

STIMULATION DU NERF VAGUE – RÉSULTATS ÉTUDE 1^{ÈRE} PARTIE

Neuromodulation : Technology at the Neural Interface est la revue prééminente dans le domaine de la neuromodulation, offrant à ses lecteurs des recherches cliniques, translationnelles et fondamentales de pointe dans le domaine

Ce texte est la traduction faite de la publication des résultats de l'étude 2020/2021 non randomisée. La 2^{ème} partie de l'étude randomisée fera l'objet d'une nouvelle publication.

Lien vers publication originelle :

[https://www.neuromodulationjournal.org/article/S1094-7159\(22\)01335-6/fulltext](https://www.neuromodulationjournal.org/article/S1094-7159(22)01335-6/fulltext)

Informations sur l'article

- Mise en ligne : 15 novembre 2022
- Accepté : 10 octobre 2022
- Reçu sous forme révisée : 19 septembre 2022
- Reçu : 8 juin 2022
- **Cette étude a été financée par une subvention de l'Association France Ekbon.**
- **Conflit d'intérêts** : Les auteurs n'ont signalé aucun conflit d'intérêts.

Déclarations d'auteur

Le **Dr Sarah Hartley** était responsable de la conceptualisation, de l'analyse formelle, de l'investigation, des méthodes, de la visualisation, de la rédaction de l'ébauche originale, ainsi que de la révision et de l'édition du manuscrit. Le **Professeur Éric Azabou** était responsable de la conceptualisation, de la conservation des données, de l'analyse formelle, de l'investigation, des méthodes, de l'administration du projet, de la visualisation, de la rédaction-révision et de l'édition. **Guillaume Bao, Antoine Léotard et Frédéric Lofaso** étaient responsables de l'analyse formelle, des méthodes, de la visualisation, de la rédaction-révision et édition du manuscrit. **Sylvain Chevallier et Marine Zagdoun** ont assuré l'analyse formelle, les méthodes, la rédaction-relecture et édition du manuscrit. Tous les auteurs ont approuvé le manuscrit final.

Objectifs

Ce travail visait à étudier l'effet de la stimulation non invasive du nerf vague sur le syndrome des jambes sans repos (SJSR) sévère résistant à la pharmacothérapie.

Matériels et méthodes

Les patients atteints de SJSR pharmaco résistant sévère ont été recrutés dans un centre de soins tertiaires du sommeil. L'intervention consistait en des séances hebdomadaires d'une heure de stimulation du nerf vague transauriculaire (tVNS) dans la conque cymba gauche, pendant huit

semaines. Le critère de jugement principal était le score sur l'échelle internationale d'évaluation des jambes sans repos (IRLS) ; les critères de jugement secondaires étaient la qualité de vie (échelle de qualité de vie du syndrome des jambes sans repos [RLSQOL]), les troubles de l'humeur à l'aide de la sous-échelle de l'échelle d'anxiété et de dépression hospitalière pour la dépression (HADD) et de la sous-échelle de l'échelle d'anxiété et de dépression hospitalière pour l'anxiété (HADA), et objectif la latence du sommeil, la durée du sommeil, l'efficacité et le temps de mouvement des jambes mesurés par actigraphie.

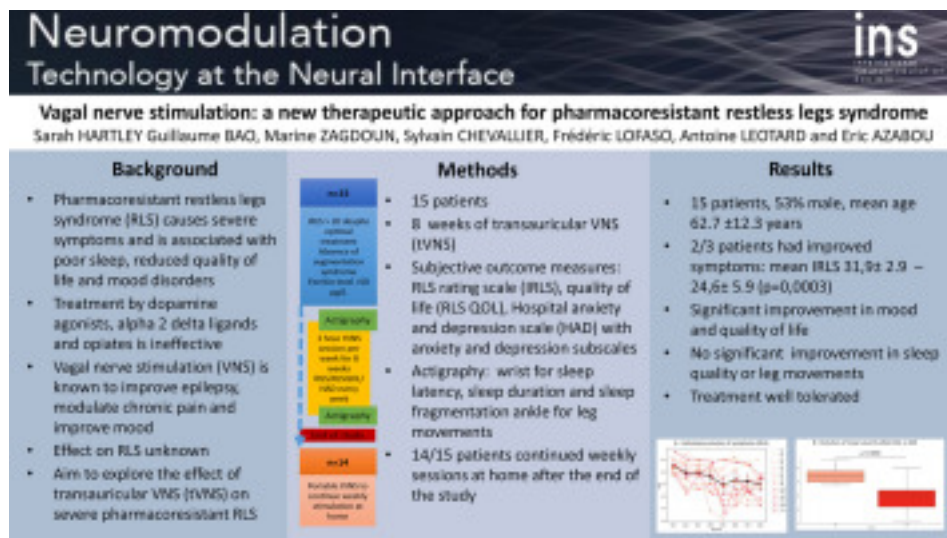
Résultats

Quinze patients, 53 % de sexe masculin, âgés en moyenne de $62,7 \pm 12,3$ ans, présentant un SJSR sévère, une qualité de vie réduite et des symptômes d'anxiété et de dépression, ont été inclus. L'IRLS s'est amélioré de la ligne de base à la session huit : IRLS $31,9 \pm 2,9$ vs $24,6 \pm 5,9$ $p = 0,0003$. Parmi ces participants, 27 % (4/15) ont eu une réponse totale avec une diminution en dessous d'un score IRLS de 20 ; 40% (6/15) une réponse partielle avec une amélioration de l'IRLS > 5 mais un IRLS supérieur à 20 ; et 33 % (5/15) étaient des non-répondeurs. Après tVNS, la qualité de vie s'est améliorée (RLSQOL $49,3 \pm 18,1$ vs $80,0 \pm 19,6$ $p = 0,0005$), tout comme l'anxiété (HADA $8,9 \pm 5,4$ vs $6,2 \pm 5,0$ $p = 0,001$) et la dépression (HADD $5,2 \pm 4,5$ vs $4,0 \pm 4,0$ $p = 0,01$). Aucun changement significatif n'a été trouvé dans les mesures des résultats actigraphiques.

