



**Direction de l'évaluation des technologies et  
des modes d'intervention en santé  
(DETMIS)**

**Le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante par la  
stimulation du nerf vague**

**Document préparé par : Raouf Hassen-Khodja  
Luigi Lepanto**

**Septembre 2011**

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par la Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web du CHUM.

Auteurs: D<sup>r</sup> Raouf Hassen-Khodja M. SC  
D<sup>r</sup> Luigi Lepanto M. SC, FRCSC

Révision linguistique : Johanne Piché

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

Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé  
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
190, Boulevard-René Levesque, porte 210  
Montréal (Québec) H2X 3A7  
Téléphone : 514.890.8000 poste 36400  
Télécopieur : 514.412-7460  
Courriel : raouf.hassen-khodja.chum@ssss.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé  
Centre hospitalier de l'Université de Montréal. *Le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante par la stimulation du nerf vague*. Préparé par Raouf Hassen-Khodja et Luigi Lepanto, Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS) » Montréal 2011

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

## MISSION

La Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHUM a pour mission de conseiller les décideurs sur leurs choix technologiques en se basant sur une méthodologie d'évaluation qui se fonde sur les données probantes et les règles de l'art.

Le premier mandat de la Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé est de produire des données concernant l'efficacité, la sécurité et les coûts d'une technologie en regard de son adoption ou de son utilisation dans le CHUM. Le second mandat propose la rédaction de politiques d'adoption des technologies qui reflètent les valeurs de l'institution et l'importance qu'elle accorde aux résultats d'une évaluation. Ainsi, lorsqu'une politique d'adoption limite l'accessibilité à une nouvelle technologie, il est primordial que les professionnels de la santé concernés soient impliqués dans l'acceptation de cette politique.

Direction  
Luigi Lepanto MD FRCPC

Chercheurs  
Imane Hammana Ph.d  
Raouf Hassen-Khodja M.D., M. SC.

## **REMERCIEMENTS**

La Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé désire remercier les lecteurs suivants pour leur expertise et leurs précieux commentaires sur ce rapport :

Docteur N'Guyen Dang  
Service de neurologie du CHUM

Docteur Alain Bouthillier  
Service de neurochirurgie du CHUM

Docteur Jean-Guy Villemure  
Chef du service de neurochirurgie

Docteur André Lacroix  
Directeur général adjoint aux affaires médicales et académiques du CHUM

## SOMMAIRE

Il est estimé qu'environ 30% des patients souffrant d'épilepsie ne répondent pas aux médicaments antiépileptiques. Une proportion de ces patients pourra bénéficier d'une intervention chirurgicale si un foyer épileptogène bien délimité peut être isolé. La stimulation du nerf vague proposée dans le traitement des épilepsies réfractaires aux médicaments antiépileptiques montre des résultats prometteurs. Plusieurs études ont révélé une réduction significative de la fréquence des crises épileptiques. Ces réductions varient entre 50% et 80%. L'arrêt complet des crises est moins fréquemment observé.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets secondaires sévères restent limités. La plupart des complications sont mineures et transitoires. Les patients qui voient une réduction de la fréquence de leurs crises rapportent une amélioration de la qualité de vie, des périodes de récupérations plus courtes, et une diminution des séjours à l'hôpital.

La DETMIS recommande l'utilisation de la stimulation du nerf vague dans les cas d'épilepsie réfractaire aux antiépileptiques. La revue de la littérature nous apprend que la réponse à la stimulation du nerf vague peut varier d'un patient à l'autre. Il n'est pas possible, d'après les données disponibles, de prédire quels patients sont plus en mesure de répondre. Pour cette raison, il est également recommandé de maintenir un registre contenant des données plus spécifiques concernant les caractéristiques des patients visés et les types de crises épileptiques pour lesquels la stimulation du nerf vague aura un effet optimal.

## EXECUTIVE SUMMARY

It is estimated that 30% of epileptic patients do not respond to anti-epileptic drugs. A proportion of these patients can benefit from surgery if a well defined epileptic focus can be identified. The stimulation of the Vagus nerve has been shown to be a promising alternative in patients who do not respond to anti-epileptic drugs. Several studies reveal a significant reduction in the number of epileptic seizures, ranging from 50% to 80%. The complete suppression of seizures is seen infrequently.

With regards to safety, serious side effects are rare. The majority of complications are minor and transitory. The patients who experience a decrease in the frequency of seizures report an improvement in the quality of life, shorter recuperation periods, and a decrease in hospital visits.

The DETMIS recommends the use of Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy unresponsive to medical treatment. The review of the literature reveals that response may vary from patient to patient. It is not possible, on the basis of current data, to predict which patients will respond favorably to Vagus nerve stimulation. For this reason, DETMIS also recommends instituting a registry containing specific data concerning patient characteristics and the types of seizures so as to help in identifying the optimal indications for this procedure.

## GLOSSAIRE

Afférent (nerf) : nerf moteur transmettant les signaux nerveux du système nerveux central au système nerveux périphérique

Années-patients : somme des durées d'observation (participation à la recherche) de toutes les participations individuelles : dans une étude de cohorte, la durée d'observation peut varier d'un patient à l'autre

Cryptogénique : affection dont l'origine reste inconnue

Doose (Syndrome de) : forme rare d'épilepsie débutant dès le jeune âge, cliniquement caractérisée par crises myoclonico-astatiques

Dravet (Syndrome de) : encéphalopathie épileptique réfractaire survenant chez des enfants en bonne santé

Encéphalopathie : atteinte cérébrale consécutive à certaines infections ou intoxications

Engel (Classification) : système de classification basé sur les effets du traitement de l'épilepsie

Épilepsie : affection nerveuse chronique caractérisée par des crises convulsives déclenchées par des décharges électriques excessives dans les cellules cérébrales

Épileptogène : qui est à l'origine de crises épileptiques

Glie ou névroglie : ensemble de cellules (gliales) enveloppant les neurones et jouant un rôle important dans les échanges hémocérébraux et la production de myéline

Hamartome : malformation pseudo-tumorale caractérisée par une quantité excessive ou une disposition anormale, dans un tissu ou un organe, de cellules qui y existent normalement

Hétérotopie : présence de formations cellulaires ou tissulaires en situation anatomique anormale

Hippocampe : éminence au niveau de la corne temporale du cerveau

Horner (Syndrome de) : syndrome associant un ptosis, une pseudo-énophtalmie (par soulèvement de la paupière inférieure), et un myosis par parésie du dilatateur de la pupille par déficit du sympathique, une anhydrose de toute ou de certaines parties de l'hémiface

Idiopathique ou essentielle : qualifie une maladie qui existe par elle-même, indépendante de tout état morbide, par opposition aux maladies symptomatiques

Lennox-Gastaut (Syndrome de) : encéphalopathie épileptique sévère de l'enfant caractérisée par différentes crises épileptiques, par un tracé de l'EEG particulier avec des pointes-ondes lentes diffuses et par un ralentissement du développement mental

Microdysgénésie : développement anormal d'un tissu, d'un organe ou d'une partie du corps, entraînant une malformation

Myéline : substance composée de lipides et de protéines qui forme une gaine autour de certaines fibres nerveuses

Odds Ratio (OR) ou Rapports de cotes (RC) : rapport entre la probabilité de survenue d'une maladie ou d'un évènement et la probabilité de non-survenue de cette maladie ou de cet évènement. Le RC est le quotient entre ces deux cotes. Le rapport des cotes est une estimation du risque relatif lorsque la fréquence de l'évènement est faible

Pachygyrie : malformation congénitale du cortex cérébral, cliniquement caractérisée par des crises épileptiques, un retard de développement et des troubles mentaux

Polymicrogyrie : anomalie locale du cortex cérébral qui se caractérise par la présence de circonvolutions et de sillons peu profonds. Elle se manifeste cliniquement par une épilepsie, un retard mental et une diplégie des muscles de la face, des mâchoires et du pharynx

Rett (Syndrome de) : syndrome neurologique apparaissant dès le jeune âge caractérisé par un trouble grave et global du système nerveux central

Schizophrénie : psychose chronique caractérisée par une dissociation psychique associée à un délire abstrait et symbolique

Sclérose tubéreuse : trouble congénital marqué par l'apparition de nodules résistants dans le cortex cérébral et les autres organes, cliniquement caractérisé par la déficience mentale et l'épilepsie

Twiddler (Syndrome de) : syndrome caractérisé par des symptômes en lien avec une situation indésirable. Il résulte de la manipulation par le patient du dispositif implanté



## ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

ACMTS (anciennement OCCETS) : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

AHRQ : Agency for Healthcare Research and Quality

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CE : Crise épileptique

CEG : Crise épileptique généralisée

CEP : Crise épileptique partielle

ECRI Institute : Emergency Care Research Institute

EEG : Électroencéphalogramme

ERTM : Épilepsie réfractaire aux traitements antiépileptiques

ERT : Épilepsie réfractaire au traitement

ETS : Évaluation des technologies de la santé

FDA: Food and Drug Administration

GABA: Acide  $\gamma$ -aminobutyrique

HTA: Health Technology Assessment

MAE : médicament anti-épileptique

NCP : NeuroCybernetic Prosthesis System (Cyberonics Inc.)

NHS : National Health Service

OMS : Organisation mondiale de la santé

SNV : Stimulation du nerf vague

WFSBP : World Federation of Societies of Biological Psychiatry

## TABLE DES MATIÈRES

MISSION .....	I
REMERCIEMENTS .....	II
SOMMAIRE .....	III
EXECUTIVE SUMMARY .....	IV
GLOSSAIRE.....	V
ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS .....	VII
TABLE DES MATIÈRES .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
AVANT-PROPOS .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
I - INTRODUCTION.....	1
II - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ÉPILEPSIE.....	1
II – 1 DÉFINITION.....	1
II – 2 CLASSIFICATION DES ÉPILEPSIES .....	2
<i>II – 2.2 Crises d'épilepsie partielles .....</i>	<i>2</i>
II – 3 LES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS DE L'ÉPILEPSIE .....	3
III – MÉTHODE D'ÉTUDE.....	4
III – 1. STRATÉGIE DE RECHERCHE .....	4
<i>III – 1.1 Moyens d'études et banques de données.....</i>	<i>4</i>
<i>III – 1.2 Sélection des études .....</i>	<i>4</i>
III – 2 RÉSULTATS DE LA RECHERCHE.....	5
IV – ANALYSE DES RÉSULTATS .....	5
EPC : ÉPILEPSIE GÉNÉRALISÉE COMPLEXE; ET-CGS : ÉPILEPSIE TONICO-CLONIQUE GÉNÉRALISÉE SECONDAIRE; EPS : ÉPILEPSIE PARTIELLE SIMPLE;.....	7
IV – 2. RÉSULTATS DES ÉTUDES .....	13
IV – 2.1 INNOCUITÉ DU SNV .....	13
IV - 2.2 EFFICACITE DU DISPOSITIF DE SNV .....	16
IV - 2.3 SNV ET QUALITE DE VIE .....	17
IV – 4 CONCLUSIONS D'AGENCES.....	19
V – COÛT-UTILITÉ DU DISPOSITIF VNS .....	21
VI - DISCUSSION .....	21
VII – CONCLUSION .....	23
RÉFÉRENCES .....	24
ANNEXES .....	27
ANNEXE A - STRATÉGIE DE RECHERCHE.....	28
ANNEXE B - RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES UTILISÉS DANS LES ÉTUDES .....	29

ANNEXE C - SYSTÈMES DE CLASSIFICATION DES EFFETS DU TRAITEMENT DANS L'ÉPILEPSIE.....	31
ANNEXE D - DESCRIPTIF DÉTAILLÉ DES ÉTUDES .....	32
ANNEXE E - DÉTAILS DES COÛTS DES DIFFÉRENTS ÉQUIPEMENTS DE VNS <i>THERAPY</i> (CYBERONICS INC.).....	40

## **I - INTRODUCTION**

L'épilepsie est considérée comme une maladie relativement bénigne dans 75 % des cas (majorité). Cependant, elle a un impact important sur la vie socioprofessionnelle des patients atteints. La prévalence globale est de 0,5 % (50 millions de personnes dans le monde selon l'OMS) et elle touche environ 0,6 % de la population canadienne (Statistique Canada). Elle se caractérise par une activité neuronale anormale due à une décharge électrique importante, anormale, fréquente et répétée qui se propage par contiguïté à l'ensemble des cellules nerveuses provoquant ainsi des crises épileptiques. Elle peut nécessiter un traitement à vie et entraîner de graves complications.

Les traitements de l'épilepsie vont de l'expectative thérapeutique aux médicaments antiépileptiques. Plus des trois quarts des cas (75 % à 80 %) peuvent être contrôlés de manière satisfaisante avec les médicaments antiépileptiques (MAE). Pour ce qui est des problèmes d'observance et l'absence de prises de médicaments qui sont souvent associés à la survenue de récurrences, on note la présence de cas réfractaires aux MAE : 30 % des patients atteints d'épilepsie ne répondent pas aux MAE. Le traitement chirurgical a été jusqu'à la fin des années 90, la seule option pour ces patients. Cependant, pour un certain nombre de ces malades la chirurgie n'est pas applicable en raison de l'absence de zone épileptogène bien définie, d'une zone épileptogène multifocale ou située dans une zone sensible. Parfois, la présence de comorbidités exclut ce type de procédure. Actuellement, un grand éventail de procédures invasives est disponible comme adjuvants où même comme alternatives thérapeutiques de l'épilepsie. Parmi ces procédures et parallèlement à la chirurgie, la stimulation du nerf vague proposée dans le traitement des épilepsies réfractaires aux médicaments antiépileptiques montre des résultats prometteurs.

C'est dans ce cadre que la Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé a eu le mandat d'évaluer cette technologie dans le cadre spécifique des épilepsies réfractaires aux traitements antiépileptiques.

## **II - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ÉPILEPSIE**

### **II – 1 Définition**

L'épilepsie est une maladie ou trouble neurologique qui se traduit par un influx anormalement élevé (au cours d'une crise d'épilepsie, les neurones se déchargent jusqu'à 500 fois par seconde<sup>1</sup>) suite à un défaut fonctionnel de la membrane des cellules nerveuses (la glie). Un déséquilibre entre mécanismes inhibiteurs (par exemple GABA) et excitateurs (neurotransmetteurs) contrôlant les canaux ioniques de la membrane est avancé. Les crises sont produites par différents mécanismes. Ces crises peuvent être convulsives ou non convulsives, partielles ou généralisées avec ou sans perte de

---

<sup>1</sup> Une décharge normale des neurones est d'environ 80 impulsions/seconde

connaissance. En outre, ces crises peuvent être sensorielles ou motrices et leur prise en charge thérapeutique dépend d'un diagnostic correct.

