

COMMENT JE TRAITE ... une épilepsie réfractaire par stimulation du nerf vague

B. SADZOT (1), D. MARTIN (2)

RÉSUMÉ : La stimulation intermittente du nerf vague est une nouvelle modalité thérapeutique qui peut être proposée aux patients atteints d'une épilepsie réfractaire pour laquelle aucun traitement chirurgical de résection ne peut être proposé. Son mécanisme d'action précis n'est pas établi. Des études contrôlées ont montré que son efficacité est similaire à celle des médicaments anti-épileptiques : diminution de 50 % de la fréquence des crises chez 40 % des patients deux ans après l'implantation. Ses effets secondaires sont mineurs et résultent de la diffusion de la stimulation au larynx, aucun effet secondaire sur le système nerveux central n'a été rapporté.

POSITION DU PROBLÈME : L'ÉPILEPSIE RÉFRACTAIRE

L'épilepsie est l'une des affections neurologiques les plus fréquentes puisqu'elle atteint de 0,5 à 1 % de la population. Malgré une panoplie de plus en plus étendue de médicaments anti-épileptiques, plus de 30 % des patients continuent d'avoir des crises (et l'épilepsie est dite réfractaire), ou sont affectés par les effets secondaires des médicaments (1). La persistance de crises chez un individu a pour lui des conséquences scolaires, économiques, sociales, professionnelles et affectives fort importantes (2, 3).

Chez 15 % (1) à 50 % (4) des patients atteints d'une épilepsie partielle réfractaire, le foyer épileptogène peut être identifié et se trouve dans une zone accessible à un geste neurochirurgical de résection. Dans ce cas, les chances de guérison complète sont très importantes, de l'ordre de 80 %.

Cependant, toutes les épilepsies réfractaires ne sont pas accessibles à une chirurgie de résection : foyer non identifié, foyers épileptogènes multiples, localisation du foyer dans une zone fonctionnelle. Par ailleurs, certains patients ne souhaitent pas courir les risques d'une intervention neurochirurgicale. Depuis quelques mois, un traitement chirurgical alternatif, par stimulation du nerf vague, peut leur être proposé. Ce traitement est basé, non sur la résection du foyer épileptogène, mais sur l'inhibition de celui-ci ou de ses voies de propagation.

(1) Professeur de Clinique, Unité d'Epileptologie, Service de Neurologie, CHU Liège (Pr. G. Moonen).

(2) Professeur de Clinique, Unité d'Epileptologie, Service de Neurochirurgie, CHU Liège (Pr. A. Stevenaert).

HOW I TREAT... MEDICATION RESISTANT EPILEPSY BY VAGAL NERVE STIMULATION

SUMMARY : Intermittent left vagus nerve stimulation is a novel therapeutic modality that can be proposed to patients with a refractory epilepsy and for whom resective surgery is not an option. Its precise mechanism of action is not known. Controlled studies have shown that its efficacy is similar to that of antiepileptic drugs : 50 % decrease in seizure frequency in 40 % patients after two years. Side effects which are generally mild to moderate are the result of a diffusion of the stimulation to the larynx. No CNS side effect has been reported.

KEYWORDS : Generalized epilepsy - Medication resistant epilepsy - Vagal nerve stimulation

LA STIMULATION DU NERF VAGUE (SNV)

Le traitement repose sur la stimulation intermittente du nerf vague gauche via des électrodes implantées sur son trajet cervical et connectées à un générateur implanté sous la clavicule (fig. 1).

L'idée de stimuler le nerf vague pour agir sur l'épilepsie découle d'une part d'expériences animales anciennes révélant des modifications de l'électroencéphalogramme après stimulation vagale (5) et, d'autre part, de la constatation d'un contrôle par la stimulation vagale de convulsions induites chez différents modèles animaux par la stimulation vagale (6, 7). Plusieurs études ont révélé que la SNV prévient, termine ou atténue les crises chez l'animal (pour une revue, voir 8). L'effet préventif de la stimulation se prolonge un certain temps après celle-ci (effet de rémanence) (9).