Conclusion

Dans cette étude pilote, le tVNS a amélioré les symptômes du SJSR chez 66 % des participants (10/15) atteints de SJSR pharmaco résistant sévère, avec des améliorations concomitantes de la qualité de vie et de l'humeur. Des essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité thérapeutique du tVNS dans le SJSR sont nécessaires pour confirmer ces résultats prometteurs.

Résumé graphique



Introduction

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est une affection relativement fréquente, affectant occasionnellement environ 7 % de la population. Chez 2 à 3 % de la population, les symptômes sont suffisamment graves pour nécessiter un traitement.

La présentation classique de la gêne des membres le soir, majorée par l'immobilité et diminuée par le mouvement des membres, s'accompagne chez 80 % des patients de mouvements périodiques des

jambes pendant le sommeil, lorsque la flexion régulière des pieds et des jambes peut fragmenter le sommeil.

Les traitements du SJSR idiopathique sévère comprennent les agonistes de la dopamine, les ligands alpha 2 delta et les analgésiques opiacés.

Malgré un traitement optimal et en l'absence de syndrome d'augmentation, certains patients présentent des symptômes réfractaires difficiles à gérer malgré de fréquents changements de traitement qui sont une source de grande souffrance et peuvent entraîner une diminution de la qualité de vie, des troubles de l'humeur et un risque accru d'automutilation.

Il a été démontré que les patients atteints de SJSR ont un risque cardiovasculaire accru.

Cela peut être lié à un dysfonctionnement autonome trouvé chez les patients atteints de SJSR.

L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (HRV) montre une régulation sympathovagale modifiée chez les patients homozygotes pour rs2300478 dans le locus MEIS1, avec une fragmentation du sommeil lors des mouvements périodiques des jambes conduisant à une activation sympathique.

La stimulation du nerf vague (VNS) s'est avérée bénéfique dans l'épilepsie, la dépression, la douleur chronique et les maladies inflammatoires. Des études montrent que le VNS module l'activité dans le noyau tractus solitarius, qui se projette dans de nombreuses zones du cerveau, notamment le locus coeruleus, l'amygdale, l'hypothalamus, le noyau accumbens, le cortex préfrontal, le gris périaqueducal, le gyrus post-central et l'insula.

Il a été démontré que la VNS utilisant des stimulateurs implantés et la stimulation transauriculaire du nerf vague (tVNS) utilisant une stimulation électrique à faible dose de la zone externe de l'oreille innervée par la branche auriculaire du nerf vague réduisent la fréquence des crises d'épilepsie et modulent la perception de la douleur.

Le tVNS a également montré des effets sur l'humeur, avec une réduction de la dépression. Il a été suggéré que ces effets sur l'humeur pourraient également moduler la perception de la douleur.

Compte tenu de l'efficacité des nouveaux antiépileptiques dans le traitement du SJSR et de l'effet anticonvulsivant du VNS, on s'est intéressé aux effets du VNS sur le SJSR. Un seul cas de traitement par stimulation du nerf vague a été rapporté par Merkl chez un patient souffrant de dépression et de SJSR, traité par la duloxétine, avec une diminution de la sévérité des symptômes mesurée par l'International Restless Legs Rating Scale (IRLS) de 19 à 8.

Nous avons émis l'hypothèse que le traitement par tVNS réduirait les symptômes du SJSR. Le but de cette étude pilote non randomisée était d'évaluer la faisabilité et l'effet du tVNS sur des patients atteints de SJSR sévère malgré une pharmacothérapie optimale. Le critère de jugement principal était l'effet sur le SJSR mesuré par l'IRLS. Les critères de jugement secondaires comprenaient l'effet du tVNS sur le sommeil, les mouvements des jambes, la qualité de vie, l'humeur et la faisabilité (recrutement, rétention et délivrance de la stimulation en milieu hospitalier).

Matériels et méthodes

Les patients

Quinze patients atteints de SJSR ont été inclus dans cette étude pilote entre juin 2020 et mai 2021, dans un centre de soins tertiaires du sommeil. L'étude a été approuvée par notre comité d'éthique local, numéro international review board (IRB) : IORG0009855, et menée conformément aux bonnes directives de pratique clinique et à la Déclaration d'Helsinki. Tous les participants ont fourni un consentement éclairé écrit. L'étude fait partie du projet SMART-VNS^(TM) : un programme multidisciplinaire structuré pour la recherche avancée sur la thérapie par stimulation du nerf vague. Les critères d'inclusion étaient le SJSR sévère selon les critères diagnostiques internationaux avec un IRLS > 20 malgré une pharmacothérapie optimale, absence de syndrome d'augmentation tel que défini par les critères internationaux reconnus et un taux de ferritine > 50 µg/L. La pharmacothérapie optimale a été définie pour chaque patient comme le traitement par des agonistes de la dopamine, des ligands alpha 2 delta et des analgésiques opiacés (en monothérapie ou en association) qui a le mieux réussi à réduire les symptômes au cours de l'année écoulée. Les patients prenant des doses d'agonistes

dopaminergiques supérieures aux doses recommandées étaient temporairement exclus jusqu'à réduction des doses, en raison du risque élevé de syndrome d'augmentation (pramipexole > 0,36 mg, Ropinirole > 2 mg, Rotigotine > 2 mg). Les critères d'exclusion étaient la grossesse et l'allaitement, les troubles psychiatriques connus, le traitement par une molécule connue pour exacerber le SJSR, et l'absence d'assurance maladie.

Tous les patients ont été revus par un médecin du sommeil senior avant inclusion. Il a été demandé aux patients de ne pas changer de médicament pendant l'étude. L'étude a été approuvée par notre comité d'éthique local, numéro IRB : IORG0009855, et menée conformément aux directives de bonnes pratiques cliniques et à la Déclaration d'Helsinki. Tous les participants ont fourni un consentement éclairé écrit.