Le type d'épilepsie dépend :

- de la zone épileptogène (lobe occipital, lobe temporal); elle représente un élément de reconnaissance important car le choix du traitement y est lié; la majorité des épilepsies généralisées du lobe temporal (le plus souvent, elles sont associées à des convulsions fébriles) entraînent une fibrose de la glie et une réorganisation pathologique des neurones;
- du mode de propagation.

Une crise convulsive ou épileptique se définit par :

- la cause : on désigne les épilepsies comme primaires, idiopathiques, ou essentielles (lorsqu'aucune cause n'est retrouvée) secondaires ou symptomatiques (lorsque l'épilepsie est associée à une lésion) ou cryptogéniques;
- la localisation : généralisée, partielle;
- l'âge d'apparition des CE;
- l'évolution : bénigne ou sévère (les mécanismes inflammatoires font que certaines formes de CE finissent par se transformer en épilepsies chroniques sévères (graves));
- l'association à d'autres maladies.

## **II – 2 Classification des épilepsies**

### **II – 2.1 Crises d'épilepsie généralisées**

- Crise tonico-clonique généralisée ou « grand mal » : cette crise dure environ une minute pendant laquelle des blessures sont possibles conséquemment aux chutes. Elles se caractérisent par ses trois phases : une phase tonique, où il y a une contracture musculaire; une phase clonique avec l'apparition de secousses musculaires et une phase résolutive où on assiste à un relâchement des muscles, un coma.
- absence ou crise de type «petit mal » : elle se caractérise par une perte brève de la conscience. Les crises sont peu visibles, sans convulsions et d'origines diverses, généralement répétées dans la journée.
- Autres types de crises : crise myoclonique, tonique et atonique.

### **II – 2.2 Crises d'épilepsie partielles**

- Crises partielles simples sans trouble de la conscience;
- Crises partielles complexes avec trouble de la conscience

Les crises partielles peuvent être motrices ou sensorielles, associées ou non à des troubles du langage, de la vue, etc. Les crises partielles sont le plus souvent temporales ou frontales. Dans ce contexte, le diagnostic différentiel se pose avec d'autres états cliniques comme les malaises vagues, les syncopes, etc. L'électroencéphalogramme permet d'en faire le diagnostic.

## II – 3 Les différents traitements de l'épilepsie

Selon le type, l'étiologie et la gravité des crises épileptiques, les thérapeutiques vont du simple suivi clinique aux procédures chirurgicales. Dans le cas de maladies réfractaires aux médicaments antiépileptiques, un certain nombre de traitements invasifs sont disponibles. Ces procédures peuvent être :

- curatives comme dans le cas des épilepsies partielles par résection limitée d'un foyer épileptogène dans le cortex (cortectomie), de la déconnection d'un hémisphère (hémisphérectomie fonctionnelle), de la lobectomie, etc.;
- palliatives dans les épilepsies secondaires, généralisées ou localisées (exemples : callosotomie, section d'une structure cérébrale, etc.).

Actuellement, d'autres interventions présentent un intérêt dans le traitement des épilepsies réfractaires aux médicaments antiépileptiques (ERTM); parmi celles-ci sont incluses la stimulation vagale, la radiochirurgie stéréotaxique, la stimulation cérébrale profonde et le transfert ou la transplantation de cellules nerveuses. Depuis quelques années, la stimulation du nerf vague est devenue l'alternative thérapeutique à la chirurgie de l'épilepsie; elle est proposée dans le cas d'une ERTM et permet de diminuer la fréquence des crises épileptiques. Cependant, de nombreuses inconnues restent à étudier comme l'efficacité et les effets secondaires, de même que les paramètres de stimulation.

À l'opposé de la stimulation cérébrale qui se fait sur une zone précise du cerveau avec des impulsions à haute fréquence (Voir AVIS FDA 6 mai 2010) [12], la stimulation du nerf vague (SNV) se fait par l'intermédiaire de fines électrodes fixées au niveau du nerf vague. Les effets thérapeutiques restent encore mal connus, de même que les structures cérébrales impliquées dans le mécanisme.

Le dispositif de SNV est formé d'un générateur et d'une dérivation bipolaire se terminant par des électrodes hélicoïdales. Il est implanté au niveau du haut du thorax (sous la clavicule) en sous-cutané ou au niveau du muscle<sup>2</sup>. L'implantation se fait généralement sous anesthésie locale ou générale et dure de 45 min à 2 heures [6]. Le générateur peut être désactivé à tout moment par le patient ou le clinicien. Tous les paramètres sont ajustables selon le profil clinique du patient. Les paramètres communément utilisés sont : de 1 à 2 mA; 0,5 ms; cycles de 30 s toutes les 5 à 10 min, 24 heures/jour. Le changement de la pile varie de 3 à 12 ans. L'utilisation d'un aimant inclus dans la trousse du dispositif peut s'avérer intéressante pour certaines personnes. Lorsque le sujet ressent les signes précurseurs d'une crise épileptique (aura), l'apposition de l'aimant au niveau du site d'implantation du générateur permet d'arrêter ou de limiter la durée ou l'intensité d'une crise et de favoriser une meilleure récupération. Le principal inconvénient suite à l'utilisation de l'aimant est une perte de la voix ou une raucité temporaire.

---

<sup>2</sup> <http://canada.cyberonics.com/en/vns-therapy-for-epilepsy/patients-and-families>

La SNV est souvent utilisée comme une alternative thérapeutique dans les crises épileptiques réfractaires aux antiépileptiques. L'arrêt complet des crises est moins fréquemment observé.

Les effets secondaires et complications rapportées ne sont pas rares. Ils sont pour la plupart dus aux afférents parasympathiques du nerf vague (80 % des afférents du nerf vague se situent au niveau cervical). Il s'agit le plus souvent d'enrouement, de toux, de raclage, de douleurs à la gorge, de paresthésies, de céphalées ou de dysphonie. Parfois, ces complications sont plus graves comme l'apparition d'infection au site d'implantation et une atteinte permanente du nerf vague.

### **III – MÉTHODE D'ÉTUDE**

Pour notre rapport, nous nous sommes intéressés à la fois aux différentes publications (études, lignes directrices, présentations, etc.) et aux différents rapports d'agence d'ETS qui ont évalué la stimulation du nerf vague dans le cas d'épilepsies réfractaires aux traitements médicamenteux (antiépileptiques). À cette fin, une revue documentaire a été effectuée à partir des principales banques de données.

#### **III – 1. Stratégie de recherche**

Notre évaluation repose principalement sur les études publiées entre 2008<sup>3</sup> et février 2011, sur les rapports d'agences d'évaluation ainsi que sur les autres institutions de santé nationales.

##### **III – 1.1 Moyens d'études et banques de données**

En plus des sources de données scientifiques (*Medline, CINAHL Database, Cochrane Library, ECRI Institute, HTA Database*), et pour compléter notre recherche, nous avons utilisé les différents moteurs de recherche usuels pour la recherche des publications dites *grises*. La stratégie de recherche est détaillée à l'annexe A.

##### **III – 1.2 Sélection des études**

Notre recherche s'est basée sur les publications en langue anglaise ou française et aux résumés des études publiées dans une autre langue<sup>4</sup>. En dehors de la date de publication (à partir de 2009), nous n'avons utilisé aucun critère de sélection pour l'admissibilité des études.

Les études sélectionnées selon leur pertinence par rapport au sujet d'évaluation sont validées selon les caractéristiques propres à leur type (design) : méta-analyse, revue systématique, essai randomisé contrôlé, étude de cohorte, etc.

---

<sup>3</sup> Recherche bibliographique effectuée à partir du document préparé par le D<sup>r</sup> Nguyen et collaborateurs (2009)

<sup>4</sup> Dans le cas de résumés intéressants, une vérification des données est envisagée.

### III – 2 Résultats de la recherche

Pour la période 2008-2011, et à partir de mots clés génériques, notre recherche documentaire a recensé 86 publications associant la stimulation du nerf vague à l'épilepsie réfractaire aux antiépileptiques et un seul rapport de l'*Emergency Care Research Institute (ECRI)* qui date de 2009 [8].

Sur les 86 articles répertoriés, nous avons retenu 19 études qui abordent la stimulation du nerf vague comme alternative thérapeutique dans l'épilepsie réfractaire aux antiépileptiques. Les autres études correspondaient à des études générales sur l'épilepsie ou ne citaient la SNV que comme un des moyens thérapeutiques invasifs de cette maladie. Les 19 études sélectionnées sont non comparatives : six études sont prospectives et les treize autres rétrospectives. Une étude a été publiée en 2011, onze en 2010 et sept en 2009. Dans le tableau descriptif de ces études, nous avons présenté les éléments suivants :

- période d'étude;
- nombre de patients;
- sexe;
- âge d'implantation;
- âge du début de l'épilepsie;
- durée du suivi;
- description du protocole;
- mode opératoire;
- étiologie de l'épilepsie.

### IV – ANALYSE DES RÉSULTATS

La stimulation du nerf vague est une procédure qui suscite un certain intérêt comme option thérapeutique dans le cas d'épilepsie réfractaire aux antiépileptiques. Cet intérêt se révèle par la diversité des auteurs (autant en Europe qu'en Amérique du Nord) évaluant cette technologie, et par la convergence dans l'utilisation de ce traitement pour une population spécifique de malades.

Les études publiées évaluent des échantillons populationnels variés en nombre (de 8 à 436 sujets), en âge (1 mois à 62 ans), en type (épilepsies partielles, généralisées, etc.) et en étiologie (cryptogénique, infectieuse, traumatique, etc.). Les périodes d'étude décrites s'étendent de 1995 à 2008 avec un suivi dépassant les dix années. La recherche documentaire a permis de colliger 19 études (Tableau 1). Les objectifs primaires de la majorité des études sont l'évaluation de l'innocuité et l'efficacité générale de la stimulation du nerf vague chez les patients atteints d'épilepsie réfractaires à de nombreux antiépileptiques. Les classifications les plus souvent utilisées pour évaluer les effets du



traitement dans l'épilepsie réfractaire sont les échelles d'Engel et de McHugh [10;21].  
Tableaux 1, 2 et 3 de l'annexe C.

Le paramétrage du dispositif est quasi identique pour l'ensemble des études sélectionnées. Tous les détails sont rapportés au tableau 1 de l'annexe B.

**Tableau 1 - Descriptif des études sélectionnées**

Auteur	Elliott [9]	Qiabi	Alonso-Vanegas [1]	Arhan [2]
Année/pays	2011- États-Unis	2011 Canada	2010 Mexique	2010 - Turquie
Design	Rétrospective	Rétrospective	Prospective	rétrospective
Période d'étude	11/1997-04/2008	01/2000-2009	08/2001-09/2004	05/2000-12/2007
Nombre de patients	436/507 patients Échec à 5.6 ± 2.8 (1-19) MAE	34	35 patients ERT (≥3 MAE)	24 patients avec échec à ≥6 ± 2 MAE et 2 échecs à la chirurgie
Sexe	220 hommes et 216 femmes	14 hommes et 20 femmes	20 hommes et 15 femmes	12 hommes et 12 femmes
VARIABLES				
Âge	Patients ≥ 18 ans n = 307 (70,4 %) Patients ≤ 12 ans n = 86 (19,7 %) Patients < 12 ans n = 350 (80,3 %)	Patients ≥16 ans Âge moyen 29,9 ans	23,3 ± 11,89 (5-48 ans)	14,31 ± 3,76 ans (6-18 ans)
Âge d'implantation	29.0 ± 16.5 ans (1,3-76)	29,9 ans (16-57 ans)		11 ± 3,43 (5-17 ans)
Âge de début	9.4 ± 11.5 (0-59 ans)	8,8 ans (4 mois-32 ans)		3,46 ± 3,80 ans (1 mois-12 ans)
Durée de l'épilepsie	19.2 ± 13.0 (8 mois-66 ans)	21,1 ans (4-49 ans)	17.46 ± 10.53	37,5 ± 33 mois (6-97 mois)
Durée du suivi	4.94 ± 3.2 (3 mois-11,4 ans)	1-3 ans	35.6 mois (12-65 mois).	40,08 mois (6-100 mois)
Description du protocole	oui	Oui	oui	non
Origine et type de CE	Multifocales partielles n = 174 (39,7 %) EG idiopathiques n = 75 (7,6 %) EG symptomatiques n = 71 (16,3 %) Autres n = 116	Multifocales n = 12 Frontales n = 7 Syndrome de Lennox-Gastaut n = 5 JME n = 2 Périsylvians bilatéraux n = 2 Périsylvians gauche n = 2 Occipitale n = 1 Parieto-occipital n = 1 Hypothalamique n = 1	E du lobe temporal n = 1 EP n = 18 (51,4 %) EG n = 17 (48,6 %)	EP n = 12 (50 %) EG secondaires n = 12 (50 %)
Étiologie	Inconnues n = 224 (50,7 %) Encéphalopathies n = 35 (8,0 %) Infections n = 33 (7,6 %) Troubles de la migration neuronale n = 33 (7,6 %) Autres n = 114	Inconnues n = 11 Polymicrogyrie n = 4 Encéphalopathies n = 3 Microdysgénésie n = 3 Dysplasies corticales n = 2 Épilepsies généralisées idiopathiques n = 2 Lésions cérébrales (hypoxie/ischémie) n = 2 Scléroses tubéreuses n = 2 Hamartome n = 1 Méningite n = 1	EPC/ET-CGS n = 17 EPC n = 4 EPS/EPC n = 3 Absence atypique n = 3 (isolées) à 6 associées à d'autres types de crise Autres n = 2	E post-traumatiques n = 9 SLG n = 5 Encéphalites n = 2 E convulsives mixtes n = 6 E multifocales bifrontales n = 4 Dysplasies corticales n = 3 E bitemporales n = 4 S de West n = 1

EPC : Épilepsie généralisée complexe; ET-CGS : Épilepsie tonico-clonique généralisée secondaire; EPS : Épilepsie partielle simple;