Le premier stimulateur a été implanté chez l'homme en 1988 (10). Depuis, cette thérapeu-

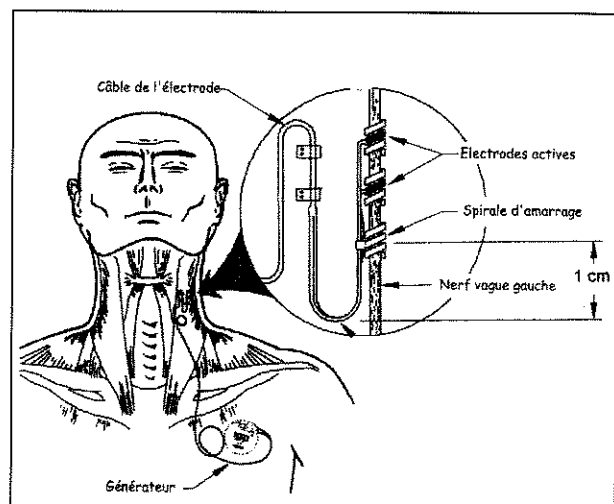


Fig. 1. Dispositif de stimulation du nerf vague.

tique a fait l'objet de plusieurs essais cliniques et s'est progressivement répandue.

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU NERF VAGUE; MÉCANISME D'ACTION DE LA STIMULATION

Le nerf vague est un nerf mixte qui comporte des fibres motrices, sensibles et végétatives. Les fibres motrices sont destinées au larynx. Les fibres efférentes parasympathiques sont destinées au cœur, aux poumons et au tractus intestinal; enfin les fibres sensibles afférentes, qui constituent son plus important contigeant (80 %), véhiculent les sensations viscérales de la tête, du cou, du thorax, et de l'abdomen, vers le système nerveux central (11).

En raison de la rotation de l'estomac et du cœur au cours de l'embryogenèse, le nerf vague droit innerve les oreillettes et la jonction AV et le gauche innerve les ventricules. La densité de l'innervation parasympathique ventriculaire étant très faible, la stimulation vagale gauche au niveau cervical est moins susceptible d'avoir des répercussions cardiaques indésirables.

Le nerf vague rejoint le système nerveux central via le trou déchiré postérieur, puis pénètre le bulbe au niveau du sillon collatéral postérieur. Il y relaie ses informations afférentes au noyau du tractus solitaire.

Celui-ci établit des connexions directes et indirectes vers la rétículo, le noyau para-brachial, le locus coeruleus, le raphé dorsal, plusieurs noyaux thalamiques, l'hypothalamus, les amygdales et le cortex insulaire. De ce fait, les informations viscérales sensibles influencent de nombreuses structures du SNC, dont le système thalamo-cortical. C'est probablement par ces connexions que le nerf vague module l'activité électrique cérébrale (12,13). La tomographie à émission de positons a révélé l'induction par la SNV de modifications de débit sanguin dans les noyaux thalamiques corrélées avec la réduction du nombre de crises (14).

Il faut cependant souligner que le mécanisme d'action précis par lequel la SNV exerce son activité n'est pas clairement connu (15). A l'inverse de ce qui se passe chez l'animal, la stimulation vagale n'induit pas de modification visible de l'électroencéphalogramme chez l'homme (16).

LE GESTE CHIRURGICAL : L'IMPLANTATION DU STIMULATEUR

La procédure chirurgicale d'implantation du stimulateur de nerf vague se déroule sous anes-

thésie générale, en deux temps : le premier temps consiste à placer une électrode bipolaire autour du nerf vague gauche dans son trajet cervical; le second temps consiste à connecter un générateur à cette électrode (fig. 1).

Une première incision, horizontale latéro-cervicale gauche, est réalisée à mi-distance entre la mastoïde et la clavicule. Le paquet jugulo-carotidien est identifié en dedans et sous le muscle sternocleidomastoïdien. Le nerf vague se localise dans la partie postérieure de l'angle formé par l'artère carotide située en dedans et la veine jugulaire interne située en dehors. Le nerf est exposé sur une longueur de 3 à 4 cm. L'électrode de stimulation bipolaire est constituée de trois spirales dont deux supportent les contacts actifs. La cathode est placée proximale par rapport au crâne. L'anode est plus distale et enfin, une troisième spirale d'amarrage s'enroule autour du nerf pour assurer le maintien. La forme spiralée permet un contact étroit avec le nerf (fig. 1). L'électrode est attachée sur le muscle sternocleidomastoïdien et tunnelisée sous la peau de la région thoracique antérieure où une logette a été réalisée par une incision axillaire antérieure pour servir de réceptacle au générateur. Le générateur est connecté aux deux pôles de l'électrode puis est enfoui dans le tissu sous-cutané. La procédure chirurgicale dure approximativement une heure. Le patient quitte l'hôpital après 24 heures.

BÉNÉFICES ESCOMPTÉS/EFFICACITÉ

La SNV a fait l'objet de plusieurs études cliniques randomisées aux Etats-Unis et en Europe comparant, pendant un temps limité, des stimulations faibles (et supposées non ou peu efficaces) et des stimulations élevées ou efficaces (en principe) chez des patients adultes atteints d'épilepsie partielle réfractaire.