Conception et procédures de l'étude

Il s'agissait d'une étude pilote en ouvert comprenant huit séances d'une heure de tVNS sur huit semaines. Après consentement éclairé et inclusion, chaque session consistait à remplir des questionnaires suivis d'un protocole tVNS d'une heure. De plus, au cours des semaines 1 et 2 et des semaines 7 et 8, les participants portaient deux actigraphes (AWD4, CamNtech, Cambridge, Royaume-Uni), un sur le poignet non dominant et un sur la cheville (Fig. 1).

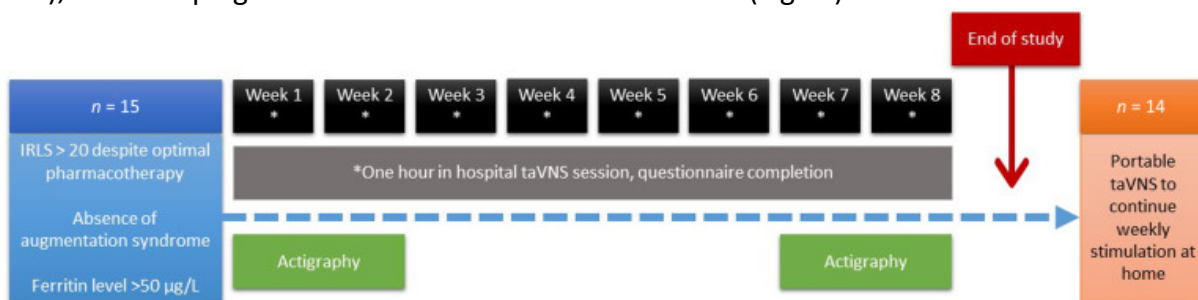


Figure 1 Organigramme du protocole d'étude.

Interventions

La tVNS a été réalisée à l'aide d'un protocole standardisé et est décrite conformément aux directives internationales pour les études VNS.

L'intervention consistait en des séances hebdomadaires d'une heure de tVNS dans la conque cymba gauche, pendant huit semaines. Nous avons choisi un protocole de stimulation hebdomadaire d'une heure pour maximiser la participation à l'étude.

La stimulation transcutanée non invasive de la branche auriculaire du nerf vague à l'aide d'un TENS eco Plus (Schwa-medico, Ehringshausen, Allemagne) a été réalisée à l'aide d'une stimulation unidirectionnelle afférente à tension constante dans la cymba conchae antérieure gauche. Les paramètres de stimulation utilisés étaient une fréquence de 2 Hz, une largeur d'impulsion d'onde carrée symétrique de 200 millisecondes et une plage d'intensité entre 2 mA et 7 mA, selon la sensibilité du patient. Le courant a été titré à partir d'une intensité de 2 mA lors de la première session, pour obtenir une stimulation efficace sans stimulation provoquant de la douleur ou de l'inconfort. L'électrode utilisée a été conçue individuellement pour maximiser le contact cutané, en utilisant une composition d'anode et de cathode avec une électrode flexible en laiton imprimée en 3 dimensions (3D) utilisant des fibres de polyuréthane thermodynamiques. L'impression d'électrodes individualisée a été réalisée avec un inventeur 3D Flashforge (Flashforge, Jinhua, Chine). Chaque session de tVNS a duré une heure, avec une surveillance simultanée par électroencéphalogramme (EEG) pour observer l'artefact de stimulation pendant la session. À la fin de l'étude, tous les patients se sont vu proposer un tVNS portable pour leur permettre de poursuivre la stimulation hebdomadaire à domicile.

Tests et mesures des résultats

Le critère de jugement principal était le score à l'IRLS, qui évalue la sévérité des symptômes du SJSR sur une échelle de 0 à 40 au cours des sept derniers jours, un score > 20 étant considéré comme sévère. L'IRLS a été initialement validé en tant que questionnaire administré par un clinicien ; nous l'avons utilisé comme questionnaire auto-administré, qui s'est avéré fiable et valide par rapport à la version administrée par le clinicien.

Les critères de jugement secondaires étaient la qualité de vie mesurée à l'aide de l'échelle de qualité de vie du syndrome des jambes sans repos (RLSQOL), à l'aide d'une traduction française élaborée selon la technique standard de la traduction et de la contre-traduction. Le score récapitulatif RLSQOL est calculé sur la base des éléments 1 à 5, 7 à 10 et 13. Chaque échelle à cinq points est codée de sorte que 1 équivaut à la plus sévère et 5 à la moins sévère. Le score est ensuite transformé en un score de 0 à 100. Des scores plus élevés sur le score RLSQOL indiquent une meilleure qualité de vie. Le RLSQOL montre une bonne fiabilité test-retest et est sensible aux petits changements cliniques.

Les troubles de l'humeur ont été évalués à l'aide de la sous-échelle d'anxiété et de dépression hospitalière pour la dépression (HADD) et de la sous-échelle d'anxiété et de dépression hospitalière pour l'anxiété (HADA), traduites et validées en français.

Dans la population adulte, un score < 8 sur chaque sous-échelle est considéré comme indiquant l'absence d'anxiété ou de dépression.