**Tableau 1 - Descriptif des études sélectionnées (suite)**

<b>Auteur</b>	Colicchio [5]	Coykendall [7]	Franzoni [14]
<b>Année/pays</b>	2010 - Italie	2010 – États-Unis	2010 - Italie
<b>Design</b>	Prospective	Rétrospective	Prospective
<b>Période d'étude</b>	1995-2007	03/2000–02/février	
<b>Nombre de patients</b>	135 patients	28 patients	9 patients
<b>Sexe</b>	73 hommes et 62 femmes	15 hommes et 13 femmes	5 hommes et 4 femmes
<b>VARIABLES</b>			
<b>Âge</b>	0–12 ans n = 50 (37 %) 13–18 ans n = 31 (23 %) Adulte > 18 ans n = 54 (40 %)	8,4 ans 21 patients < 12 ans 7 patients ≥ 12 ans	8–28 ans
<b>Âge d'implantation</b>	19 ± 13 ans (0,5–64 ans)	8 ans et 5 mois (1–20 ans)	8–28 ans
<b>Âge de début</b>			
<b>Durée de l'épilepsie</b>	15 ± 10 ans (0,25–57ans)	6,6 ans	9–28 ans
<b>Durée du suivi</b>	6–36 mois	3 ans et 5 mois (3 mois–8 ans)	6 –29 mois
<b>Description du protocole</b>	oui	non	oui
<b>Origine et type de CE</b>	SLG n = 18 EP n = 84 E Multifocale n = 33	EPC avec GS n = 10 EG n = 9 (32,1 %) SP et G n = 5 EPS n = 4	EP et GS n = 5 EP n = 3 EG n = 1
<b>Étiologie</b>	Cryptogéniques n = 57 (42 %) Symptomatiques n = 78 (58 %) dont Malformations corticales n = 28 Ischémies n = 19 Post infectieuses n = 11 Scléroses tubéreuses n = 10 Post-infectieuses n = 11 Tumeurs n = 3 Autres n = 7	Scléroses tubéreuses n = 3 Anomalies chromosomiques diverses n = 5 Syndrome de Rett n = 2 Dysplasies corticales n = 2 Quadriplégies spastiques n = 2 Pachygyries n = 2 Autres n = 12	Symptomatiques n = 8 dont 2 encéphalites, 2 souffrances néonatales, 1 SLG Idiopathique n = 1

EG : généralisée EPS : partielle simple; EPC avec GS : partielle complexe avec généralisation secondaire

**Tableau 1 - Descriptif des études sélectionnées (suite)**

<b>Auteur</b>	Ghaemi [15]	Levy [20]	Müller [24]
<b>Année/pays</b>	2010 - Allemagne	2010 - États-Unis	2010 - Hongrie
<b>Design</b>	Rétrospectives	Rétrospective/Comparative	Prospective OL
<b>Période d'étude</b>	05/2000 à 04/2007		2004-2008
<b>Nombre de patients</b>	144	Groupe contrôle : 315 patients sans autisme Groupe avec autisme GA: 78	26 patients 11 < 18 ans
<b>Sexe</b>	67 hommes et 77 femmes	GC : 169 hommes (53,7 %), 146 femmes (46,3 %) GA : 57 hommes (73,1 %), 21 femmes (26,9 %)	13 hommes et 13 femmes
<b>VARIABLES</b>			
<b>Âge</b>	23,7 ± 13,4 ans		3–34 ans (médiane 19 ans)
<b>Âge d'implantation</b>	6,3 ± 6,7 ans		
<b>Âge de début</b>	17,4 ± 10,6 ans		3 – 19 ans
<b>Durée de l'épilepsie</b>	36,1 ± 12,2 ans		61 % des patients ont passé la moitié de leur vie avec des CE
<b>Durée du suivi</b>			3 mois n = 26 1 an n = 26 2 ans n = 16
<b>Description du protocole</b>			non
<b>Origine et type de CE</b>		Groupe contrôle Groupe Autisme Localisées n =26 Généralisées n = 29 21 SLG n = 21 Autres n = 2	Localisées n = 15 SLG n = 7 Spasme n = 1 Myoclonique progressive n = 1 Non classées n = 2
<b>Étiologie</b>	MCD n = 44 (30,6 %) Tumeurs n =5 (3,5 %) Encéphalopathies n = 8 (5,6 %) SLG n = 16 (11,1 %) Scléroses de l'hippocampe n = 7 (4,9 %) Lésions cérébrales n = 3 (2,1 %) Inconnues n = 61 (42,4 %)		

**Tableau1 - Descriptif des études sélectionnées (suite)**

<b>Auteur</b>	Namgung [25]	Siddiqui [30]	Zamponi [33]
<b>Année/pays</b>	2010 - Corée du Sud	2010 - États-Unis	2010 - Italie
<b>Design</b>	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective
<b>Période d'étude</b>	07/1998-07/2006	01/2000-12/2007	Entre 2000 et 2008
<b>Nombre de patients</b>	31	50	11
<b>Sexe</b>	21 hommes et 10 femmes	31 hommes (62 %) et 19 femmes (38 %)	5 hommes et 6 femmes
<b>VARIABLES</b>			
<b>Âge</b>	18 <18 ans	39 ans (16–62)	
<b>Âge d'implantation</b>	15,9 (5–41) ans		14,4 (2–35) ans
<b>Âge de début</b>	77,4 (0–336) mois		13,27 ± 10 ans (2–33)
<b>Durée de l'épilepsie</b>	112,5 (15–321) mois	30 ans (12–56)	97 mois (20–300)
<b>Durée du suivi</b>	32 (12-84) mois	3 ans	24 à 36 mois Seules les données à 1 an ont été exploitées statistiquement
<b>Description du protocole</b>			
Origine et type de CE	CPS/P2GS 2/15 Généralisées/SLG 5/9	CEP complexe (+/- secondaires généralisées) 36 (72 %) <u>Autres</u> : n = 14 (28 %) Épilepsies primaires généralisées, absence, CE atoniques <u>Foyers épileptiques</u> : aucun 2 (4 %); Frontal 15 (31 %); Temporal 14 (28 %); Temporales+frontales 8 (16 %) Généralisées et autres 10 (20 %) <u>Latéralisation</u> droite 6 (13 %) gauche 21 (45 %)	EP avec anomalies multifocales FT EEG et synchronie bilatérales n = 4/11 (36 %) EP avec CE polymorphiques principalement Complexe ou II généralisées sans CT ou <i>Drop attacks</i> EEG caractéristiques Focal ou multifocal décharges sans diffusion secondaire n = 7 patients (63 %)
<b>Étiologie</b>			Sclérose tubéreuse

**Tableau 1 - Descriptif des études sélectionnées (suite)**

Auteur	Kabir [17]			Kuba [19]	Kostov [18]
Année/pays	2009 - Grande-Bretagne			2009 - Rép. tchèque	2009 - Norvège
Design	Rétrospective			Rétrospective ; MC; OL	Rétrospective OL
Nombre de patients	69 enfants classés selon classification d'Engel			90 patients (Échec de la chirurgie chez 23 patients) Pas de critères d'inclusions particuliers	30 patients avec SLG et ETRM
Sexe	45 garçons et 24 filles			50 hommes et 40 femmes	17 hommes et 13 femmes
Période d'étude	06/1995–08/2006			08/1997–04/2002	1997-2007
Variables	Groupe A : n = 38 Engel : I, II, II :	Groupe B : n = 31 Engel : IV : 31	Valeur <i>p</i> (test <i>t</i> )		
Âge d'implantation (moyen ou médian)	10.34 ± 3.59 (n = 38)	11.12 ± 3.66 (n = 31)	0.373	36,3 ans (13–64 ans) 15 patients <16 ans (9 garçons/6 filles âge moyen : 11,7 ans)	13,0 ans (4,0–52,0) 18 patients <18 ans
Âge de début	3.49 ± 2.95 (n =26)	3.40 ± 3.31 (n = 22)	0.919	10,2 ans (1mois–45 ans)	1,1 an (0,1–7,0)
Durée de la maladie	7.23 ± 2.87 (n = 26)	8.50 ± 3.12 (n = 22)	0.15	26,3 ans (11-56 ans)	11,9 ans
Durée du suivi	3.90 ± 2.49 (n = 38)	3.70 ± 2.46 (n = 31)	0.7	6,6 ±1,1 ans	52 mois (17–123)
Description du protocole					
Origine et type de CE	Absence Épilepsie lobe frontal E Généralisée Syndrome de Lennox–Gastaut Épilepsie multifocale Épilepsie myoclonique Autres FE symptomatique Non classée	1 2 4 2 8 3 4 12 2	3 2 2 2 10 3 4 3 2	43 patients ont eu des CE partielles et généralisées (47,8 %) Chez les autres patients différents types de crises ont été décrites E lobe temporal n = 30 ELF n = 26 (28,9 %) E multifocales n = 26 (28,9 %) E généralisées n = 4 E lobe pariétal n = 1 E operculo-insulaire n = 1 Indéterminées n = 2 (2,2 %)	E TCG n = 20 (66,7 %) E Toniques n = 13 (43,3 %) E atoniques n = 12 (40 %) Absences atypiques n = 5 (16,7 %) E myocloniques n = 11 (36,7 %) Non classées n = 3 (10 %)
Étiologie				36\90 cryptogéniques	symptomatiques n = 19 SLD cryptogéniques n = 11 SLD

**Tableau 1 - Descriptif des études sélectionnées (suite)**

<b>Auteur</b>	Mikati [23]	Rossignol [27]	Shahwan [29]	Wang [32]
<b>Année/pays</b>	2009 - États-Unis-Liban	2009 - Canada	2009 - Australie	2009 - Chine
<b>Design</b>	Prospective	Prospective	Rétrospective	
<b>Période d'étude</b>	Août 2003–Novembre2007		Août 2001– août 2006	2001-2004
<b>Nombre de patients</b>	16 (5 adultes de19-38 ans et 11 enfants de 5 à 18 ans)	28 enfants ayant subi un échec thérapeutique ≤ 3 médicaments Échec chirurgical chez 3 patients	26 enfants	8 (7 adultes et 1 adolescent) Échec à au moins 3 MAE et non éligibles à la chirurgie
<b>Sexe</b>	7 hommes et 9 femmes			4 hommes et 4 femmes
<b>VARIABLES</b>				
<b>Âge</b>				30,5 ans (âge moyen 30,5 ± 7,3 ans)
<b>Âge d'implantation</b>	15,78 ans (5-38 ans)	3,5 ans–21 ans	5–16 ans (âge médian 11,8 ans)	Âge moyen 36,0 ± 7,3 ans (17-41 ans)
<b>Âge de début</b>	3,96 ± 4 ans (1 heure-11 ans)	2 mois-7 ans		7,8 ± 5,8 ans (6 mois-15 ans)
<b>Durée de l'épilepsie</b>		7 ans (2 –17 ans)		21,4 ± 7,7 ans (9-13 ans)
<b>Durée du suivi</b>	1,26 ± 0,92 ans (0,4-3,9 ans)	24 mois	1,5–8,5 ans (durée médiane 3 ans)	55,8 mois (37-81 mois)
<b>Description du protocole</b>	oui	Oui	oui	
<b>Origine et type de CE</b>	CE localisées 50 % CE Généralisées 50 % 6/7 des patients avec épilepsie cryptogénique avaient un SLG	EG idiopathiques n = 3 SLG n = 5 S de Dravet n = 2 E de Doose n = 1 EG cryptogéniques n = 5 EP cryptogéniques n = 7 EP symptomatiques n = 5	CE partielles n = 10 CE généralisées n = 16 - 9/16 avec SLG - 2/16 avec S de Dravet	Absences n = 2 Crise TCG : n = 1 Crises PC+TC secondaires n = 4 Crise PC : n = 1
<b>Étiologie</b>	Cryptogéniques n = 10 (62,5 %) Symptomatiques n = 6 (37,5 %) dont Sclérose tubéreuse n = 1 Dysgénésie n = 1 Polymicrogyrie n = 1 Schizencéphalie n = 1 Encéphalites herpétiques n = 2	Cryptogéniques n = 12/28	Cryptogéniques n = 10 Malformations cérébrales n = 5 Encéphalites n = 5 Mutations (SCNA1) n = 2 Scléroses tubéreuses n = 2 Asphyxie néonatale n = 1 Déficit congénital en vitamines n = 1	

## IV – 2. Résultats des études

### IV – 2.1 Innocuité du SNV

L'étude des effets secondaires ou des complications en lien avec l'implantation d'un dispositif de SNV est plus ou moins difficile à évaluer. En effet, la nature et la fréquence des complications varient selon les objectifs premiers de l'étude. Toutefois, certains auteurs rapportent des données qui sont plus complètes en ce qui concerne les complications précoces et tardives. Le cadre d'analyse étant le plus souvent différent, une comparaison rigoureuse reste difficile à faire.

