Limites

Notre étude a été limitée par l'interrogation rétrospective dans une base de données prospective et est sujette aux biais inhérents à une telle méthodologie. Soubron et al. déclarent que les études rétrospectives ont rapporté un effet significativement plus important sur la réduction des crises, par rapport aux études prospectives. Par conséquent, ils reconnaissent un taux de réponse plus élevé potentiellement biaisé dans ces études rétrospectives (77).

Certaines informations détaillées n'ont pas été systématiquement rapportées ou n'ont pas pu être déduites de cette analyse rétrospective telles que le nombre exact de crises épileptiques et leur type au cours du suivi, l'efficacité sur l'intensité des crises, l'utilisation et l'efficacité de l'aimant, l'efficacité sur l'humeur, les apprentissages et le comportement, sur la qualité de vie. Ce manque de précision nous a empêché d'utiliser la classification de Mac Hugh (Annexe 5) pour décrire l'efficacité de la stimulation du nerf vague sur la fréquence des crises.

De plus, le nombre faible de patients limitait parfois les analyses statistiques dans les différentes catégories étudiées, notamment l'efficacité par rapport au type d'épilepsie, à l'étiologie de l'épilepsie, l'efficacité sur chaque type de crise. Nous avons également peu de données sur les stimulateurs les plus récents de type Aspire 106 et l'utilisation du mode d'autostimulation.

De plus, l'évolution de la maladie épileptique est fluctuante et les changements apparents dans la réactivité au traitement antiépileptique peuvent simplement représenter des changements dans la physiopathologie du trouble sous-jacent.

Les changements de schémas thérapeutiques pendant la stimulation du nerf vague étaient fréquents. De nombreux ajustements des paramètres de stimulation étaient également réalisés au cours du suivi.

La part d'efficacité de la stimulation du nerf vague par rapport aux traitements antiépileptiques qui pouvaient représenter un biais de confusion était alors parfois difficile à définir. L'analyse des paramètres lors des périodes d'équilibres permettait de s'affranchir de ce biais.

## 6 CONCLUSION

L'analyse de la réponse de nos patients à la stimulation du nerf vague montre de réels bénéfices, que ce soit sur l'épilepsie, l'humeur ou le comportement, avec très peu d'effets secondaires graves. Mais elle ne permet pas de réduire le nombre d'antiépileptiques.

Nous avons mis en évidence une efficacité sur la fréquence des crises dans 71,6% des cas avec 59,7% de patients répondeurs et 44% dans le sous-groupe de patients atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut.

Nous trouvons une relation significative entre les patients répondeurs et le type d'épilepsie, en faveur des épilepsies généralisées. Aucune autre association significative n'a été retrouvée entre les caractéristiques démographiques et cliniques des patients et une efficacité significative sur la fréquence des crises.

Cependant, nos résultats laissent penser qu'un des facteurs prédictifs de meilleure efficacité serait une implantation précoce du stimulateur, notamment dans un délai de 2 ans après le début de l'épilepsie. Nous trouvons également un effet dose/réponse de la stimulation.

Nous observons que 75% des patients ont atteint une période optimale après 2 ans de stimulation. Il convient donc de s'interroger sur la pertinence du maintien d'une stimulation si aucun bénéfice n'est atteint au bout d'une période de 2 ans.

Ces résultats, déjà abordés dans la littérature seraient à compléter par une étude prospective multicentrique avec un plus grand nombre de patients.

## 7 BIBLIOGRAPHIE

1. Geerts A, Brouwer O, van Donselaar C, Stroink H, Peters B, Peeters E, et al. Health perception and socioeconomic status following childhood-onset epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*. déc 2011;52(12):2192-202.
2. Sillanpää M. Learning disability: occurrence and long-term consequences in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 1 déc 2004;5(6):937-44.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med*. 3 févr 2000;342(5):314-9.
4. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol*. 2006;13(3):277-82.
5. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
6. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
8. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
9. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. avr 2017;58(4):512-21.
10. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome - Camfield - 2011 - *Epilepsia* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.docelec.u-bordeaux.fr/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x>
11. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert Opinion on the Management of Lennox–Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol* [Internet]. 2017 [cité 12 août 2021];0. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00505/full#B79>
12. Bourgeois BFD, Douglass LM, Sankar R. Lennox-Gastaut syndrome: A consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia*. 2014;55(s4):4-9.
13. Nickels K, Kossoff EH, Eschbach K, Joshi C. Epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome): Clarification of diagnosis and treatment options through a large retrospective multicenter cohort. *Epilepsia*. 2021;62(1):120-7.
14. Nabbout R, Dulac O. Epileptic syndromes in infancy and childhood. *Curr Opin Neurol*. avr 2008;21(2):161-6.
15. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE

classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.

16. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. juin 2015;17(2):117-23.

17. Sillanpää M, Anttinen A, Rinne JO, Joutsa J, Sonninen P, Erkinjuntti M, et al. Childhood-onset epilepsy five decades later. A prospective population-based cohort study. *Epilepsia*. 2015;56(11):1774-83.

18. Sillanpää M. Remission of Seizures and Predictors of Intractability in Long-Term Follow-Up. *Epilepsia*. 1993;34(5):930-6.

19. Vučetić Tadić B, Kravljanac R, Sretenović V, Martić J, Vukomanović V. The features of neonatal seizures as predictors of drug-resistant epilepsy in children. *Epilepsy Behav*. 1 mai 2020;106:107004.

20. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust*. 2018;208(5):226-33.

21. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs. *JAMA Neurol*. mars 2018;75(3):279-86.

22. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, et al. Proposed Criteria for Referral and Evaluation of Children for Epilepsy Surgery: Recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006;47(6):952-9.

23. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. 1 nov 2014;13(11):1114-26.

24. Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, Libenson MH, Mathern GW, Cross JH. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia*. 2014;55(4):507-18.

25. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav*. 1 nov 2018;88:2-10.

26. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 1 juin 2008;7(6):500-6.

27. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. juill 2020;72(3):606-38.

28. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. Headache *J Head Face Pain*. 2016;56(2):259-66.

29. Krahl SE, Clark KB. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms. *Surg Neurol Int*. 31 oct 2012;3(Suppl 4):S255-9.

30. Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *J Inflamm Res*. 16 mai 2018;11:203-13.

31. Barnes A, Duncan R, Chisholm JA, Lindsay K, Patterson J, Wyper D. Investigation into the mechanisms of vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy, using 99mTc-HMPAO SPET brain images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 févr 2003;30(2):301-5.
32. Krahl SE, Clark KB. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms. *Surg Neurol Int*. 31 oct 2012;3(Suppl 4):S255-9.
33. Rodenkirch C, Wang Q. Rapid and transient enhancement of thalamic information transmission induced by vagus nerve stimulation. *J Neural Eng*. 8 avr 2020;17(2):026027.
34. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. juill 1998;39(7):709-14.
35. Hassert DL, Miyashita T, Williams CL. The Effects of Peripheral Vagal Nerve Stimulation at a Memory-Modulating Intensity on Norepinephrine Output in the Basolateral Amygdala. *Behav Neurosci*. févr 2004;118(1):79-88.
36. Raedt R, Clinckers R, Mollet L, Vonck K, Tahry RE, Wyckhuys T, et al. Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. *J Neurochem*. 2011;117(3):461-9.
37. Roosevelt RW, Smith DC, Clough RW, Jensen RA, Browning RA. Increased Extracellular Concentrations of Norepinephrine in Cortex and Hippocampus Following Vagus Nerve Stimulation in the Rat. *Brain Res*. 13 nov 2006;1119(1):124-32.
38. Follesa P, Biggio F, Gorini G, Caria S, Talani G, Dazzi L, et al. Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain. *Brain Res*. 7 nov 2007;1179:28-34.
39. Dorr AE, Debonnel G. Effect of Vagus Nerve Stimulation on Serotonergic and Noradrenergic Transmission. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 août 2006;318(2):890-8.
40. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res*. mars 1995;20(3):221-7.
41. Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P. Optimization of vagus nerve stimulation parameters using the firing activity of serotonin neurons in the rat dorsal raphe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1 avr 2009;19(4):250-5.
42. Marrosu F, Serra A, Maleci A, Puligheddu M, Biggio G, Piga M. Correlation between GABAA receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 1 juin 2003;55(1):59-70.
43. Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia*. 7 avr 2017;58:85-90.
44. Reid SA. Surgical Technique for Implantation of the Neurocybernetic Prosthesis. *Epilepsia*. 1990;31(s2):S38-9.
45. Révész D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J Neurosurg Pediatr*. 1 juill 2016;18(1):97-104.
46. Kahlow H, Olivecrona M. Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant

- epilepsy: A single center longitudinal study of 143 patients. *Seizure*. 1 déc 2013;22(10):827-33.
47. Rychlicki F, Zamponi N, Cesaroni E, Corpaci L, Trignani R, Ducati A, et al. Complications of vagal nerve stimulation for epilepsy in children. *Neurosurg Rev*. 1 avr 2006;29(2):103-7.
  48. Smyth MD, Tubbs RS, Bebin EM, Grabb PA, Blount JP. Complications of chronic vagus nerve stimulation for epilepsy in children. *J Neurosurg*. 1 sept 2003;99(3):500-3.
  49. Nagarajan L, Walsh P, Gregory P, Stick S, Maul J, Ghosh S. Respiratory pattern changes in sleep in children on vagal nerve stimulation for refractory epilepsy. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. août 2003;30(3):224-7.
  50. Khurana DS, Reumann M, Hobdell EF, Neff S, Valencia I, Legido A, et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: unusual complications and relationship to sleep-disordered breathing. *Childs Nerv Syst*. 1 nov 2007;23(11):1309-12.
  51. Hsieh T, Chen M, McAfee A, Kifle Y. Sleep-Related Breathing Disorder in Children With Vagal Nerve Stimulators. *Pediatr Neurol*. 1 févr 2008;38(2):99-103.
  52. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, Morsi A, Geller EB, Carlson C, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr*. 1 mai 2011;7(5):491-500.
  53. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JSH, Cornips EMJ, Rijkers K, Leenen L, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. sept 2012;54(9):855-61.
  54. Toffa DH, Touma L, El Meskine T, Bouthillier A, Nguyen DK. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure*. 1 déc 2020;83:104-23.
  55. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response: A review. *J Neurosurg*. 1 déc 2011;115(6):1248-55.
  56. 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(10):1576-84.
  57. Bodin E, Le Moing A-G, Bourel-Ponchel E, Querne L, Toussaint P, Berquin P. Vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy in 29 children. *Eur J Paediatr Neurol*. 1 mai 2016;20(3):346-51.
  58. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, Marcus J, Sellin J, Kang M, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav*. 1 janv 2011;20(1):57-63.
  59. Kim M-J, Yum M-S, Kim E-H, Lee Y-J, Lee J, Hong S, et al. An interictal EEG can predict the outcome of vagus nerve stimulation therapy for children with intractable epilepsy. *Childs Nerv Syst*. 1 janv 2017;33(1):145-51.
  60. Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF. Rates and Predictors of Seizure Freedom With Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy. *Neurosurgery*. sept 2016;79(3):345-53.

61. Kayyali H, Abdelmoity S, Bansal L, Kaufman C, Smith K, Fecske E, et al. The Efficacy and Safety of Rapid Cycling Vagus Nerve Stimulation in Children With Intractable Epilepsy. *Pediatr Neurol.* 1 août 2020;109:35-8.
62. Gurbani SG, Mittal M, Gurbani N, Koulouris S, Choi S, Chayasirisobhon S. Background and Objective: Vagus Nerve Stimulation is an established therapy for the treatment of.
63. DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, Britton J, Green P, Lancman M, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: Randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology.* 26 juill 2005;65(2):317-9.
64. DeGiorgio CM, Thompson J, Lewis P, Arrambide S, Naritoku D, Handforth A, et al. Vagus nerve stimulation: analysis of device parameters in 154 patients during the long-term XE5 study. *Epilepsia.* août 2001;42(8):1017-20.
65. Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure.* 1 sept 2004;13(6):392-8.
66. 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(10):1576-84.
67. Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad L-G, Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure.* 1 oct 2005;14(7):504-13.
68. Muthiah N, Zhang J, Remick M, Welch W, Sogawa Y, Jeong J-H, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children age six and younger. *Epilepsy Behav.* 1 nov 2020;112:107373.
69. Renfroe JB, Wheless JW. Earlier use of adjunctive vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy. *Neurology.* sept 2002;59(6).
70. Vagus nerve stimulation magnet activation for seizures: a critical review: EBSCOhost [Internet]. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: <https://web-a-ebSCOhost-com.docelec.u-bordeaux.fr/ehost/detail/detail?vid=0&sid=1da75f81-dec8-4496-b46b-156473a7a551%40sdc-v-sessmgr03&bdata=JmxhbmC9Znlmc2l0ZT1laG9zdC1saXZI>
71. Sherman EMS, Connolly MB, Slick DJ, Eyrl KL, Steinbok P, Farrell K. Quality of Life and Seizure Outcome After Vagus Nerve Stimulation in Children With Intractable Epilepsy. *J Child Neurol.* 1 sept 2008;23(9):991-8.
72. Englot DJ, Hassnain KH, Rolston JD, Harward SC, Sinha SR, Haglund MM. Quality of Life Metrics with Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy from Provider Survey Data. *Epilepsy Behav EB.* janv 2017;66:4-9.
73. Knorr C, Greuter L, Constantini S, Fried I, Kremer U, Datta AN, et al. Subgroup analysis of seizure and cognitive outcome after vagal nerve stimulator implantation in children. *Childs Nerv Syst.* 1 janv 2021;37(1):243-52.
74. Dibué M, Greco T, Spoor JKH, Tahir Z, Specchio N, Hänggi D, et al. Vagus nerve stimulation in patients with Lennox-Gastaut syndrome: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* mai 2021;143(5):497-508.