La latence du sommeil, la durée du sommeil, la fragmentation du sommeil et les mouvements des jambes ont été mesurés par actigraphie à l'aide de deux actigraphes (AWD4 CamNtech, Cambridge, Royaume-Uni), un sur le poignet non dominant et un sur la cheville pendant la nuit. Les patients ont porté les actigraphes pendant deux semaines au début et deux semaines à la fin de l'étude. Les actigraphes n'étaient portés que la nuit; les patients devaient mettre les actigraphes au coucher. Les données ont été analysées pour la semaine 1 et la semaine 8. Des journaux de sommeil simultanés ont été remplis pour estimer les lumières éteintes et allumées pour chaque nuit. L'analyse a été effectuée à l'aide de l'outil d'analyse du sommeil validé (CamNtech) avec une correction nuit par nuit pour les lumières allumées et éteintes. L'actigraphie au poignet a été utilisée pour les paramètres du sommeil, avec une vérification visuelle de l'endormissement permettant le calcul de la latence et de la durée du sommeil. L'indice de fragmentation a été défini comme la somme du temps de mouvement (%) plus les épisodes immobiles d'une durée < 1 minute (%) présents pendant la période de sommeil définie par actigraphie, et est considéré comme une mesure de la fragmentation du sommeil. L'actigraphie portée à la cheville a été utilisée pour mesurer les mouvements des jambes; le temps de déplacement a été calculé comme le temps mobile exprimé en pourcentage du temps passé au lit.

Les effets indésirables ont été surveillés en évaluant la fréquence cardiaque, la pression artérielle et des questionnaires sur la survenue de douleurs, de maux de tête, de nausées, de vertiges, de troubles intestinaux ou d'autres symptômes inconfortables à chaque séance.

Analyses statistiques

Les données ont été rassemblées dans Excel (Microsoft, Redmond, WA) et analysées avec MATLAB (MathWorks, Natick, MA). Les données quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes \pm SD, les données qualitatives en pourcentage (%). Les patients étaient considérés comme répondeurs si leur score IRLS final était < 20 et répondeurs partiels si leur score IRLS diminuait de > 5. HADA.

Résultats

Caractéristiques des patients au départ

Quinze patients SJSR, (53 % d'hommes) âgés de 27 à 74 ans, moyenne $62,7 \pm 12,3$ ans, ont été inclus. Tous les patients avaient un SJSR sévère, avec un score IRLS moyen de $31,9 \pm 2,9$; les symptômes avaient un impact négatif sur leur qualité de vie (moyenne RLSQOL $49,3 \pm 18,1$), et des symptômes de

dépression (moyenne HADD 5,2 ± 4,5) et d'anxiété (moyenne HADA 8,9 ± 5,4) étaient présents (Tableau 1).

Tableau 1 Données de base des participants individuels et intensité de stimulation

Patient	Sexe	Âge (ans)	Âge aux premiers symptômes (y)	Traitement	Heure d'apparition des symptômes avec traitement	IRLS	RLSQOL	HADA	HADD	Intensité de stimulation moyenne (mA)
P1	M	73	35	Gabapentine, Tramadol, Codéine	20:00	36	25	11	dix	5
P2	M	47	37	Gabapentine	00:00	30	75	3	0	6
P3	M	72	55	Rotigotine	02:00	31	62,5	12	7	5
P4	M	65	55	Pramipexole	19:00	36	50	7	5	4
P5	F	73	58	Pramipexole Tramadol	16:00	30	47,5	8	2	3
P6	M	71	52	Prégabaline Pramipexole Tramadol	16:00	31	67,5	6	1	4
P7	F	69	50	Prégabaline	18:00	32	52,5	9	7	3
P8	M	62	51	Gabapentine	01:00	32	70	3	2	5
P9	M	67	60	Pramipexole Gabapentine Prégabaline	00:00	35	77,5	8	5	7
P10	F	62	48	Pramipexole, Tramadol	00:00	29	77,5	5	2	4
P11	F	62	50	Gabapentine	21:00	29	57,5	17	7	5
P12	F	27	22	Gabapentine Prégabaline	20:00	29	50	15	8	3
P13	M	69	40	Pramipexole, Codéine	13:00	33	35	5	6	4
P14	F	59	50	Pramipexole Gabapentine Prégabaline	19:00	33	40	15	11	4
P15	F	74	58	Pramipexole, Codéine	21:00	38	7.5	21	17	6

F, femme ; M, mâle.

Effet du tVNS sur la gravité du SJSR

La sévérité moyenne des symptômes du SJSR mesurée par l'IRLS a été significativement réduite de la session 1 à la session 8 (31,9 ± 2,9 vs 24,6 ± 5,9, respectivement) (Tableau 2).

Tableau 2 Résultats du traitement par tVNS : ligne de base par rapport à la fin de la session huit.

Mesures des résultats	Ligne de base	Après la 8ème session de tVNS	Valeur p *	
IRLS	31,9 ± 2,9	24,6 ± 5,9	0,0003	
RLSQOL	49,3 ± 18,1	80,0 ± 19,6	0,0005	
Anxiété HADA	8,9 ± 5,4	6,2 ± 5,0	0,001	
Dépression DDA	5,2 ± 4,5	4,0 ± 4,0	0,01	
Latence de sommeil (min)	44,4 ± 35,9	20,9 ± 14,6	0,067	
Poignet d'actigraphie	Temps de sommeil estimé (h)	8,4 ± 5,5	8,1 ± 5,7	0,61
	Indice de fragmentation	62,3 ± 35	56,6 ± 26,3	0,89
Actigraphie cheville	Temps de déplacement %	21,6 ± 19,2	21,7 ± 17,6	0,83
	Indice de fragmentation	63,2 ± 43	62,8 ± 36,3	0,83

* Test de rang signé de Wilcoxon pour échantillons appariés.

Le coefficient de corrélation pour l'IRLS au fil du temps était de $r^2 = 0,13$ (Données supplémentaires Fig. S5). Cependant, trois profils distincts ont été identifiés : 27% des participants (4/15) ont eu une réponse totale avec une diminution en dessous d'un score IRLS de 20, 40% (6/15) une réponse partielle avec une amélioration de l'IRLS > 5 mais un IRLS restant supérieur à 20, et 33 % (5/15) étaient des non-répondeurs. Nous avons constaté que les effets positifs sur le JSR n'étaient pas observés par les patients immédiatement mais plutôt vers la fin du protocole (Fig. 2).