Sur les 19 études sélectionnées, seize rapportent les taux et types de complications résultants de l'implantation du dispositif de stimulation du nerf vague. [Tableau 2]

Dans la majorité des études, les effets secondaires sévères restent limités. La plupart des complications sont mineures et transitoires et/ou réversibles. Dans un certain nombre de cas, elles ont un impact sur l'ajustement des paramètres de stimulation du dispositif. [1]

Les complications les plus fréquemment rapportées sont liées à la présence physique de l'équipement, soit directement au niveau du site d'implantation (thorax), soit dans la proximité immédiate (cou, gorge) ou elles se révèlent par une gêne, des paresthésies, ou des douleurs. Ces symptômes restent tout de même rares et sont rapportés dans une proportion de 1,2 % (Elliott) 2,8 % (Alonso-Vanegas), 4 % (Müller) 1,44 %, (Kabir), 1 % (Kuba) [1 ; 8 ; 14 ; 16]. Seuls Rossignol et collaborateurs et Shahwan ont rapporté des taux supérieurs à 5 % avec respectivement 7,1 % et 11,55 %. [27 ; 29]

Des complications, plus rares et plus graves, en lien direct avec le dispositif comme des infections, des bris d'électrodes, etc., sont observées et nécessitent le retrait temporaire ou définitif du système. Des infections ont été rapportées dans 1,6 %, 4,1 %, 2,89 %, 4,2 % et 7,1 %, respectivement dans les études d'Elliott, Arhan, Kabir, Kuba et Rossignol [2;9;17;19;27], Alors que d'autres auteurs ont rapporté des bris d'électrodes ont été rapportés dans des fréquences relativement similaires : 4,58 % par Elliott, 7,1 % par Coykendall, 4,54 % par Ghaemi, 3,22 % par Namung, 2,89 % par Kabir, 4,44 % par Kuba et 3,84 % par Shahwan. [Tableau 2]

Dans deux études, des lésions graves et permanentes ont été rapportées comme une lésion permanente du nerf vague (2,8 %, Elliott) [9] et un décès. [27]

Un retrait du dispositif a été nécessaire dans des pourcentages qui vont de 2 % [30] à 23 % [20]. Dans l'étude d'Elliott et collaborateurs, le dispositif a été retiré dans 17 % des cas. [8]



**Tableau 2 - Complications et effets indésirables de la SNV**

Auteur	Nbre	Âge (ans)	Durée du suivi (mois)	Complications et effets indésirables					
				Douleurs	Altérations de la voix	Autres complications transitoires	Infections	Complications sévères	Révisions et retraits
Elliott 2011	436	307 ≥ 18 ans 86 ≤ 12 ans n = 86 (19,7 %) 350 > 12 ans (80,3 %)	60 ± 38,4 (36–136)	Douleur au niveau du cou 1,2 %	Paralysie des cordes vocales n = 1		7	Lésions permanentes du nerf vague 2,8 %	Révision 29,6 % Retrait 17,0 % Bris d'électrodes 4,58 %
Qiabi 2011		Patients ≥ 16 ans Âge moyen 29,9 ans	12-36	Hypoesthésies cervicales 24 % Mâchoires et dents Céphalées	Toux	1 syndrome de Horner Dysphagie Dyspnée	2 bénignes au niveau des cicatrices cervicales et axillaires		
Alonso-Vanegas 2010	35	23,3 ± 11,89 ans (5–48)	35,6 (12–65)	Paresthésies 2,8 % Mâchoire 2,8 % Céphalées 2,8 %	100 % Toux transitoire 100 % Paralysie transitoire des cordes vocales 2,8 %	Dyspnée 5,7 %			
Arhan 2010	24	14,31 ± 3,76 (6–18)	40,08 (6–100)		> 50 %		1		Retrait : 4,16 %
Colicchio	135	0–12 ans n = 50 (37 %) 13–18 ans n = 31 (23 %) Adulte > 18 ans n = 54 (40 %)	6–36						
Coykendall 2010	28	8,4 21 < 12 ans/7 ≥ 12 ans	41 (3 et 96)		Raucité de la voix et stridors temporaires chez 2 enfants				Réimplantation 7,14% Batterie remplacée 14,28 %
Franzoni 2010	9	8–28	6–29			dans la plus part des cas ont disparus lors de l'ajustement des paramètres de stimulation			
Ghaemi 2010	144	23,7 ± 13,4	> 24	Étourdissements 2,8 %	22,2 % Toux 5,6 %				Bris d'électrodes 1,38%
Levy 2010	393		> 224						
Müller 2010	26	3–34 (médiane 19 ans)	24	Picotements 30 % Paresthésies 4 %	95 % des cas (enrouement 20 %) Toux 35 %	Vomissements 12 % Pertes de poids 8 % Pertes d'appétit 8 %			Retrait du dispositif 23,01 %

**Tableau 2 - Complications et effets indésirables de la SNV (suite)**

Auteur	Nbre	Âge (ans)	Durée du suivi (mois)	Complications et effets indésirables					
				Douleurs	Altérations de la voix	Autres complications transitoires	infections	Complications sévères	Révision et retraits
Namgung 2010	31	18 < 18	32 (12–84)		25,8 %		1		Pannes <b>83,8 %</b>
Siddiqui 2010	50	39 (16–62)	36						Retraits <b>2 %</b>
Zamponi 2010	11	<b>2,6-35</b>	(24–36 mois)			Toux et vomissements <b>100 %</b>			
Kabir 2009	69	0,34 ± 3,59 (n = 38) 11,12 ± 3,66 (n = 31)	46,8 ± 29,88	cou <b>1,44 %</b>		Difficulté à avaler <b>1,44 %</b>	<b>4,32 %</b>	Collection de liquide autour du stimulateur <b>2,89 %</b>	Bris de l'électrode <b>2,89%</b>
Kostov 2009	30	13,0 ans (4,0–52,0) 18 patients < 18 ans	52 (17–123)		<b>20 %</b>	Hypersalivation <b>20 %</b>			
Kuba 2009	90	36,3 ans (13–64) 15 patients < 16 ans (9 garçons/6 filles) âge moyen : 11,7 ans	79, ± 13,2		Enrouement ou toux <b>3,33 %</b> Paralysie des cordes vocales <b>1,11 %</b>	Nausée, toux chronique, douleurs au cou <b>1,11 %</b> Inflammation locale <b>3,33 %</b>		Gêne importante au site d'implantation <b>2,22 %</b>	Bris d'électrode <b>3,33 %</b>
Mikati 2009	16	15,78 (5-38)	15,12 ± 11,04 (4,8–46,8)						
Rossignol 2009	28	3,5–21	24	Gêne <b>7,14 %</b>			<b>7,14 %</b>	Dysphagies sévères <b>3,67 %</b>	Retraits <b>3,57 %</b> Décès <b>3,57 %</b>
Shahwan 2009	26	5–16 (médián 11,8 ans)	18–102	Inconfort <b>11,53 %</b> Perte de poids <b>11,53 %</b>		Inconfort 11,5 % Dyspnée <b>3,84 %</b> Troubles du comportement <b>23,07 %</b>		Exacerbation des troubles comportementaux <b>3,84 %</b> Perte de poids excessive <b>3,84 %</b>	Retraits <b>15,38 %</b> Bris d'électrodes <b>3,84 %</b>
Wang 2009	8	30,5 (moyen 30,5 ± 7,3)	55,8		<b>100 %</b>				

## IV - 2.2 Efficacité du dispositif de SNV

L'analyse statistique des résultats sur l'efficacité du dispositif du SNV dans le traitement de l'épilepsie réfractaire aux antiépileptiques a été effectuée dans 15 des 20 études sélectionnées. (Annexe C, Tableau 1)

Une réduction significative de la fréquence des crises épileptiques a été observée dans l'ensemble des études. Dans l'étude d'Elliott et collaborateurs, qui rapporte les résultats de 436 patients consécutifs suivis entre 1997 et 2008, les auteurs ont noté une réduction de 55,8 %, ( $p < 0,0001$ ). Le suivi de ces patients varie de trois mois à 11,4 ans. (Voir tableau 3) Des résultats similaires ont été rapportés par Alonso-Vanegas et collaborateurs, où la réduction moyenne a été de 55,65 % ( $p < 0,001$ ) chez une population de 35 patients [1] et par Arhan et collaborateurs où la réduction moyenne a été de 50,45 % ( $n = 11$ ) [2]. Pour Siddiqui et collaborateurs, ce taux atteint 80 % ( $p < 0,0001$ ). [2;30]

Dans une étude non encore publiée de Qiabi<sup>5</sup> et collaborateurs, les taux de réduction des crises épileptiques ont été de 57 % (17/30) à 24 mois et de 60 % (12/20) à 6 mois.

### Efficacité et valeurs prédictives

#### *Selon l'âge d'implantation*

L'analyse univariée des résultats a montré une différence significative pour l'âge d'implantation du dispositif dans deux études [5 ; 15]. Colicchio et collaborateurs notent un effet significatif de l'âge lors de l'implantation du dispositif de SNV sur la réduction de FCE : les patients adultes avaient de plus mauvais résultats cliniques que les enfants ( $p < 0,001$ ) et que les adolescents ( $p = 0,08$ ). Plus la durée de l'épilepsie est courte, meilleurs sont les résultats [5]. Cependant, les résultats ne sont pas homogènes, alors que l'analyse multivariée effectuée par Ghaemi et collaborateurs confirme que l'âge lors de l'implantation est un facteur pronostique important ( $p = 0,026$ ) [13], ces résultats ne sont pas confirmés par les autres études, en particulier celle de Elliott ( $p = 0,66$ ), de Kabir ( $p > 0,05$ ) et de Namgung [9;19;25]. En effet, dans leur analyse par régression logistique, Namgung et collaborateurs notent une différence significative (entre répondants et non-répondants) pour deux facteurs qui sont l'âge lors de l'implantation et l'âge du début des crises épileptiques [25]. Cependant, aucun des facteurs n'est associé de manière indépendante à la réponse d'une stimulation du nerf vague. Les auteurs concluent qu'ils ne peuvent prédire quels patients peuvent répondre cette stimulation. Arhan, Coykendall, Kabir, Kostov et Kuba arrivent à la même conclusion. [Tableau 3]

Les résultats d'étude d'Elliott et collaborateurs n'ont montré aucune différence significative selon l'âge (58,2 % c. 56,5 %,  $p = 0,66$ ); il en est de même pour les patients ayant subi une chirurgie inefficace (58,2 % c. 54,9 %,  $p = 0,34$ ) ou ceux recommandés pour une chirurgie en plus de la SNV (59,3 % c. 56,0 %,  $p = 0,39$ ). [9]

---

<sup>5</sup> Qiabi M, Bouthillier A.; Carmant L. et Nguyen DK. *Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy : the Notre-Dame Hospital experience*. À publier sur le *Canadian Journal of Neurological Sciences*.

Ces résultats viennent confirmer ceux d'Arhan et collaborateurs qui, dans une stratification effectuée selon la durée de suivi, l'âge de début des crises épileptiques et l'âge lors de l'implantation, notent que seule la durée du suivi était associée à une réduction des crises. [2]

#### *Selon le type et l'étiologie des épilepsies*

Quelques auteurs ont conclu que certains types de crises épileptiques pourraient être considérés comme des facteurs prédictifs d'une bonne réponse à la stimulation du nerf vague [5;15;20;24;27;30]. Toutefois, ces résultats ne sont pas étayés par des analyses statistiques rigoureuses.

Par contre, l'analyse statistique univariée effectuée par Elliott et collaborateurs montre qu'un EEG de type épilepsie partielle prédit un meilleur contrôle des crises ( $n = 46$ ,  $p = 0,004$ ) et plus spécifiquement pour les patients présentant des crises exclusivement partielles ( $p = 0,09$ ). À l'opposé, les patients présentant des troubles de la conduction des neurones ont tendance à avoir une moins bonne réponse à la stimulation du nerf vague (réduction moyenne de 44,5 %) comparativement aux patients souffrant d'épilepsies d'étiologies différentes. Toutefois, ces patients ont tout de même obtenu une réduction significative de la fréquence des crises ( $p = 0,02$ ). Des résultats semblables sont obtenus lors de l'analyse multivariée et laissent présager une amélioration plus importante lors d'épilepsie partielle ou temporale ( $n = 34$ ,  $p = 0,004$ ) par rapport à d'autres types d'épilepsie. Alors qu'un trouble de la conduction neuronale répond de moins bien au traitement ( $n = 32$ ,  $p = 0,04$ ) par rapport à d'autres étiologies. [9]

#### **IV - 2.3 SNV et qualité de vie**

Les impacts sur la qualité de la vie à la suite de la réduction de la fréquence des crises épileptiques chez des patients sélectionnés lors d'une SNV ont été étudiés par un certain nombre d'auteurs. Ces auteurs concluent à une amélioration de la qualité de vie, à des périodes de récupération plus courtes et à la diminution des séjours hospitaliers. [1;20;23;29]

**Tableau 3 - Efficacité de la SNV**

Auteur	Nombre	Âge	Durée du suivi	Réduction moyenne des crises épileptiques
Elliott 2011	436	Patients ≥ 18 ans n = 307 (70,4 %) Patients ≤ 12 ans n = 86 (19,7 %) Patients < 12 ans n = 350 (80,3 %)	60 ± 38,4 (36–136)	55,8 %, p < 0,0001)
Qiabi 2011	34	Patients ≥ 16 ans Âge moyen 29,9 ans	12-36 mois	Réduction ≥ 50 % 6 mois 14/34 41 % 12 mois 16/34 47 % 24 mois 17/30 57 % 36 mois 12/20 60 %
Alonso- Vanegas 2010	35	23,3 ± 11,89 ans (5–48)	35,6 (12–65)	55,65 % (p < 0,001)
Arhan 2010	24	14,31 ± 3,76 ans (6–18)	40,08 (6–100)	50,45 % (n = 11)
Colicchio 2010	135	0–12 ans n = 50 (37 %) 13–18 ans n = 31 (23 %) Adulte > 18 ans n = 54 (40 %)	6–36	Une réduction significative de FCE a été observée dans l'ensemble du groupe lors du premier contrôle (test de Wilcoxon)
Coykendall 2010	28	8,4 ans 21 patients < 12 ans 7 patients ≥ 12 ans	41 (3 et 96)	Après 1 an, réduction de ≥ 50 % n = 52 %
Franzoni 2010	9	8–28 ans	6–29	
Ghaemi 2010	144	23,7 ± 13,4 ans	> 24	Réduction des CE chez 61,8 % des patients
Levy 2010	393		> 224	GC G Autisme 3 mois 46,9 % 47,1 % 12 mois 55,6% 62,5 %
Müller 2010	26	3–34 ans (médiane 19 ans)	24	Réduction moyenne des CE a été de 23 % la première année et de 22 % la seconde année
Namgung 2010	31	18 < 18 ans	32 mois (12–84)	Réduction ≥ 50 % pour n = 43 %
Siddiqui 2010	50	39 ans (16–62)	36	3 ans 80 % (p < 0,0001)
Zamponi 2010	11	2,6–35 ans	(24–36 mois)	Classe I (> 80 % de réduction) chez 1 patient (9 %) Classe II (50-79 % de réduction) chez 7 patients (63 %) Classe III (< 50 % de réduction) chez 3 patients (27 %)
Kabir 2009	69	0,34 ± 3,59 (n = 38) 11,12 ± 3,66 (n = 31)	46,8 ± 29,88	Engel Classe I, II ou III : 38 patients satisfaits (55,08 %) Engel classe IV : n = 31 patients (44,92 %) aucune amélioration
Kostov 2009	30	13,0 ans (4,0–52,0) 18 patients < 18 ans	52 (17–123)	Le taux médian 60,6 %
Kuba 2009	90	36,3 ans (13–64) 15 patients < 16 ans (9 garçons/6 filles âge moyen : 11,7 ans)	79, ± 13,2	55,9 %.
Mikati 2009	16	15,78 ans (5 à 38 ans)	15,12 ± 11,04 (4,8–46,8)	La FCE est passée de 122,31 +/- 159,49 à 67,84 +/- 88,22 CE par mois
Rosignol 2009	28	3,5–21	24	19 (68 %) ont montré ≥ 50 % de réduction
Shahwan 2009	26	5–16 ans (âge médian 11,8 ans)	18–102	54 % de répondants (≥ 50 % de réduction)
Wang 2009	8	30,5 ans (âge moyen 30,5 ± 7,3)	55,8	≥ 50 % chez 75 % des patients

## IV – 4 Conclusions d’agences

Le plus récent rapport publié par une agence d’évaluation des technologies de la santé est celui de l’*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). Cette évaluation a été faite à la demande de *The Centers Disease Control and Prevention and the Social Security Administration* [4]. Elle avait pour objectif de colliger et d’évaluer le diagnostic et les interventions médicales et non médicales des épilepsies réfractaires au traitement (ERT). Cette étude s’est déroulée entre 1988 à 2002, publiée en 2003 et visait 357 patients (pour l’ensemble des études incluses).