75. Cersósimo RO, Bartuluchi M, Fortini S, Soraru A, Pomata H, Caraballo RH. Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in 64 paediatric patients with refractory epilepsies. *Epileptic Disord.* 31 déc 2011;13(4):382-8.
76. Kayyali H, Abdelmoity S, Bansal L, Kaufman C, Smith K, Fecske E, et al. The Efficacy and Safety of Rapid Cycling Vagus Nerve Stimulation in Children With Intractable Epilepsy. *Pediatr Neurol.* 1 août 2020;109:35-8.
77. Sourbron J, Klinkenberg S, Kessels A, Schelhaas HJ, Lagae L, Majoie M. Vagus Nerve Stimulation in children: A focus on intellectual disability. *Eur J Paediatr Neurol.* mai 2017;21(3):427-40.

## 8 ANNEXES

### Annexe 1 : Efficacité significative, non significative et absence d'efficacité selon le type d'épilepsie

	Efficacité significative (%)	Efficacité non significative (%)	Pas d'efficacité (%)	p-valeur*
<b>Type d'épilepsie</b>				≥ 0,05
Epilepsie focale	3 (27,3)	3 (27,3)	5 (45,4)	
Epilepsie généralisée	21 (72,4)	1 (3,4)	7 (24,1)	
Epilepsie focale+généralisée	15 (55,6)	5 (18,5)	7 (25,9)	

\* *Test de Fisher Exact*

### Annexe 2: Efficacité significative, non significative et absence d'efficacité selon l'étiologie de l'épilepsie

	Efficacité significative (%)	Efficacité non significative (%)	Pas d'efficacité (%)	p-valeur*
<b>Étiologie</b>				0,42
Génétique	7 (58,3)	2 (16,7)	3 (25)	
Métabolique	2 (100)	0 (0)	0 (0)	
Structurale	9 (40,9)	4 (18,2)	9 (40,9)	
Métabolique et structurale	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
Génétique et structurale	3 (50)	1 (16,7)	2 (33,3)	
Infectieuse et structurale	2 (100)	0 (0)	0 (0)	
Immunologique et structurale	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
Inconnu	16 (76,2)	2 (9,5)	3 (14,3)	

\* *Test de Fisher Exact*

### Annexe 3 : Efficacité significative, non significative et absence d'efficacité selon le syndrome épileptique

	Efficacité significative (%) **	Efficacité non significative ou pas d' (%)	Pas d'efficacité (%)	p-valeur*
<b>Syndrome épileptique</b>				0,29
Encéphalopathie épileptique n'ayant pas les critères d'un syndrome de Lennox-Gastaut	20 (58,8)	3 (8,8)	11 (32,4)	
Syndrome de Lennox-Gastaut	7 (46,7)	3 (20)	5 (33,3)	
Syndrome de Doose	5 (100)	0 (0)	0 (0)	
Syndrome de Sturge-Weber-Krabbe	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	
Syndrome de West	1 (33,3)	0 (0)	2 (66,7)	
Syndrome d'Aicardi	0 (0)	1 (50)	1 (50)	
Syndrome d'Angelman	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
Syndrome de Dravet-like	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
Syndrome de FIRES	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
POCS	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
Epilepsie absence de l'enfant	1 (100)	0 (0)	0 (0)	

\* Test de Fisher Exact

### Annexe 4 : Calcul montant total de la charge

$$Q_{\text{Total}} = \left( \frac{T_{\text{periode}}(I/1,000)(PW/10^6)f(t_{\text{ON}} + 4)}{t_{\text{ON}} + (t_{\text{OFF}} * 60)} \right),$$

*Q Total = charge totale (en Coulombs) délivrée sur une période de temps définie ; Tperiode = 86 400 s, de sorte que Q Total représentait la charge délivrée par jour. La charge totale est fonction du courant de sortie I (mA), de la largeur d'impulsion PW (µs), de la fréquence d'impulsion f (Hz), du temps d'activation t ON (s) et du temps d'arrêt t OFF (min ; notez que ce facteur prend en compte le « temps de silence » lorsque le stimulateur est éteint). Quatre secondes ont été ajoutées au temps ON pour tenir compte des périodes de montée en puissance pendant l'initiation et la fin des rafales de stimulation.*

## Annexe 5 : Classification de Mc Hugh's

McHugh's classification for all seizure types after VNS.

---

Class I	80–100% reduction in seizure frequency
IA	Improved ictal or postictal activity
IB	No improvement in ictal or postictal activity
Class II	50–79% reduction in seizure frequency
IIA	Improved ictal or postictal activity
IIB	No improvement in ictal or postictal activity
Class III	<50% reduction in seizure frequency
IIIA	Improved ictal or postictal activity
IIIB	No improvement in ictal or postictal activity
Class IV	Magnet benefit only
Class V	No improvement

---

## 9 SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