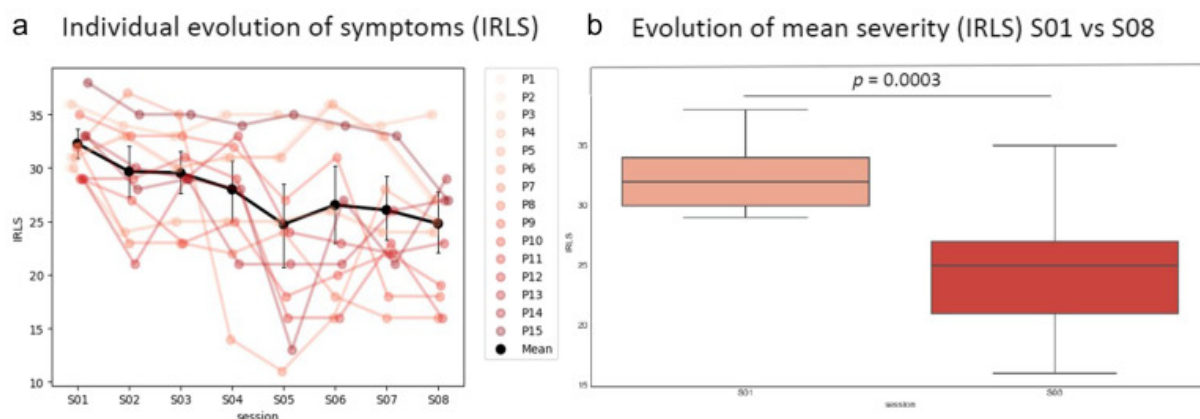


Figure 2 Évolution de la sévérité des symptômes mesurée par l'IRLS. Évolution individuelle des symptômes au cours des huit séances avec la moyenne indiquée en noir. b. Évolution moyenne des symptômes à l'inclusion (séance 1) et à la dernière séance (séance 8).

Quatorze des 15 patients ont choisi de poursuivre le tVNS à domicile.

Effet du tVNS sur la qualité de vie, l'anxiété et la dépression

Une augmentation significative du RLSQOL a été observée entre le départ et la session 8 (Tableau 2). Le score HADA moyen initial était de $8,9 \pm 5,4$, indiquant la présence d'anxiété, et 60 % des participants avaient un score ≥ 8 . Celui-ci a été significativement réduit à la session 8. Le score HADD moyen initial n'était pas dans la plage pathologique et encore une fois de manière significative, globalement amélioré à la séance 8 (Fig. 3).

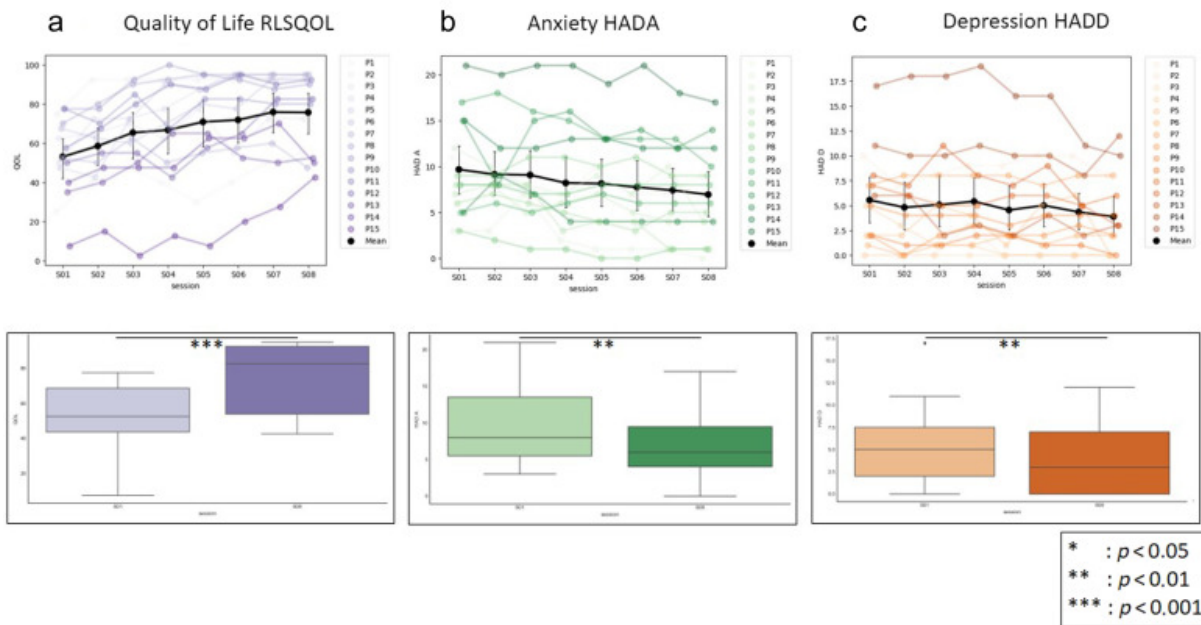


Figure 3 Évolution individuelle au cours des huit séances des mesures des résultats secondaires avec la moyenne indiquée en noir. un. Qualité de vie mesurée par le RLSQOL. b. Anxiété mesurée par le HADA. c. Dépression mesurée par le HADD.

Effet du tVNS sur le sommeil et les mouvements nocturnes des jambes

L'actigraphie du poignet a été utilisée pour mesurer la latence du sommeil, la durée du sommeil et la fragmentation du sommeil. La latence moyenne du sommeil de $44,4 \pm 35,9$ contre $20,9 \pm 14,6$ minutes $p = 0,067$ a montré une tendance non significative à l'amélioration, mais aucune différence significative n'a été trouvée dans la durée estimée du sommeil ou l'indice de fragmentation (tableau 2). L'actigraphie de la cheville a été utilisée pour mesurer les mouvements nocturnes des jambes. Aucune différence significative n'a été trouvée dans le pourcentage de temps de mouvement ou l'indice de fragmentation (Fig. 4).