L’ARHQ souligne que la stimulation du nerf vague permettait la réduction des crises épileptiques (CE). Cependant, après une analyse rigoureuse des résultats des études et des populations étudiées, les auteurs ont noté que plus de 35 % des sujets décrits comme présentant des ERT n’avaient pas eu de crises épileptiques ou n’étaient pas épileptiques et/ou que ces patients n’avaient pas reçu un traitement antiépileptique adéquat (optimum). Selon la pratique médicale reconnue, une crise convulsive isolée ne constitue pas un élément suffisant pour poser le diagnostic d’épilepsie : des crises accidentelles peuvent survenir dans des circonstances exceptionnelles et ne pas se répéter.

Une autre étude publiée par l’*Emergency Care Research Institute* (ECRI) conclut à l’innocuité et à l’efficacité de la stimulation du nerf vague [8]. Ce rapport fait aussi office de référence pour de nombreux plans d’assurance santé dans de nombreux états américains, dans des pays d’Europe et en Australie. [Tableau 4]

En ce qui concerne les sociétés savantes, la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP), qui regroupe des associations américaines et européennes de psychiatrie<sup>6</sup>, conclut que la SNV est une alternative thérapeutique dont l’effet est établi lors d’épilepsie réfractaire [28].

---

<sup>6</sup> Parmi eux : *The Department of Psychiatry, University of Bonn, Germany; Department of Psychiatry and Behavioural Sciences, The Johns Hopkins University, Baltimore; Department of Psychiatry, Medical University of South Carolina, Charleston; and Department of Psychiatry, Emory University, Atlanta*

**Tableau 4 - Conditions de couvertures de traitement par SNV pour quelques régimes d'assurance**

<b>Régimes d'assurance</b>	<b>Conditions de couverture</b>
<i>Anthem</i> <sup>7</sup>	ERT après échec ou non éligible à la chirurgie
<i>AETNA</i> <sup>8</sup>	ERT avec crises partielles après échec ou non éligible à la chirurgie
<i>Blue Cross and Blue Shield</i> <sup>9</sup>	ERT après échec ou non éligible à la chirurgie
<i>Centers for Medicare &amp; Medicaid Services (CMS) (Health Care Financing Administration</i> <sup>10</sup> )	ERT avec crises partielles après échec ou non éligible à la chirurgie
<i>Cigna Medical Coverage</i> <sup>11</sup>	ERT avec crises généralisées
<i>Fallon Community Health Plan</i> <sup>12</sup>	ERT après échec ou non éligible à la chirurgie
<i>Harvard Pilgrim Healthcare</i> <sup>13</sup>	ERT
<i>Presbyterian Health Plan</i> <sup>14</sup>	ERT après échec ou non éligible à la chirurgie
<i>United Healthcare Online</i> <sup>15</sup> <i>Health Plan of Nevada</i> <i>Sierra Health and Life</i>	ERT après échec ou non éligible à la chirurgie

<sup>7</sup> [http://www.anthem.com/medicalpolicies/mp\\_pw\\_a053286.htm](http://www.anthem.com/medicalpolicies/mp_pw_a053286.htm)

<sup>8</sup> [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100\\_199/0191.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0191.html)

<sup>9</sup> [http://www.bcbst.com/mpmanual/!SSL!/WebHelap/Vagus\\_Nerve\\_Stimulator\\_for\\_the\\_Treatment](http://www.bcbst.com/mpmanual/!SSL!/WebHelap/Vagus_Nerve_Stimulator_for_the_Treatment)

<sup>10</sup> [http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewncd.asp?ncd\\_id=160.18&ncd\\_version=2&basket=ncd%3A160.18%3A2%3AVagus+Nerve+Stimulation+%28VNS%29](http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewncd.asp?ncd_id=160.18&ncd_version=2&basket=ncd%3A160.18%3A2%3AVagus+Nerve+Stimulation+%28VNS%29)

<sup>11</sup> [http://www.cigna.com/customer\\_care/healthcare\\_professional/coverage\\_positions/medical/mm\\_0350\\_coveragepositioncriteria\\_vagus\\_nerve\\_stimulation.pdf](http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0350_coveragepositioncriteria_vagus_nerve_stimulation.pdf)

<sup>12</sup> <http://www.fchp.org/NR/rdonlyres/7198B9C1-D03B-4D0D-8A96-C799CE56EF86/0/VagusNerveStimulation.pdf>

<sup>13</sup> [https://www.harvardpilgrim.org/pls/portal/docs/page/providers/medmgmt/statements/vagus\\_nerve\\_stim\\_1210.pdf](https://www.harvardpilgrim.org/pls/portal/docs/page/providers/medmgmt/statements/vagus_nerve_stim_1210.pdf)

<sup>14</sup> [http://www.phs.org/idc/groups/public/@phs/@php/documents/phscontent/pel\\_00061123.pdf](http://www.phs.org/idc/groups/public/@phs/@php/documents/phscontent/pel_00061123.pdf)

<sup>15</sup> [https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Vagus\\_Nerve\\_Stimulation.pdf](https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Vagus_Nerve_Stimulation.pdf)

## V – COÛT-UTILITÉ DU DISPOSITIF VNS

Le dispositif le plus fréquemment utilisé dans la stimulation du nerf vague est le *VNS Therapy System* (différents modèles : 250, 101, 102, etc.) de la compagnie Cyberonics Inc. (Houston, Texas, USA). Pour rappel, cette technologie a été approuvée en 1997 par l'*U.S. Food and Drug Administration* (USFDA) pour le traitement des épilepsies partielles réfractaires chez les adultes et les enfants de plus de douze ans.

Selon les différentes études publiées, le coût du dispositif SNV (Cyberonics Inc.) varie de 8250 à 13 000 \$CA. [3;13] En 2001, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) qui, depuis 2006, est devenue l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a estimé à 15 000 \$CA le coût du générateur, de la dérivation et des instruments jetables de tunnelisation nécessaires à l'implantation. À partir des données actuelles, Qiabi et collaborateurs estiment ce coût à 23 800 \$CA.

L'analyse coût-utilité effectuée par Forbes et collaborateurs en 2003, puis réévaluée en 2007, rapporte que le coût par QALY gagné lors d'un programme d'implantation de SNV est passé de 35 000 à 6800 \$CA<sup>16</sup>. Ce calcul a été estimé à partir des prix de 2007 (1 euro = 1,6 \$CA; 1 £ = 1,50 \$CA) sur la base d'un nombre nécessaire de patients à traiter pour réduire de 50 % la fréquence des crises épileptiques qui passe de 6 à 2, et d'une durée de vie du dispositif qui augmente de 5 à 6 ans. Forbes ajoute que ce coût peut atteindre 4500 \$CA pour un dispositif incluant une batterie à longue vie<sup>17</sup>. Les auteurs rapportent que les coûts hospitaliers et les coûts médicaux directement liés à l'épilepsie sont réduits lors d'un traitement d'une épilepsie réfractaire(pharmacorésistante) par l'implantation d'un dispositif de SNV.

Selon les données affichées par la compagnie distributrice de la technologie au Québec (2011), le coût des générateurs varie de 21 995 (modèles 102 et 102R) à 24 995 \$CA (modèles 103 et 104R)alors que le coût de l'électrode est de 5 350 \$CA. Celui de l'équipement de réglage et de programmation (réutilisable pour les différents systèmes) est d'environ 6000 \$CA. (Voir détails des coûts à l'annexe D)

## VI - DISCUSSION

Actuellement, la stimulation du nerf vague est considérée comme une option thérapeutique reconnue dans le cas des épilepsies réfractaires aux traitements antiépileptiques. La *Food and Drug Administration* a approuvé l'utilisation de cette technologie chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans [11].

À ce jour, les différents résultats d'études montrent l'efficacité de cette technologie (réduction de plus de 50 % de la fréquence des crises épileptiques). Cependant, il est entendu que ce traitement a une visée symptomatique dans le cas d'un diagnostic dûment

<sup>16</sup> Dans cette étude, il semble que seul le prix du générateur a été pris en considération.

<sup>17</sup> Calcul effectué sur la base d'une utilisation standard (20 Hz; 500 ms; 2mA).



établi. Lors de la prise en charge de malades atteints d'épilepsie et *a fortiori* lorsque le choix d'un stimulateur du nerf vague s'impose, il apparaît important que la fréquence, le type, l'étiologie et la qualité de vie de ces patients soient évalués et rapportés. En effet, de nombreuses erreurs sont souvent commises. Celles-ci touchent le diagnostic, la prise en charge, l'étiologie, l'observance et l'éducation. Une bonne évaluation permet de résoudre les problèmes de diagnostic différentiel avec des crises non épileptiques (exemple : syncope), la non-reconnaissance du type et de la classification des crises entraînant un choix d'antiépileptiques non approprié ou l'absence de recherche d'une étiologie tumorale, métabolique ou infectieuse. L'absence d'observance ou la prise médicamenteuse incorrecte pourrait être la source d'une fausse classification d'épilepsie réfractaire.

L'innocuité de la stimulation du nerf vague est en règle générale admise, toutefois, la survenue de complications sévères reste possible, en particulier celles liées aux infections et aux bris de dérivations ou d'électrodes. Dans la majorité des cas, les études n'apportent aucune donnée sur l'origine de ces bris. Il est important dans ces cas, d'évaluer de manière rigoureuse le profil psychologique et le niveau d'éducation des patients sur lesquels un tel dispositif doit être implanté.

L'étude de la variation du nombre de médicaments antiépileptiques a été effectuée par quelques auteurs. Les résultats publiés ne semblent pas influencer de manière importante et systématique pour tous les malades.

À ce jour, le mécanisme d'action exact de ce procédé n'est pas clairement établi; il en est de même pour d'éventuels facteurs prédictifs. Toutefois, certaines variables comme l'âge, le suivi, le type et l'aspect du tracé EEG des crises semblent influencer le caractère répondant ou non répondant d'un sujet. Dans la majorité des études, et pour la plupart, des régimes d'assurance, la stimulation du nerf vague n'est utilisée ou approuvée que lorsque deux critères sont réunis, soit l'absence d'une réponse aux antiépileptiques et l'échec ou l'inéligibilité à la chirurgie. Dans de rares cas, l'association à un type particulier de crise (partielle ou généralisée) est ajoutée.

Certaines études s'intéressent plus particulièrement à l'utilisation de la SNV chez des enfants atteints d'épilepsie réfractaire [22]. En effet l'impact d'une amélioration de la qualité de vie par la réduction, voire la cessation des crises chez le jeune enfant, peut être très important, les conséquences peuvent être drastiques sur le plan comportemental, social et cognitif. En outre, la fréquence de mort subite inexpiquée est plus élevée chez cette frange de la population (1 pour 150 années-patients). [31]

Dans le cas d'études contrôlées non randomisées et des caractéristiques associées à l'indication du traitement, le score de propension peut s'avérer intéressant pour estimer l'effet de ce traitement. Son utilisation pourrait permettre de cibler plus spécifiquement les patients pour lesquels la stimulation du nerf vague serait le plus efficace.

Actuellement, l'utilisation de cette technologie reste faible en raison de son coût et du budget limité alloué à l'achat de ce dispositif (imposition de quota) [16]. Même si, au

Québec, le taux d'implantation de ce dispositif est plus élevé que la moyenne canadienne (4,25 versus 3,5 implantations par million d'habitants et avoisine les 25 aux États-Unis<sup>18</sup>, ce taux reste en dessous des besoins potentiels estimés (0,20 % de la population).

## VII – CONCLUSION

L'épilepsie réfractaire aux traitements antiépileptiques constitue une problématique importante du point de vue médical et social. Elle est d'autant plus grave lorsqu'elle touche les patients jeunes ou lorsque l'impact sur le plan comportemental et cognitif est sérieux.

La stimulation du nerf vague offre un certain nombre d'avantages par rapport aux interventions chirurgicales. Elle permet une approche minimalement invasive pour les malades atteints d'épilepsie réfractaire aux traitements antiépileptiques. En outre, elle a un impact indirect sur les séjours hospitaliers avec une durée de récupération plus courte, et sur la vie sociale des patients. Toutefois, ces avantages n'apparaissent pas clairement chez tous les malades et les conclusions des études comparatives ne sont pas homogènes. La présence dans la population de patients classés comme *non répondants* ou de cas complexes où la technologie peut être techniquement difficile à implanter, ne permettent pas de conclure. De plus, dans la majorité des études, des complications ont été enregistrées en lien avec la présence physique de la technologie ou avec la procédure d'implantation dont certaines ont nécessité l'arrêt ou le retrait du dispositif. L'éducation des patients et l'accompagnement sont souvent nécessaires pour veiller à ce que ces problèmes du système n'affectent pas la sécurité des patients.

Selon les données actuellement disponibles et nonobstant l'identification spécifique des patients potentiels à la SNV, la disponibilité de la technologie reste en deçà des besoins cliniques. En effet, l'allocation actuelle peut, à moyen terme, ne pas répondre tout au moins au remplacement des dispositifs déjà implantés dont la durée de vie arrive à son terme.

En conclusion, la Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé suggère l'utilisation de la stimulation du nerf vague dans les cas d'épilepsies réfractaires aux antiépileptiques. En outre, compte tenu de l'importance de l'impact de cette procédure dans le traitement de patients particuliers, des données plus spécifiques claires sont nécessaires pour déterminer les caractéristiques des patients visés et les types de crises épileptiques pour lesquels la stimulation du nerf vague aura un effet optimal. La mise en place d'un tel registre au CHUM permettrait une identification de la population ciblée et une meilleure allocation des ressources pour la prise en charge de ces malades.

---

<sup>18</sup> Qiaby M et collaborateurs (2011); Cyberonics Inc.