A court terme (trois mois), le pourcentage moyen de réduction du nombre de crises est d'environ 25 %; de 25 à 30 % des patients répondent au traitement et voient la fréquence de leurs crises diminuer de plus de 50 % (17, 18). Très peu de patients sont complètement libérés de leurs crises.

A plus long terme, on constate une augmentation progressive du pourcentage de répondeurs qui culmine à environ 42 % à deux ans et reste stable à trois ans. Il ne se manifeste aucune habitude ou tolérance (19).

D'autres études de moindre envergure suggèrent une efficacité également dans les épilepsies généralisées (20), chez les enfants (21), et dans les encéphalopathies épileptogènes (22).

Le degré d'amélioration de la fréquence des crises est comparable à celui obtenu avec les nouveaux médicaments anti-épileptiques (23, 24), mais reste moindre qu'avec la chirurgie de résection du foyer épileptogène, notamment l'amygdalo-hippocampectomie pour épilepsie temporale (4). La SNV reste donc un traitement palliatif susceptible de renforcer, mais sans doute pas de remplacer le traitement antiépileptique.

EFFETS SECONDAIRES : SÉCURITÉ ET TOLÉRABILITÉ

Contrairement à la plupart des médicaments anti-épileptique, la SNV n'est associée à aucun effet secondaire toxique sur le système nerveux central (17, 18). Elle n'induit pas de troubles de mémoire, de sédation, de difficultés de concentration, de modification de l'émotivité, de trouble de coordination ou équilibre. Elle n'interfère pas avec les taux plasmatiques des autres médicaments antiépileptiques. De plus, il n'existe aucun problème de compliance, le système fonctionnant sans l'intervention du patient.

Aucun effet sur la respiration, le rythme cardiaque, la sécrétion gastrique ou le sommeil, n'a été mis en évidence (15). La satisfaction des patients se reflète dans les taux de poursuite du traitement qui s'élèvent à 97 % à un an, 85 % à deux ans, et 72 % à trois ans. Trois quart des patients choisissent de remplacer le stimulateur lorsque celui-ci est épuisé (24).

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont une raucité de la voix, un inconfort laryngé, une sensation de dyspnée, et de la toux (17, 18). Ils ne se produisent que pendant la stimulation et sont fonction de son intensité. Ces effets secondaires sont ressentis par tous les patients qui sont ainsi conscients de la stimulation. Ils demeurent très modérés et ils s'estompent progressivement avec le temps.

Certains patients handicapés mentaux peuvent présenter de la dysphagie lors de la stimulation, mais cet effet secondaire est évitable en inactivant le stimulateur pendant le repas.

La morbidité opératoire est faible (2 %)

ASPECTS PRATIQUES

La stimulation n'est débutée que quinze jours à un mois après l'implantation du stimulateur pour éviter toute interférence avec l'éventuel œdème postopératoire du nerf vague. Les paramètres de stimulation sont introduits dans un ordinateur portable et transmis par voie transcutanée au générateur via un appareil de télémétrie

portable, par le biais de signaux électromagnétiques. Parmi ces paramètres figurent l'amplitude de la stimulation, la longueur du signal (500 msec), sa fréquence (30 Hz), et sa durée.

L'intensité du signal dépend de la tolérance. Elle doit être augmentée progressivement, par palier de 0,25 mA. A la période d'état, le stimulateur est généralement programmé pour donner une stimulation de 1.5 à 2 mA pendant 30 secondes (période "on") toutes les 5 minutes. Nous ne savons pas si d'autres modalités de stimulation ne pourraient pas s'avérer plus efficace. Il n'y a pas de variable physiologique sur laquelle se baser pour modifier et ajuster les paramètres de stimulation. La durée de vie de la batterie est de trois à cinq ans.

Outre les stimulations programmées, le patient reçoit un aimant qu'il (ou un membre de sa famille, ou du personnel soignant) peut utiliser pour activer le générateur en le portant à la hauteur de ce dernier pendant deux secondes. Il est ainsi possible d'initier une stimulation supplémentaire non programmée en vue de prévenir ou d'éviter les crises, lorsque le patient les sent venir. Si l'aimant est maintenu sur le générateur, celui-ci est désactivé durant le temps du contact, ce qui peut parfois être souhaité pour éviter que la stimulation ne survienne à un moment donné où des effets secondaires, notamment sur la voix, peuvent être gênants.