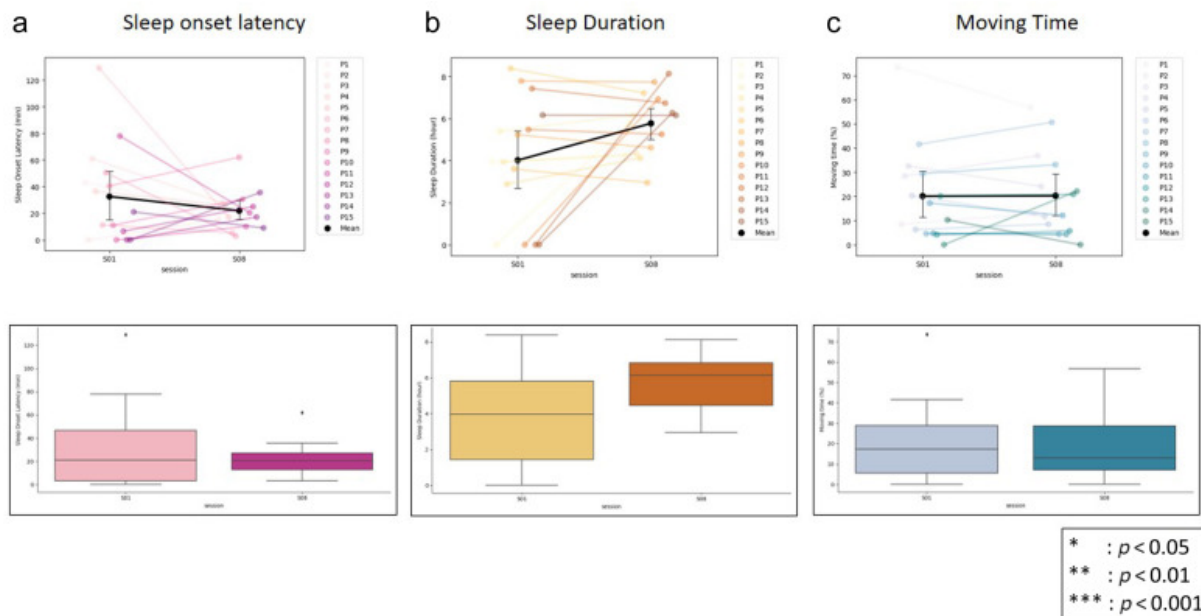


Figure 4 Évolution individuelle des résultats de l'actigraphie mesure la semaine 1 par rapport à la semaine 8 avec la moyenne indiquée en noir. un. Latence d'endormissement (minutes) mesurée par un actigraphe porté au poignet. b. Durée estimée du sommeil (heures) mesurée par un actigraphe porté au poignet. c. Pourcentage de temps de déplacement mesuré par actigraphe de cheville.

Effets secondaires du tVNS

tVNS était sûr et bien toléré. Aucun effet secondaire n'a été signalé après les séances. Aucune différence significative n'a été notée dans la fréquence cardiaque individuelle ou la pression artérielle, que ce soit au cours des séances individuelles ou au cours des huit séances.

Faisabilité du tVNS

Les informations sur le projet ont été rapidement diffusées au sein de la communauté des patients car le projet a été financé par un groupe de patients dédié au SJSR. Le recrutement des patients a été rapide, avec une longue liste d'attente de patients désireux de participer. La prestation de séances hebdomadaires d'une heure au sein du département de physiologie a assuré l'efficacité de la stimulation et a nécessité un technicien dédié au tVNS travaillant sur plusieurs projets de recherche simultanés. Les programmes ont été programmés pour permettre des sessions séquentielles de huit semaines en évitant les grandes périodes de vacances. Aucun patient inclus dans l'étude n'a abandonné et les données du questionnaire étaient complètes pour tous les patients, même si certains dossiers actigraphiques étaient incomplets en raison d'oublis de port de l'actigraphe ou de défaillance technique.

Discussion

Nos résultats indiquent que le tVNS réussit à soulager les symptômes du SJSR chez environ 66 % des participants (10/15) atteints de SJSR pharmaco résistant sévère. Les patients devaient poursuivre leur traitement de base pendant la période de traitement afin que les modifications des symptômes puissent être attribuées au tVNS. Nous avons également constaté une augmentation de la qualité de vie et une réduction des symptômes d'anxiété et de dépression. Cette amélioration concomitante de la qualité de vie et de l'humeur avec les symptômes du SJSR après tVNS reflète le fardeau du SJSR. De plus, nous avons constaté que la prestation de tVNS dans le cadre du service de physiologie était faisable en ce qui concerne le recrutement, la rétention, le traitement des données et l'intervention. tVNS était sûr et bien toléré.

À notre connaissance, cette étude est la première à se pencher sur l'utilisation du tVNS chez les patients souffrant de jambes sans repos, à l'exception d'une seule étude de cas rapportée par Merkl.

Nous n'avons inclus que les patients atteints de SJSR pharmaco résistant sévère. Les traitements médicaux actuels du SJSR comprennent la supplémentation en fer, les agonistes de la dopamine, les antiépileptiques à ligand alpha-2-delta ($\alpha 2\delta$) et les opioïdes mais ceux-ci ne sont pas toujours efficaces.

Les agonistes dopaminergiques sont probablement le traitement le plus efficace mais exposent les patients au risque de développer un syndrome d'augmentation, avec une incidence de 6 à 8 % sur six mois et de 9 % par an sur dix ans pour les patients traités par pramipexole.

Les patients présentant un syndrome d'augmentation ont été exclus de notre étude car chez ces patients, l'arrêt des agonistes dopaminergiques est la première ligne de traitement.

Un SJSR mal contrôlé cause de grandes souffrances aux patients chez qui des douleurs chroniques et des mouvements continus des jambes les privent de sommeil malgré un traitement maximal.