## RÉFÉRENCES

- 1- Alonso-Vanegas, MA, Austria-Velásquez J, López-Gómez M, Brust-Mascher, E. *Estimulación crónica intermitente del nervio vago en el tratamiento de epilepsia refractaria. Experiencia en México con 35 casos Cir Ciruj* 2010; 78:15-24.
- 2- Arhan EA, Serdaroglu A, Kurt GB, Bilir EC, Durdag̃ EB, Erdem ADF, Aksakal NE, Ozcelik AA, Baykaner K. *The efficacy of vagal nerve stimulation in children with pharmaco resistant epilepsy: Practical experience at a Turkish tertiary referral center. Eur. J. of Paed. Neur.* 14 (2010) 334–339.
- 3- Bennani, A; Chassagnon, A; Wisniewski, S et col. *Traitement chirurgical de l'épilepsie pharmacorésistante aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.* Présentation 13 au 16 octobre 2009.
- 4- Chapell, R; Reston, J.; Snyder, D; Treadwell, J; Tregear, S; Turkelson, C. *Management of treatment – resistant epilepsy . Volume 1: evidence report and appendices. Volume 2: evidence tables. Non-drug treatment strategies.* Agency for Healthcare Research and Quality, 2003: Vol 1 323. Vol 2 481.
- 5- Colicchio,G; Policicchio,D; Barbati, G; Cesaroni,E; Fuggetta, E; Meglio, M; Papacci, P; Rychlicki, F. Scerrati, M; Zamponi, N. *Vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsies in different age, aetiology and duration Childs Nerv Syst.* (2010) 26:811–819.
- 6- Corabian P. *Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy.* Edmonton , AB. *Alberta Heritage Foundation for Medical Research.* 1998.
- 7- Coykendall DS; Gauderer, MWL; Blouin RR; Morales, A. *Vagus nerve stimulation for the management of seizures in children: an 8-year experience. Journal of Pediatric Surgery* (2010) 45, 1479–1483.
- 8- Emergency Care Research Institute (ECRI Institute). *Vagus nerve stimulation for neurologic and psychologic indications.* 2009.
- 9- Elliott, RE; Morsi, A; Kalthorn, SP; Marcus, J; Sellin, J; Kang, M; Silverberg, A; Rivera, E.; Geller, E; Carlson, C; Devinsky, O; Doyle, WK. *Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long-term outcomes and predictors of response. Epilepsy & Behavior* 20 (2011) 57–63.
- 10-Engel J. Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB. *Outcome with respect to epileptic seizures.* In: J. Engel Jr ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies.* 2nd ed. *Raven Press Ltd, NY, 1993:609-621.*
- 11-*Food and Drug Administration.* <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/97/transcpt/3299t1.pdf> 1997. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Accès le 18 fevrier 2011.
- 12-*Food and Drug Administration.* Avis 6 mai 2010.
- 13-Forbes R. *Cost-utility of vagus nerve stimulation (VNS) therapy for medically refractory epilepsy- an update. Seizure* (2008)17, 387-388.
- 14-Franzoni, E; Gentile, V; Colonnelli, MC; Brunetto, D; Cecconi, I; Iero, L; Moscano, FC; Cordelli, DM; MarchianiV; A. *VNS in drug resistant epilepsy: preliminary report on a small group of patients. Journal of Pediatrics* 2010, 36:30.

- 15-Ghaemi K; Elsharkawy, A; Schulz, Hoppe, M; Polster, T; Pannek, H; Ebner.  
*Vagus nerve stimulation: Outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up Seizure 19* (2010) 264–268.
- 16-Guberman A. *Vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy. CMAJ.* 2004; 171(10):1165-6.
- 17-Kabir, SMR; Rajaraman, C; Rittey, C; Zaki, HS; Kemeny, AA; McMullan. *Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: indications, complications and outcome. J. Childs Nerv Syst* (2009) 25:1097–1100.
- 18-Kostov, K; Kostov, H; Taubøll, E. *Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsy & Behavior* 16 (2009) 321–324.
- 19-Kuba, R; Brazdil, M; Kalina, M; Prochazka, T; Hovorka, J; Nežadal, T; Hadac, J; Brozova, K; Sebronovae, V; Komarek, V; Marusic, M; Oslejskova, H; Zarubova, J; Rektor, I. *Seizure* 18 (2009) 269–274.
- 20-Levy, ML; Levy, K; Hoff, D; Amar, A; Park, M; Conklin, J; Baird, L; Apuzzo, MJL. *Vagus nerve stimulation therapy in patients with autism spectrum disorder and intractable epilepsy: results from the vagus stimulation therapy patient outcome registry. J. Neurosurg Pediatrics* 5:595-602,2010.
- 21-McHugh, JC, Singh, HW, Phillips, J, Murphy, K, Doherty, CP, Delanty, N. *Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. Epilepsia*, 2007; 48:375-8.
- 22-Major P. *Nouveaux traitements en épilepsie. Présentation Réseau Mère-Enfant .* 10 novembre 2010.
- 23-Mikati,-M-A; Ataya,-N-F; El-Ferezli,-J-C; Baghdadi,-T-S; Turkmani,-A-H; Comair,-Y-G; Kansagra,-S; Najjar,-M-W. *Quality of life after vagal nerve stimulator insertion. Epileptic-Disord.* 2009 Mar; 11(1): 67-74.
- 24-Müller, K; Fabo, D; Entz, L; Kelemen, A; Halsz, P; Rasonyi, G; Eross, L. *Outcome of vagus nerve stimulation for epilepsy. in Budapest Epilepsia*, 51(Suppl. 3): 98–101, 2010.
- 25-Namgung, WC; Ko, TS; Lee, SA; Kang, JK; Hong, SH; Shin, IY; Lee, JK. *Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy: Outcomes in Children and Adults. Neuromodulation: Technology at neural interface.* Volume 13 • Number 1 • 2010.
- 26-National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). IPG 50. *Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children.* march 2004. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12149/46667/46667>. Accès mars 2011.
- 27-Rossignol, E; Lortie, A; Thomas, T; Bouthiller, A; Scavarda, D; Mercier, C; Carmant, L. *Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes Seizure* 18 (2009) 34–37.
- 28-Schlaepfer, TE; Georges, MS; Mayberg, H. *WFSBP Task Force on Brain Stimulation. WFSBP. Guidelines on brain stimulation treatments in psychiatry. World J Biol Psychiatry.* 2010 Feb;11(1):2-18.
- 29-Shahwan,-A; Bailey,-C; Maxiner,-W; Harvey,-A-S. *Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. Epilepsia.* 2009 May; 50(5): 1220-8.
- 30-Siddiqui, F; Herial, NA; Ali, II. *Cumulative effect of vagus nerve stimulators on intractable seizures observed over a period of 3 years. Epilepsy & Behavior* 18 (2010) 299–302.

- 31- So, EL; Bainbrige, J; Buchhalter, JT et col. *Report of the American Epilepsy Society and the Epilepsy Foundation joint task force on sudden unexplained death in epilepsy. Epilepsia.* 2009 Apr;50(4):917-22.
- 32- Wang,-H; Chen,-X; Lin,-Z; Shao,-Z; Sun,-B; Shen,-H; Liu,-L. *Long-term effect of vagus nerve stimulation on interictal epileptiform discharges in refractory epilepsy. J. Neurol. Sci.* 2009 Sep 15; 284(1-2): 96-102.
- 33- Zamponi, N; Petrelli, C; Passamonti, C; Moavero, R; Curatolo, P. *Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. Pediatr-Neurol.* 2010 Jul; 43(1): 29-34.

## **ANNEXES**

## ANNEXE A - STRATÉGIE DE RECHERCHE

Les principales banques de données consultées sont : *Medline*, *CINAHL Database*, *Cochrane Library*, *ECRI Institute*; *HTA Database* produite par le *Centre for Reviews and Dissemination de L'Université de York*.

Les mots-clés utilisés pour la recherche dans la banque de données *Medline* sont :

- 1- Vagus AND Nerve;
- 2- Vagus AND Nerve AND Stimulation;
- 3- Epilepsy;
- 4- Epilepsy AND Intractable;
- 5- Refractory AND Epilepsy;
- 6- Treatment AND 4;
- 6- Treatment AND 5;
- 7- 2 AND 4 OR 5;
- 8- Efficacy;
- 9- Seizure frequency;
- 10- Reduction AND 9;
- 11- 4 AND 10;
- 12- 5 AND 11;
- 6- Treatment AND Refractory epilepsy.

## ANNEXE B - RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES UTILISÉS DANS LES ÉTUDES

**Tableau 1 - Tableau descriptif des paramètres utilisés lors des études**

Auteurs	Type	Site	Durée de séjour	Délai pour la mise en fonction	Intensité de la stimulation	Fréquence (Hz)	Temps d'impulsion (µsec)	Caractéristiques du cycle
Alonso-Vanegas 2010	NCP	np	np	10-15 jours	0,25-3 mA	np	250-500	Signal ON 7-30 s par Signal OFF 18-300 s
Arhan 2010	NCP	sous-claviculaire en sous-cutané	1	1	1	1	1	1
Colicchio 2010	NCP	sous-claviculaire en sous-cutané <sup>2</sup>	Max. 2 jours	2-4 semaines	0,25–3,5 mA	20-30	<sup>2</sup>	Signal ON 30 s Signal OFF 5 min 3 cycles appliqués (30 Hz) Lent : 0,5–5 min Intermédiaire : 0,5–3 min Rapide : 7 s–0,3min
Coykendall 2010	NCP + aimant	sous-claviculaire en sous-cutané <sup>2</sup>	1 jour	2 semaines	np	np	np	np
Elliott 2011	NCP	sous-claviculaire en sous-cutané <sup>3</sup>	1 jour	1 jour	np	np	np	np
Franzoni 2010	NCP	np	np	np	0,25-2 mA Progression par 0,25 mA	30	500	Signal ON 30 s par Signal OFF 3 min
Ghaemi 2010	NCP + aimant	np	1 jour	np	0,25-3,5 mA Progression de 0,25 mA par mois	30	500	Signal ON 7-30 s Signal OFF 30 s à 5 min
Kabir 2009	NCP	<sup>4</sup>	<sup>4</sup>	np	np	np	np	np
Kostov 2009	np	np	1 jour	2 jours	0,25-1,75 mA Bas : 0,25 –1,0 mA n = 3 Médium : 1,25–1,0 mA n =15 (50 %) haut : 2,25 mA n = 8 (26,7 %)	20	250	Signal ON 30 s par Signal OFF 5 min 3 cycles appliqués (30 Hz) Standard : 30 s–3/5 min (50 %) Intermédiaire 30/21s –1,8 min (n = 3) Rapide : 7 s–0,2/0,3min n = 8 (26,7 %)



**Tableau 1 - Tableau descriptif de l'implantation des dispositifs VNS et des paramètres utilisés (suite)**

Auteurs	Type	Site	Durée de séjour	Délai pour la mise en fonction	Intensité de la stimulation	Fréquence (Hz)	Temps d'impulsion ( $\mu$ sec)	Caractéristiques du cycle
Kuba 2009	NCP+ aimant 102R	np	np	1-4 semaines	0, 5-2,25 mA	20-30	250-500	Signal ON 30 s par signal OFF 1,1-5 min
Mikati 2009	NCP	np	Max. 2 jours	1-2 semaines	0,25-2 mA Progression de 0,25 mA par semaine	30	250	Signal ON 30 s par signal OFF 5 min
Levy 2010	NCP	np	np	np	np	np	np	np
Müller 2010	NCP	np	np	np	np	np	np	np
Namgung 2010	NCP	np	np	2-4 semaines	0,25 mA à 2 mA Progression de 3,5 mA par mois	30	500	Signal ON 30 s Signal OFF 5 min
Qiabi 2011	NCP+ aimant	Sous-cutané (25) sous-musculaire (9)			1,50 mA	30 (33/34)	500 (33/34)	Signal ON 30 s Signal OFF 5 min Cycle rapide n = 11/34
Rossignol 2009	np	np	np	np	np	np	np	np
Shahwan 2009	NCP	np	np	2 semaines	0,25-2 mA Progression de 0,25 mA par mois	np	np	30 s (signal ON) par 3 min (signal OFF) Cycle rapide 7-12s appliqué chez 7 patients
Siddiqui 2010	NCP	np	np	np	np	np	np	np
Wang 2009	NCP	np	np	2 semaines	0,25 mA à 1,75 mA Progression de 0,25 mA par mois	20-30	250-500	Signal ON 30 s par signal OFF 5 min n = 8
Zamponi 2010	NCP	np	3 jours	3 jours	0,50-2,0 mA Progression de 0,5 mA	30	np	Signal ON 30 s par signal OFF 5 min

<sup>1</sup>Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. *Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use*. *Neurology* 2002; 59:S31-7.

<sup>2</sup>Reid SA (1990). *Surgical technique for implantation for the neurocybernetic prosthesis*. *Epilepsia* 31(suppl 2): S38-S39.

<sup>3</sup>Bauman JA, Ridgway EB, Devinsky O, Doyle WK. *Subpectoral implantation of the vagus nerve stimulator*. *Neurosurgery* 2006; 58: ONS-322-5 discussion ONS-325-6.

<sup>4</sup>Kemeny AA (2003). *Surgical technique in vagus nerve stimulation*. In: Schachter SC, Schmidt D (eds) *Vagus nerve stimulation*, 2nd ed. Martin Dunitz, London, pp 11-24.