Les tests effectués à ce jour ne montrent aucune influence des téléphones cellulaires, des appareils à micro-ondes ou des systèmes de sécurité des aéroports sur le bon fonctionnement du stimulateur. Après l'implantation du générateur, une résonance magnétique cérébrale ne peut plus être réalisée sauf dans des conditions techniques très particulières (15).

INDICATIONS

Le remboursement du système de stimulation et de son implantation est maintenant accordé par l'INAMI après évaluation détaillée du patient dans l'un des cinq centres belges conventionnés (dont l'Unité d'Epileptologie du CHU). Au terme de cette évaluation, il doit être établi de manière pluri-disciplinaire que (1) l'épilepsie est réfractaire aux traitements médicamenteux, et (2) qu'elle ne peut pas faire l'objet d'une chirurgie cérébrale d'excision potentiellement curatrice. Il en va ainsi des épilepsies avec foyers bilatéraux, des épilepsies dont le foyer est soit situé dans une zone où la résection est impossible, soit mal délimité, ou encore des épilepsies généralisées. Il est également remboursé chez les patients épileptiques qui auraient subi une

intervention neurochirurgicale de résection sans succès.

A ce jour, nous n'avons connaissance d'aucun facteur clinique permettant d'anticiper une réponse favorable au traitement.

Le coût du stimulateur, transformé en coût annuel, est du même ordre de grandeur que celui d'un des nouveaux médicaments anti-épileptiques.

D'autres effets cliniques de la SNV ont été démontrés sur de courtes séries de patients (analgésie, troubles cognitifs, dépression rebelle) et d'autres applications thérapeutiques pourraient se développer à l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. NIH Consensus Conference.— Surgery for epilepsy. *JAMA*, 1990, **264**, 729-733.
2. Baker GA, Jacoby A, Buck D, et al.— Quality of life of people with epilepsy : a european study. *Epilepsia*, 1997, **38**, 353-362.
3. Fisher RS, Vickrey, BG, Gibson P, et al.— The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Épil Res*, 2000, **41**, 39-51.
4. Engel J.— Surgery for seizures. *New Engl J Med*, 1996, **334**, 647-652.
5. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G.—The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *EEG Clin Neurophysiol*, 1952, **4**, 357-361.
6. Woodbury DM, Woodbury JM.— Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia*, 1990, **supl. 2**, S7-19.
7. Zabara J.— Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*, 1992, **33**, 1005-12.
8. Binnie CD.— Vagus nerve stimulation for epilepsy : a review. *Seizure*, 2000, **9**, 161-169
9. Takaya M, Terry WJ, Naritoku DK.— Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia*, 1996, **37**, 1111-1116
10. Penry JK, Dean JC.— Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans : preliminary results. *Epilepsia*, 1990, **31** (Suppl.2), S40-S43.
11. Agostini E, Chinnock JE, Daly.— Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs, and abdominal viscera in the cat. *J Physiol (Lond)*, 1957, **135**, 182-205.
12. Schachter SC, Saper CB.— Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsia*, 1998, **39**, 677-686
13. Henry TR, Wotaw JR, Pennell PB, et al.— Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology*, 1999, **52**, 1166-1173.
14. Rutecki P.— Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 1990, **31** (Suppl. 2), S1-S6.
15. Amar AP, Heck ChN, Levy ML.— An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy : rationale, technique, and outcome. *Neurosurgery*, 1998, **43**, 1265-1280.
16. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA.— Electrophysiological studies of cervical vagus nerves stimulation in human : I. EEG effects. *Epilepsia*, 1992, **33**, 1013-1020.
17. Handforth A, DeGiorgio M, Schnater SC.— Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. A randomized active-control trial. *Neurology*, 1998, **51**, 48-55
18. The Vagus Nerve Stimulation Study Group.— A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*, 1995, **45**, 224-230.
19. Morris GL, Mueller WM, and the Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*, 1999, **53**, 1731-1735
20. Labar D, Murphy J, Tecoma E, and the E04 VNS Study Group.— Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. *Neurology*, 1999, **52**, 1510-1512.
21. Murphy J, and the VNS Study Group.— VNS stimulation for treatment of children with medically refractory epilepsy. *J Pediatr*, 1999, **134**, 563-566.
22. Parker A, Polkey CE, Binnie CD, et al.— Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics*, 1999, **103**, 778-782.
23. Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachem E, et al.— New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia*, 1999, **40**, 590-600
24. Fisher RS, Handforth A.— Reassessment : vagus nerve stimulation for epilepsy. A report of the therapeutic and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*, 1999, **53**, 666-669
25. Ristanovic RK, et al.— Seizure rate in responders to vagus nerve stimulation after generator end-of-service. *Epilepsia*, 1993, **34** (Suppl 6), 135

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. B. Sadzot, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.