Le SJSR pharmaco résistant est relativement fréquent : dans une vaste étude, plus de 8,5 % des patients atteints de SJSR ont signalé une augmentation de la sévérité des symptômes malgré un traitement de plus de 5 points sur l'IRLS.

Chez de nombreux patients, malgré une évaluation minutieuse des causes secondaires de la pharmacorésistance, aucune cause n'est trouvée, et un contrôle inadéquat des symptômes malgré des changements fréquents de traitement est une source de souffrance.

Les causes sous-jacentes du SJSR restent floues.

Le SJSR a des manifestations sensorielles et motrices : les deux circuits sont modulés par des signaux descendants du raphé dorsal, du locus coeruleus et de la région A11 dans l'hypothalamus dorso-

postérieur. Le principal neurotransmetteur du noyau A11 est la dopamine, qui a à la fois des effets excitateurs et inhibiteurs en fonction de la concentration, de l'affinité des récepteurs et des actions des récepteurs. Les agonistes de la dopamine qui ciblent le sous-type inhibiteur D3 sont, au moins initialement, efficaces dans le traitement du SJSR, bien qu'un traitement à long terme entraîne une régulation positive des récepteurs D1 excitateurs dans la moelle épinière et le développement d'un syndrome d'augmentation.

La carence en fer joue un rôle dans la fonction dopaminergique, avec de faibles concentrations de fer dans la substantia nigra dans le SJSR, et des améliorations cliniques notées avec le traitement au fer. D'autres neurotransmetteurs jouent un rôle : l'adénosine forme des hétérodimères D1-A1 inhibiteurs dans les ganglions de la base et la moelle épinière ; la carence en fer conduit également à un état hypoadénosinergique, ce qui réduirait la présence d'hétérodimères inhibiteurs.

Enfin, l'efficacité des ligands $\alpha 2\delta$ tels que la gabapentine et la prégabaline implique un rôle pour le glutamate car leur action cible les neurones glutaminergiques dans des régions clés pour l'étiologie des symptômes du SJSR. Il a été suggéré que l'interaction entre les systèmes dopaminergique et glutaminergique à travers les effets de la dopamine sur les réponses évoquées par le récepteur de l'acide α amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique et le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) -les réponses évoquées par les récepteurs peuvent également expliquer l'efficacité des molécules qui affectent les récepteurs NMDA, notamment le tramadol et la méthadone.

Le mécanisme par lequel tVNS influence le SJSR n'est pas connu. Cependant, le tVNS est connu pour moduler la perception de la douleur et l'excitabilité corticale.

Le nerf vague comprend environ 80% de fibres sensorielles afférentes transportant des informations de la périphérie vers le cerveau.

Dans le système nerveux central, le nerf vague se projette principalement vers le noyau du tractus solitaire et libère des neurotransmetteurs excitateurs (glutamate et aspartate), des neurotransmetteurs inhibiteurs (acide γ - **amino** butyrique [GABA]), de l'acétylcholine, de la noradrénaline et d'autres neuropeptides pour la transduction du signal .

Les projections du tractus solitaire sur les noyaux du tronc cérébral (locus coeruleus et raphé magnus dorsal) modulent la libération de sérotonine et de noradrénaline dans l'ensemble du cerveau.

Il existe des preuves expérimentales du rôle du nerf vague dans la régulation d'un certain nombre de voies physiologiques distinctes et importantes, notamment le flux sanguin cérébral, la mélanocortine, l'inflammation, l'excitotoxicité glutamatergique, la noradrénaline et les processus neurotrophiques.

Par le biais de fibres efférentes et afférentes, le nerf vague régule de nombreux processus clés centraux et périphériques.

Il module les noyaux monoaminergiques du tronc cérébral, avec des effets sur les réseaux GABAergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques.

Sur la base de ces propriétés, le VNS est utilisé depuis des décennies pour traiter l'épilepsie, la dépression, la douleur chronique et les maladies inflammatoires.

À la lumière des dysfonctionnements avérés des réseaux dopaminergiques et sensorimoteurs dans la physiopathologie du SJSR, les effets thérapeutiques du VNS sur le SJSR pourraient s'expliquer au moins en partie par les propriétés anti convulsivantes, sérotoninergiques et dopaminergiques citées ci-dessus du nerf vague.

Des changements d'humeur ont été trouvés dans des études antérieures sur le tVNS ; en effet, VNS est utilisé pour traiter la dépression (Kong et al pour un examen) et il a été démontré qu'il réduit l'anxiété chez les patients recevant une VNS pour la douleur chronique.

Les améliorations de l'humeur pourraient être dues soit à un effet direct du tVNS, soit à une réduction des symptômes. Dans ce dernier cas, le changement ne serait trouvé que chez les répondants au tVNS. Notre étude n'a pas trouvé cela, mais nous notons que la taille de l'échantillon était petite. Les changements d'humeur peuvent moduler la nociception, et il est possible que les changements d'humeur sous-tendent les améliorations observées des symptômes du SJSR et du RLSQOL. Nous n'avons pas été en mesure de montrer une différence significative entre RLSQOL ou HADD/HADA chez

les répondus par rapport aux non-répondus ; il est possible que des changements d'humeur concomitants aient influencé les résultats.

Nous n'avons pas trouvé de changements dans l'actigraphie, bien qu'il y ait eu une tendance à une amélioration de la latence d'endormissement. L'actigraphie a tendance à surestimer la durée du sommeil en présence de longues périodes d'éveil après le début du sommeil, ce qui a souvent été rapporté par les patients atteints de SJSR.

Cependant, nous avons trouvé une latence moyenne d'endormissement anormalement longue de 44 minutes avant tVNS, qui s'est normalisée à une moyenne de 20,9 minutes après la dernière séance, bien que cette différence ne soit pas significative. La durée estimée du sommeil était dans les limites normales, mais l'indice de fragmentation avant et après tVNS est resté élevé, ce qui implique une fragmentation importante du sommeil.