## ANNEXE C - SYSTÈMES DE CLASSIFICATION DES EFFETS DU TRAITEMENT DANS L'ÉPILEPSIE

**Tableau 1 - Classification d'Engel [10]**

Classe	Effets sur la fréquence initiale des crises épileptiques
<b>I</b>	Absence de crises épileptiques invalidantes (absence totale de CE; CE partielles simples non invalidantes; quelques CE mais sans CE invalidantes pendant au moins 2 ans; convulsion généralisée apparaissant seulement lors du retrait d'un AE)
<b>II</b>	Rares CE invalidantes (absence initiale de CE avec apparition de rares CE; CE lors de chirurgie; CE invalidantes moins rares mais rares crises pendant au moins 2 ans; CE nocturnes seulement)
<b>III</b>	Amélioration importante (réduction importante des CE; période prolongée sans CE pendant au moins la moitié du temps de suivi mais sans être inférieur à 2 ans)
<b>IV</b>	Absence d'amélioration notable (réduction significative des CE; absence de changement; aggravation des crises)

**Tableau 2 - Système de classification de la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie<sup>19</sup>**

Classe	Effets sur la fréquence initiale des crises épileptiques
<b>1</b>	Absence de crises épileptiques; pas d'aura
<b>2</b>	Auras seulement : pas d'autres CE
<b>3</b>	1 à 3 jours de CE par année : ± auras
<b>4</b>	De 4 jours de CE par année à une réduction de 50 % du nombre initial de CE : ± auras
<b>5</b>	Moins de 50 % de réduction du nombre initial de CE ; ± auras

**Tableau 3 - Classification de McHugh [21]**

Classe	Effets sur la fréquence initiale des crises épileptiques
CLASSE I	Réduction de 80 à 100 % de la fréquence des CE
IA	Amélioration des activités ictales et postictales <sup>20</sup>
IB	Pas d'amélioration des activités ictales et postictales
CLASSE II	Réduction de 50 à 79 % de la fréquence des CE
IIA	Amélioration des activités ictales et postictales
IIB	Pas d'amélioration des activités ictales et postictales
CLASSE III	Réduction < 50 % de la fréquence des CE
IIIA	Amélioration des activités ictales et postictales
IIIB	Pas d'amélioration des activités ictales et postictales
CLASSE IV	Amélioration lorsque associé à l'utilisation de l'aimant
CLASSE V	Aucune amélioration

<sup>19</sup> <http://www.ilae-epilepsy.org> visité le 15 mars 2011

<sup>20</sup> Activité ictale : activité qui se rapporte à une crise (critique)

## ANNEXE D - DESCRIPTIF DÉTAILLÉ DES ÉTUDES

### Tableau 1 - Description détaillée des études sélectionnées

Auteur	Objectifs	Résultats	Analyse statistiques	Conclusions												
Elliott 2011	Évaluation de l'innocuité et de l'efficacité chez des 436 patients consécutifs atteints d'ERT	<p>Résultats</p> <p>La fréquence moyenne des crises s'est significativement améliorée après l'implantation (réduction moyenne : 55,8 %, P &lt; 0,0001).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une réduction de <math>\geq 90</math> % a été atteinte chez 90 patients (22,5 %);</li> <li>- une réduction de <math>\geq 75</math> % a été observée chez 162 patients (40,5 %);</li> <li>- une réduction de <math>\geq 50</math> % chez 255 patients (63,75 %), et &lt;50 % d'amélioration de 145 patients (36,25 %).</li> </ul> <table border="1" data-bbox="600 764 1068 927" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Engel</th> <th>McHugh</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Classe I E: n =30 (7,5 %),</td> <td>n = 136 (34 %)</td> </tr> <tr> <td>Classe II: n = 52 (13 %),</td> <td>n = 119 (29,8 %)</td> </tr> <tr> <td>Classe III: n =173 (43,25 %)</td> <td>n = 96 (24 %)</td> </tr> <tr> <td>Classe IV: n = 145 (36,25 %)</td> <td>n = 4 (1 %)</td> </tr> <tr> <td>Classe V -</td> <td>n = 45 (11,2 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Complications</p> <p>129 patients (29,6 %) ont nécessité 155 révisions après la première implantation. L'indication la plus fréquente d'une révision du dispositif a été la diminution de la puissance du générateur qui a été observée <math>47,7 \pm 18,9</math> mois (moyenne) après l'intervention ou 23 à 106 mois) après la dernière implantation.</p> <p>Le changement de générateur seul a été réalisé dans 129 cas, La révision des électrodes seules dans en 1 seul cas, la révision complète et VNS (générateur et électrodes) dans 25 cas.</p> <p>Un retrait du dispositif SNV a été effectué chez 74 patients (17,0 %) après <math>40,4 \pm 30,6</math> mois (moyenne)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les indications pour une suppression du dispositif sont :</li> <li>- la non-efficacité \n crises importantes (n = 32);</li> <li>- Une IRM pour IES possible ou prévues ou pour d'autres</li> </ul>	Engel	McHugh	Classe I E: n =30 (7,5 %),	n = 136 (34 %)	Classe II: n = 52 (13 %),	n = 119 (29,8 %)	Classe III: n =173 (43,25 %)	n = 96 (24 %)	Classe IV: n = 145 (36,25 %)	n = 4 (1 %)	Classe V -	n = 45 (11,2 %)	<p>L'analyse univariée montre qu'un EEG de type partiel prédit un meilleur contrôle des crises (n = 46, P = 0,004) et plus spécifiquement pour les patients présentant des crises exclusivement partielles (P = 0,09).</p> <p>Aucune différence selon l'âge (58,2 % c. 56,5 %, P = 0,66), les patients ayant subi un une chirurgie inefficace (58,2 % c 54,9 %, P = 0,34) ou ceux recommandés pour une chirurgie en plus de la SNV (59,3 % c. 56,0 %, P = 0,39)</p> <p>Bien que la réponse la plus importante à une SNV est observée chez les patients souffrant d'épilepsie partielle ou temporale (réduction moyenne: 74,6 %), les patients avec épilepsies multifocales et généralisée avaient une réduction significative (réduction moyenne: 53,8 à 64,3 %). La seule exception était chez les patients présentant une épilepsie myoclonique (n = 7, P = 0,068), mais le nombre peu élevé de patients limite sa signification.</p> <p>L'analyse de l'étiologie des ETR a montré que les patients avec des troubles de la conduction ont tendance à avoir une moins bonne réponse à la stimulation du nerf vague (moyenne réduction: 44,5 %) comparativement aux patients dont l'étiologie de leur épilepsie est différente. Cependant, ces patients ont obtenu une réduction significative de la fréquence des crises (p = 0,02). Les patients avec des lésions cérébrales, une paralysie cérébrale, un syndrome de Lennox-Gastaut, et des épilepsies d'origine infectieuses ont présenté une réduction significative de la FC (de 54,3 à 68,4 %) non différente de la majorité du groupe (réduction moyenne: 57,0 %).</p> <p>L'analyse des résultats de l'EEG montre que l'efficacité de la SNV est plus importante dans le cas d'une activité focale (réduction moyenne: 68,9 %) (multifocale 56,2 %, ceux dont l'activité est diffuse 56,2 % ; ou les deux</p>	<p>SNV est une procédure sécuritaire et une alternative thérapeutique efficace chez les patients avec ETR partielle ou généralisée.</p> <p>Aucun des indicateurs d'épilepsie sévères (durée de l'épilepsie, nombre de types de crises, nombre d'AE utilisés sans succès) ne laisse présager une moins bonne réponse à la SNV.</p> <p>L'utilisation de la SNV dans un protocole multidisciplinaire incluant la chirurgie permet la réduction de la FCE de plus de 50 % des patients dans plus de 60 % des cas.</p>
Engel	McHugh															
Classe I E: n =30 (7,5 %),	n = 136 (34 %)															
Classe II: n = 52 (13 %),	n = 119 (29,8 %)															
Classe III: n =173 (43,25 %)	n = 96 (24 %)															
Classe IV: n = 145 (36,25 %)	n = 4 (1 %)															
Classe V -	n = 45 (11,2 %)															

		<p>indications (n = 31);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des Infection (n = 7) ;</li> <li>- Le succès AED (n = 3);</li> <li>- et la paralysie des cordes vocales (n = 1).</li> <li>- Une lésion permanente du nerf vague a été observée chez 2,8 % des patients.</li> <li>- Dans 20 cas, des douleurs au niveau du cou ou par une perte d'efficacité dispositif étaient associées à un bris d'électrodes.</li> </ul> <p>Les complications non neurologiques ont été observées chez 11 patients (2,5 %) des cas : infection dans 7 cas, douleurs du cou n = 3, etc.)</p>	<p>51,8 %).</p> <p>Cependant, il y a eu une importante réduction de la FCE indépendamment de l'activité EEG (p &lt; 0,035 pour tous les groupes).</p> <p>Il a été noté une efficacité similaire chez les patients atteints ETR généralisée (indication non reconnue par la <i>Food and Drugs Administration</i>)</p> <p>Les résultats de l'analyse multivariée laissent présager une amélioration plus importante dans le contrôle des crises en présence d'épilepsie partielle ou temporale (n = 34, P = 0,004) par rapport à d'autres types d'épilepsies, alors qu'un trouble de la conduction neuronale prédit une réponse moins élevée au traitement (n = 32, P = 0,04) par rapport à d'autres étiologies. Étant donné la forte corrélation/colinéarité de l'épilepsie partielle et temporale et les résultats de l'EEG, ces derniers n'étaient pas inclus dans le modèle multivarié.</p>	
Alonso-Vanegas 2010	<p>Analyse descriptive et statistiques des effets de la SNV sur la fréquence et l'intensité des CE, la mémoire, la vigilance, l'humeur, la récupération post-crise et la qualité de vie (Échelle subjective, Registre QoL IE-31) ainsi que les différentes variables sélectionnées</p>	<p>Réduction médiane de la fréquence des CE a été 55,65 % (p &lt; 0,001).</p> <p>Réduction &gt; 90 % n = 4</p> <p>Absence de CE n = 2</p> <p>Augmentation de FCE n = 2</p> <p>Satisfaction n = 33 patients : l'augmentation moyenne dans l'échelle QoLy IE 31 a été de 12,6 (p = 0,020)</p> <p>Amélioration de la mémoire de l'humeur, de la vigilance et des périodes de récupération (postictale)</p> <p>Les effets indésirables ont été temporaires et ont bien répondu lors de l'ajustement des paramètres.</p> <p>Absence d'infection</p>	<p>Une différence significative a été notée seulement pour le type de CE.</p>	<p>La SVN est une procédure sécuritaire, bien tolérée et se présente comme un traitement efficace dans le cas de patients spécifiques atteints d'ERT avec crise multifocales généralisées.</p>
Arhan 2010	<p>Évaluation de la réduction de FCE Stratification selon la durée de suivi après l'implantation, l'âge de début de la CE et l'âge lors de l'implantation.</p>	<p>La réduction moyenne de la FCE était :</p> <p>6e mois 22,5 % (n = 24)</p> <p>1 an 32 % (n = 20)</p> <p>2 ans 42 % (n = 16)</p> <p>3 ans 50,45 % (n = 11)</p> <p>4 ans 52 % (n = 10)</p> <p>5 ans 60 % (n = 8)</p> <p>6 ans 61,25 % (n = 8)</p> <p>7 ans 61,6 % (n = 6).</p> <p>L'effet positif de la SNV a persisté pendant toute la période de suivi</p>	<p>Le seul facteur qui a été associé à une réduction des crises a été la durée de suivi.</p>	<p>Malgré le coût de la méthode, la SNV est un traitement efficace.</p> <p>Pour évaluer les avantages et l'efficacité de la SNV, un suivi à long terme est nécessaire. Une étude prospective à long-terme en en double aveugle avec un plus grand échantillonnage de patients est nécessaire pour confirmer ces résultats.</p>

**Tableau 1 (suite) - Description détaillée des études sélectionnées**

Auteurs	Objectifs	Résultats	Analyse statistiques	Conclusions
Colicchio 2010	Comparaison des résultats selon, l'âge lors de l'implantation, l'étiologie et la durée de la maladie épileptique	Les patients sont contrôlés après 3, 6, 12, 12, 18 et 24 mois. On considère les patients comme répondants lorsqu'ils présentent une réduction de la fréquence des CE de $\geq 50$ % lors du suivi.	<p>Une réduction significative de FCE a été observée dans l'ensemble du groupe lors du premier contrôle test de Wilcoxon). Le pourcentage de répondants a augmenté avec le temps (test de Mc Nemmar = 0,04). L'analyse univariée a montré un effet significatif de l'âge lors de l'implantation sur la réduction de FCE : les patients adultes avaient de plus mauvais résultats cliniques que les enfants (<math>p = 0,001</math>) et que les adolescents (<math>p = 0,08</math>). On observe une plus grande réduction de la FCE chez les patients atteints d'épilepsie multifocale sévère que chez les patients présentant un SLG et une épilepsie partielle (<math>p = 0,03</math>) Plus la durée de l'épilepsie est courte, meilleurs sont les résultats.</p> <p>L'analyse multivariée confirme que l'âge lors de l'implantation est un facteur pronostique important. L'association du jeune âge et de l'étiologie lésionnelle ont un impact positif.</p>	Le meilleur répondant est représenté par un patient jeune atteint d'épilepsie lésionnelle après un suivi de trois ans. Le taux de répondants est toujours en progression.
Coykendall	Évaluation de l'efficacité	Après 1 an réduction de $\geq 50$ % $n = 52$ % Complications : - Réimplantation à cause d'un mauvais fonctionnement : 2 - Générateurs remplacés : 4 Effets secondaires temporaires chez 2 enfants (enrouement et stridor) Pas de complications chirurgicales		Même si l'efficacité de la SNV est variable et imprévisible, son utilisation est sécuritaire même chez les jeunes enfants. En raison des bénéfices potentiels pour des patients complexes, la SNV devraient être incluse dans l'arsenal thérapeutique des chirurgiens pédiatriques.

**Tableau 1 (suite) - Description détaillée des études sélectionnées**

Auteurs	Objectifs	Résultats	Analyse statistiques	
Franzoni 2010	Évaluation de l'efficacité selon les paramètres du SNV	<p>À la fin du suivi Absence de CE n = 1 « très bons répondeurs » n = 3 « bons répondeurs » n = 3 « non répondeurs » n = 2. Première réduction des CE avec une stimulation faible (2,00 mA). Cette observation confirme la possibilité que pour les patients plus jeunes, la stimulation avec de plus faibles intensités peut être utilisée avec efficacité en pratique clinique. Les effets secondaires observés sont modérés, tolérables et dans la plus part des cas ont disparu lors de l'ajustement des paramètres de stimulation</p>	L'amélioration de la QOL est concrète et semble indépendante de l'effet de SNV dans le contrôle des CE.	Cette expérience limitée semble confirmer l'efficacité et l'innocuité de la SNV chez les sujets atteints d'ERT généralisées chez les groupes d'âge en croissance.
Ghaemi 2010	Évaluation de l'efficacité	<p>Après 1 an Absence de crises : n =10 (6,9 %). Réduction des CE n = 89 61,8 %) Pas de changement n = 45 (31,3 %).</p>	<p>L'analyse multivariée a montré que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les décharges épileptiformes unilatérales (IEDs) : P = 0,014, HR - 0,112 (95 % CIs, 0,019–0.642),</li> <li>- les dysgénésies corticales : P = 0,007, HR = 0,065 (95 % CIs, 0,009–0,481)</li> <li>- et le jeune âge lors de l'implantation P = 0,026, HR = 7.533 (95% CIs 1.28–44.50) sont des prédicteurs indépendants de l'apparition des CE à long-terme.</li> </ul>	La SNV pourrait intervenir dans l'arrêt des CE chez des patients présentant des dysgénésies corticales (Polymicrogyrie pariéto-occipitale, macrogyrie). Les patients avec des IED unilatérales et une implantation peuvent profiter des bénéfices de cette technologie.