Les patients atteints de SJSR sévère ressentent non seulement le besoin de bouger leurs jambes avant de s'endormir et pendant les périodes d'éveil nocturne, mais 80 % des patients ont également des mouvements périodiques des jambes (PLM).

Le financement de notre étude n'incluait pas la polysomnographie, qui permet une mesure précise du PLM. Une mesure composite objective possible des mouvements pendant l'éveil et des mouvements pendant le sommeil (PLM) pourrait être le pourcentage de temps de mouvement mesuré par actigraphie pendant la période au lit. Les changements chez un patient au fil du temps pourraient refléter un effet du traitement. Nous avons analysé le temps de déplacement entre les lumières éteintes et les lumières allumées, ce qui inclurait à la fois les périodes avec PLM et les périodes de mouvement des jambes dues au RLS pendant le sommeil. Bien que les symptômes du SJSR varient d'une nuit à l'autre, la variabilité d'une nuit à l'autre du PLM chez les patients atteints de SJSR sévère mesuré par polysomnographie s'est avérée faible.

Pour capturer la variabilité potentielle des symptômes du SJSR, nous avons effectué une actigraphie sur deux semaines (semaines 1 et 2, et semaines 7 et 8) et analysé les résultats des semaines 1 et 8. Nous n'avons pas indiqué de changements significatifs dans les mouvements des jambes mesurés par actigraphie placée à la cheville. Nous n'avons pas effectué de polysomnographie avant la tVNS et, par conséquent, nous ne savons pas si tous les patients avaient une PLM pendant le sommeil au départ. Notons enfin que l'actigraphie utilisant des actigraphes AWD4 placés sur la cheville n'est pas une mesure sensible des mouvements nocturnes.

Limites de l'étude

Notre étude est une petite étude pilote non randomisée conçue pour tester la faisabilité et l'effet de la tVNS dans une population de patients atteints de SJSR sévère. Les patients atteints de SJSR pharmaco-résistant sont affligés par leurs symptômes et symptomatiques malgré des changements réguliers de médication, même lorsque le syndrome d'augmentation a été exclu. Le sentiment qu'il n'y a plus de modalités de traitement disponibles est une source de stress, et l'inclusion dans notre étude a été un soulagement pour beaucoup, augmentant la possibilité d'un effet placebo sur les symptômes du SJSR, l'humeur et la qualité de vie. Sans une conception contrôlée randomisée, nous ne pouvons pas confirmer que les améliorations des symptômes étaient dues au tVNS. Il n'y a pas de biomarqueur pour le SJSR, mais nous avons mesuré l'évolution des symptômes sur un auto-questionnaire validé, l'IRLS, qui est la norme de référence pour les études de traitement du SJSR. Nous n'avons pas utilisé une actigraphie suffisamment sensible pour déterminer si les mouvements des jambes étaient affectés par le traitement. Nous n'avons pas été en mesure de montrer une différence dans les critères de jugement secondaires liés au profil de répondeur, ce qui peut être attribué à la petite taille des sous-groupes de répondus par rapport aux non-répondus. En réalisant des séances de stimulation en milieu hospitalier, nous avons pu contrôler la qualité de la stimulation, mais cela a limité la fréquence des séances.

Enfin, aucun consensus n'existe sur un biomarqueur d'efficacité du tVNS.

Dans cette étude, nous avons surveillé la présence de chaque stimulation pendant les séances en utilisant l'artefact de stimulation mesuré par enregistrement EEG. La mesure de l'efficacité de la tVNS par l'évaluation de la VRC, en particulier le rapport basse fréquence/haute fréquence (LF:HF), aurait pu être une option ; cependant, les études de tVNS de l'oreille gauche ont trouvé des résultats hétérogènes avec à la fois une diminution et augmentation du rapport LF:HF.

Nous mesurerons les paramètres HRV dans notre prochaine étude randomisée, qui aura un échantillon plus important.

Notre étude a révélé que la tVNS était réalisable dans le cadre d'un service de neurophysiologie. Les défis liés à la prestation de tVNS aux patients atteints de SJSR sont centrés sur le besoin de techniciens formés et d'équipements de stimulation et de surveillance appropriés. Nous n'avons pas trouvé que le recrutement ou la rétention constituaient un problème; en effet, notre étude a été si populaire que nous avons rapidement constitué une liste d'attente. Les patients ont trouvé la phase de titration du tVNS légèrement inconfortable car le courant a été progressivement augmenté, mais parmi les patients recrutés pour l'étude, tous ont terminé les huit séances et se sont vu proposer l'utilisation d'un stimulateur programmé individuellement pour une utilisation ambulatoire. Nous ne connaissons pas la fréquence ou le moment optimal des sessions tVNS pour le SJSR ; notre choix d'une séance par semaine en journée a été choisi pour optimiser l'adhésion du patient et le temps du technicien.

Les études futures viseront à réduire les séances à l'hôpital et à augmenter l'utilisation des séances ambulatoires, ce qui nous permettra d'augmenter la fréquence de stimulation pour réduire le temps de technicien par patient et d'augmenter la rentabilité.

Conclusion

Le SJSR est responsable de douleurs chroniques, d'une latence d'endormissement prolongée, d'une fragmentation du sommeil, de troubles anxiodépressifs et a un impact majeur sur la qualité de vie. Cette étude pilote de tVNS chez des patients atteints de SJSR pharmaco résistant sévère montre que des séances hebdomadaires de tVNS d'une heure pendant huit semaines améliorent les symptômes, l'humeur et la qualité de vie sans effets secondaires significatifs. D'autres essais contrôlés randomisés de tVNS dans le SJSR sont nécessaires pour confirmer un effet positif dans le SJSR.

Remerciements

Les auteurs remercient tous les patients pour leur participation à l'étude et tous les membres du département de physiologie pour leurs soutiens divers, en particulier Didier Lajoie, Mikaelle Bohic et Jennifer Bidot pour leur aide précieuse lors de la phase d'initiation du projet SMART-VNS(TM) .