**Tableau 1 (suite) - Description détaillée des études sélectionnées**

Auteurs	Objectifs	Résultats	Analyse statistiques	Conclusions																																	
Levy 2010	Analyse comparatives de deux groupes de patients répertoriés dans le registre de SNV pour ERT Groupe contrôle : sans chirurgie IC ou autisme avec ERT et le Groupe E : patients avec autisme et ERT des différences entre les 2 groupes avec ou sans ASD selon sexe, IMR; comportement, humeur; etc.	<p>Résultats selon la période suivi</p> <table border="1" data-bbox="667 557 1241 954"> <thead> <tr> <th>Suivi</th> <th>Contrôle</th> <th>Autisme</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 mois</td> <td>Réduction de 46,9 %</td> <td>Réduction 47,1 %</td> </tr> <tr> <td>50 %</td> <td>48,6 %</td> <td>48,7 %</td> </tr> <tr> <td>75 %</td> <td>28,3 %</td> <td>29,5 %</td> </tr> <tr> <td>90 %</td> <td>15,9 %</td> <td>18 %</td> </tr> <tr> <td>100 %</td> <td>4,4 %</td> <td>5,1 %</td> </tr> <tr> <td>12 mois</td> <td>55,6%</td> <td>62,5%</td> </tr> <tr> <td>50 %</td> <td>55,9 %</td> <td>61,5 %</td> </tr> <tr> <td>75 %</td> <td>36,2 %</td> <td>38,5 %</td> </tr> <tr> <td>90 %</td> <td>21,6 %</td> <td>21,8 %</td> </tr> <tr> <td>100 %</td> <td>4,8 %</td> <td>7,7 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>La seule différence QOL est observée 12 mois après l'implantation et porte sur l'humeur qui est améliorée chez le groupe ASD) (p = 0,04).</p>	Suivi	Contrôle	Autisme	3 mois	Réduction de 46,9 %	Réduction 47,1 %	50 %	48,6 %	48,7 %	75 %	28,3 %	29,5 %	90 %	15,9 %	18 %	100 %	4,4 %	5,1 %	12 mois	55,6%	62,5%	50 %	55,9 %	61,5 %	75 %	36,2 %	38,5 %	90 %	21,6 %	21,8 %	100 %	4,8 %	7,7 %		Les patients avec ASD et ERT répondent favorablement au SNV comme l'ensemble des autres patients ayant reçu la SNV. En outre, on a noté un certain nombre d'améliorations de la QOL qui dépasse celles, classiquement observées lors de l'implantation de la SNV.
Suivi	Contrôle	Autisme																																			
3 mois	Réduction de 46,9 %	Réduction 47,1 %																																			
50 %	48,6 %	48,7 %																																			
75 %	28,3 %	29,5 %																																			
90 %	15,9 %	18 %																																			
100 %	4,4 %	5,1 %																																			
12 mois	55,6%	62,5%																																			
50 %	55,9 %	61,5 %																																			
75 %	36,2 %	38,5 %																																			
90 %	21,6 %	21,8 %																																			
100 %	4,8 %	7,7 %																																			
Müller 2010	La fréquence de CE est évaluée en utilisant les données du patient et <i>clinician's global impression scale (CGI)</i>	<p>Réduction moyenne des CE a été de 23 % la première année et de 22 % la seconde année. La réduction des CE est plus prononcée parmi les sujets présentant des CE non focales. 1 année : taux de réponse est de 50 % 2<sup>e</sup> année : 30 % Les effets secondaires sévères restent limités. Un grand nombre d'effets secondaires moyens et réversibles ont un impact sur les paramètres de la stimulation. Altérations de la voix 95 % des cas (enrouement 20 %) Toux 35 % Sensations de picotements 30 % des cas Vomissements 12 % des cas Insomnies 12 % Pertes de poids 8 % des cas Pertes d'appétit 8 % des cas Paresthésies 4 % des cas Retrait du dispositif n = 6 (1 pour aggravation des crises et 1 pour perte de poids excessive</p>	Une amélioration clinique significative est observée dans le groupe de SGL Le seul résultat statistiquement significatif a été la réduction des crises tonico-cloniques généralisées.	Les auteurs concluent que la SNV est un traitement alternatif chez la majorité des patients atteints du SGL avec une réduction de la fréquence des CE et de leur sévérité. Cependant le suivi du développement des approches neuromodulatrices restent nécessaires.																																	

**Tableau 1 (suite) - Description détaillée des études sélectionnées**

Auteurs	Objectifs	Résultats	Analyse statistiques	Conclusions
Namgung 2010	Évaluation de l'efficacité de la SNV.	Réduction $\geq 50\%$ n = 43 % Réduction de 50 % chez 10 enfants (59 %) et 3 adultes (23 %) Huit (8) patients ont présenté de la toux et un enrouement transitoire, une infection de la plaie et une panne du système chez chacun des patients.	L'analyse par régression logistique montre une différence significative (entre répondants et non-répondants) pour 2 facteurs : - âge lors de l'implantation et - l'âge du début des CE. Cependant, aucun des facteurs n'est associé de manière indépendante à la réponse d'une SNV.	Les résultats suggèrent que la SNV pourrait être un traitement plus efficace chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire au traitement médicamenteux. On ne peut prédire quels patients peuvent répondre à la SNV.
Siddiqui 2010	Évaluation de la SNV et identification des facteurs associés à la réduction des CE.	Les patients ont été stratifiés en 3 sous-groupes sur la base de leur réponse. Les liens entre la réponse au SNV et les différents facteurs (démographiques, site épileptogène, type or durée) sont examinés au niveau des sous-groupes.	Une diminution la fréquence des crises ont été observés à : 3-mois 72 % n = 36 ( $p = 0,0001$ ), 6-mois n = 30 ( $p = 0,0001$ ), 1-an n = 30 ( $p = 0,004$ ), 2 ans n = 27 ( $p = 0,001$ ), et 3 ans n = 20 80 % ( $p = 0,0001$ ).	Réduction significative de la fréquence des crises avec un effet cumulatif sur 3 ans.
Zamponi 2010	Évaluation des CE à long-terme et des effets neuropsychologiques chez des sujets avec ST et ERT	Classification selon le pourcentage de réduction de la FCE Classe I (> 80 % de réduction) chez 1 patient (9 %) Classe II (50-79 % de réduction) chez 7 patients (63 %) Classe III (< 50 % de réduction) chez 3 patients (27 %)  Les patients ayant subi une implantation durant l'enfance présentent de meilleurs résultats pour les fonctions cognitives et neuropsychologiques. <i>Vagus nerve stimulation</i>		La SNV peut être considérée comme un traitement sécuritaire et efficace chez les patients atteints de ST et d'ERT qui ne peuvent subir d'interventions chirurgicales.



**Tableau 1 (suite) - Description détaillée des études sélectionnées**

Auteurs	Objectifs	Résultats	Analyse statistiques	Conclusions
Kabir 2009	Analyse des complications et résultats de la SNV. Classification Engel	Engel Classe I, II or III : 38 patients satisfaits (55,08 %) sont des résultats (Engel, Engel classe IV : n = 31 patients (44,92 %) ou aucune amélioration n'a été observée. Parmi les complications, on a observé des infections, un bris de la sonde, de la collection de liquide autour du stimulateur, de la douleur au niveau du cou et de la difficulté à avaler	Pas de différence statistique significative entre le type de crise et les effets (test de Fisher, p=0.351). l'analyse statistique a montré que l'âge d'implantation du système, l'âge de début des crises, la durée entre la première CE et l'implantation et la durée du suivi n'ont pas influencé sur les résultats (p>0,05)	La SNV est une procédure relativement sécuritaire et un traitement potentiellement efficace chez les enfants atteints d'ERT.
Kostov 2009	Évaluation de l'effet du SNV à long-terme.	Le taux médian de réduction des CE a été de 60,6 %. Les effets varient considérablement selon le type d'épilepsie. Les meilleurs résultats sont observés chez les patients avec CE atoniques (Taux médian de réduction 80,8 %, nombre de patients répondants; 8/12), puis chez les patients avec CE toniques (taux médian de réduction 73,3 % avec un nombre de répondants de 8/13). Les effets les moins importants ont été observés chez les patients avec CE tonico-cloniques généralisées (Taux médian de réduction 57,4 %, nombre de répondants 11/20). En outre, on note un effet positif sur la diminution de la durée des CE et de la récupération postictale chez 16 patients. Une amélioration de la vigilance a été rapportée dans 76,7 % des cas L'altération de la voix et l'hypersalivation sont les effets indésirables les plus fréquemment observés : 20 patients.	On note une réduction statistiquement significative du nombre médian de MAE absorbés Le taux d'abandon a été de 16.7%.	
Kuba 2009	Évaluation de l'efficacité de la SNV chez tous les patients de la République tchèque ayant reçu un traitement depuis au moins 5 ans Non répondants si la réduction de la FCE est < 50 %	Le nombre médian de CE pour l'ensemble des patients a diminué de 41,2 CE/mois (avant SNV) à 14,9/mois après 5 ans de suivi. Le pourcentage moyen de réduction des CE était de 55,9 %. Le pourcentage de répondants chez ces patients est en concordance avec la diminution de la fréquence globale des CE. 1 an après le début de la SNV 44,4 % des patients sont répondants; Ce pourcentage augmente à 58,7 % après 2 ans. A 5 ans 64,4 % des patients sont répondants : 15,5 % ont présenté 90 % de réduction et 5,5 % n'ont plus fait de CE	L'Analyse séparé des jeunes patients de moins de 16 ans a montré un taux d'efficacité de la SNV plus faible en comparaison à l'ensemble du groupe Les complications et les effets secondaires chroniques ont été observés chez 13,3 % des patients.	SNV est une méthode sécuritaire et efficace comme pratique clinique commune chez les patients atteints d'ERT.

**Tableau 1 (suite) -Description détaillée des études sélectionnées**

Auteurs	Objectifs	Résultats	Analyse statistiques et conclusion
Mikati 2009	Évaluer la qualité de vie des patients ayant subi une implantation de SNV Questionnaires utilisés : <i>Quality-of-Life in Childhood Epilepsy questionnaire for children Epilepsy Surgery Inventory-55.</i>	La FCE est passée de 122,31 +/- 159,49 à 67,84 +/- 88,22 CE par mois. La réduction des CE (> 50 %) est corrélée à l'amélioration de la qualité de la vie (QoL) (p = 0,034). Une amélioration significativement plus élevée chez l'ensemble des patients dans l'aspect social (p = 0,039). Chez les patients avec CE localisées, des améliorations significatives sont observées dans l'aspect social (p = 0,049) pour l'ensemble de la QoL	Malgré la diversité et le nombre réduit de la population étudiée, on note des améliorations significatives dans l'aspect social après 1,26 an de SNV. En outre, on observe une amélioration pour l'ensemble de la QoL parmi les patients avec CE partielles. En résumé, la réduction de la FCE est associée à une amélioration de la QoL.
Rossignol 2009	Utilisant un protocole rapide de 6 semaines	Des résultats favorables ont été observés dans les 6 mois 24 mois : 19 (68 %) ont montré $\geq 50$ % de réduction de FCE incluant 4 patients ne présentant plus de CE (14 %) Les effets indésirables ont été observés chez 19 patients (68 %). La majorité de ces effets sont temporaires	En conclusion le protocole rapide est associé à une réponse rapide et durable chez la plupart des enfants avec un taux d'effets indésirables légèrement plus élevé. La SNV est plus efficace chez les enfants atteints de CE cryptogénique généralisée et les CE partielles.
Shahwan 2009	Étude des réponses au SNV en termes de FCE et sévérité des CE	54 % des patients sont répondeurs ( $\geq 50$ % de réduction des CE) Les patients avec un SDG et des CE toniques ont un taux de répondeurs plus élevé 78 % (7/9 patients) (p < 0,01). Les états d'épisodes épileptiques ont cessé ou ont été réduits chez 4 patients atteints d'un état de mal épileptique. La sévérité, la durée des CE et le temps de récupération ont diminué chez tous les patients. La vigilance s'est améliorée chez tous les répondeurs et chez 3 non-répondeurs.	On note une diminution de la sévérité et de la durée du temps de récupération, des chutes lors des CE, et la réduction des hospitalisations, en plus du bénéfice apporté par la réduction de la FCE.
Wang 2009	Evaluation	Une réduction de la FCE $\geq 50$ % est atteinte selon le temps à 12,5 %, 62,5 %, 75 %, 62,5 % et 75 % des patients (n = 8) Les résultats ont montré une diminution statistiquement significative du nombre des IEDs à EEG tout au long du suivi (p < 0,01). Après six mois, on note une corrélation significative entre la réduction de la FCE et la diminution des IEDs (p < 0,01). La comparaison entre l'état de désactivation et les états activation et réactivation est statistiquement significative des différents états (p < 0,01).	La SNV, est un traitement efficace et bien toléré chez des patients avec ERT Avec le temps, elle peut induire un effet électrophysiologique progressif sur l'activité épileptogène. Ceci peut refléter le mécanisme d'action chronique de la SNV avec une désynchronisation de l'EEG lors du contrôle des CE.

**ANNEXE E - DÉTAILS DES COÛTS DES DIFFÉRENTS ÉQUIPEMENTS DE VNS  
THERAPY (BAYLIS médical pour CYBERONICS INC.)<sup>21</sup>**

	<b>Modèle</b>	<b>Prix (\$ CA)</b>
Générateur + aimant		
Model 102		21 995
Model 102R		21 995
Model 103		24 995
Model 104 Demipulse		24 995
Électrodes		
		5 350
Instruments de tunnelisation		
Model 402		600
Accessoires		1 195
Patients Essentials Kit		85
Autres		
Équipements de programmation, etc. Model 250, Model 201 Dell HH		5 125

---

<sup>21</sup> Données fournies par la compagnie *BAYLIS Medical* en date du 10 juillet 2011