

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

***A la recherche de biomarqueurs de la
réponse à la stimulation du nerf vague
dans le traitement de l'épilepsie***

Auteur : Louis Rigaud
Promoteur : Pr. R. El Tahry
Lecteurs : G. Liberati
Année académique 2025-2026
Master 60 en sciences biomédicales

Remerciements

Je voudrais avant tout remercier le Pr. Riëm EL TAHRY, la promotrice de mon mémoire, pour m'avoir accepté pour ce travail.

Un tout grand merci également à Marta DIAS, doctorante à l'Université Catholique de Louvain, pour son soutien et sa disponibilité. Ses retours furent d'une grande aide dans l'avancement de ce document.

Bien évidemment, je suis également reconnaissant envers le Pr. Charles DE SMET pour les séances d'accompagnement qu'il a organisées pour toute notre promotion en Master 60. Ses conseils et retours m'ont aiguillé tout le long de ces 4 mois de rédaction.

Table des matières

I.	Introduction	3
1.	L'épilepsie	4
1.1.	Mécanismes.....	5
1.2.	Épidémiologie.....	6
1.3.	Mortalité.....	6
1.4.	Diagnostic	6
1.5.	Traitements	7
2.	Le nerf vague	8
2.1.	L'épilepsie et la stimulation du nerf vague.....	8
II.	Objectifs du mémoire	11
III.	Méthode.....	11
IV.	Développement	12
1.	Mesures de la connectivité fonctionnelle	12
1.1.1.	Ma et al., A prediction model integrating synchronization biomarkers and clinical features to identify responders to VNS among pediatric patients with drug-resistant epilepsy (2022)	15
1.1.2.	Chen et al., Brain functional connectivity-based prediction of VNS efficacy in pediatric pharmacoresistant epilepsy (2023)	16
1.1.3.	Germany Morrison et al., Characterization of VNS dose-dependent effects on EEG power spectrum and synchronization (2024)	19
2.	Le locus coeruleus et la noradrénaline	21
2.1.1.	De Taeye et al., The P3 event-related potential is a biomarker for the efficacy of vagus nerve stimulation in patients with epilepsy (2014)	22
2.1.2.	Hodl et al. Neurophysiological investigations of drug resistant epilepsy patients treated with VNS to differentiate responders from non-responders (2020)	23
2.2.1.	Vespa et al., Characterization of vagus nerve stimulation-induced pupillary response in epileptic patients (2022)	27
2.2.2.	Torres et al., VNS-induced dose-dependent pupillary response in refractory epilepsy (2025)	29
V.	Discussion	32
VI.	Conclusion.....	35
VII.	Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
VIII.	Bibliographie	36

I. Introduction

1. L'épilepsie

L'épilepsie est une pathologie neurologique grave touchant environ 65 millions de personnes dans le monde [9], caractérisée par des crises épileptiques récurrentes et imprévisibles, causées par une activité cérébrale anormale. Ces crises peuvent être visibles, telles que des raideurs, des crispations, ou sous forme de symptômes ressentis seulement par le patient, tels qu'un sentiment de déjà vu ou des hallucinations. La cause de ces crises est un dysfonctionnement de l'activité cérébrale, qui augmente de façon anormale. Toute cette activité provoque une synchronisation excessive des signaux neuronaux, ce qui résulte en une crise [10].

Une crise peut être soit focale, soit généralisée. Une crise d'épilepsie dite focale, ou partielle, est causée par une activité anormale dans une région localisée du cerveau, ayant des manifestations motrices ou non-motrices avec ou sans altération de la conscience. D'un autre côté, une crise est dite généralisée lorsque cette activité est distribuée plus largement dans plusieurs réseaux neuronaux répartis dans les deux hémisphères du cerveau, se manifestant notamment sous forme d'absences ou de crises tonico-cloniques [9].

La Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (ILAE) a établi une classification des différents types de crise jusqu'ici recensés (Figure 1).

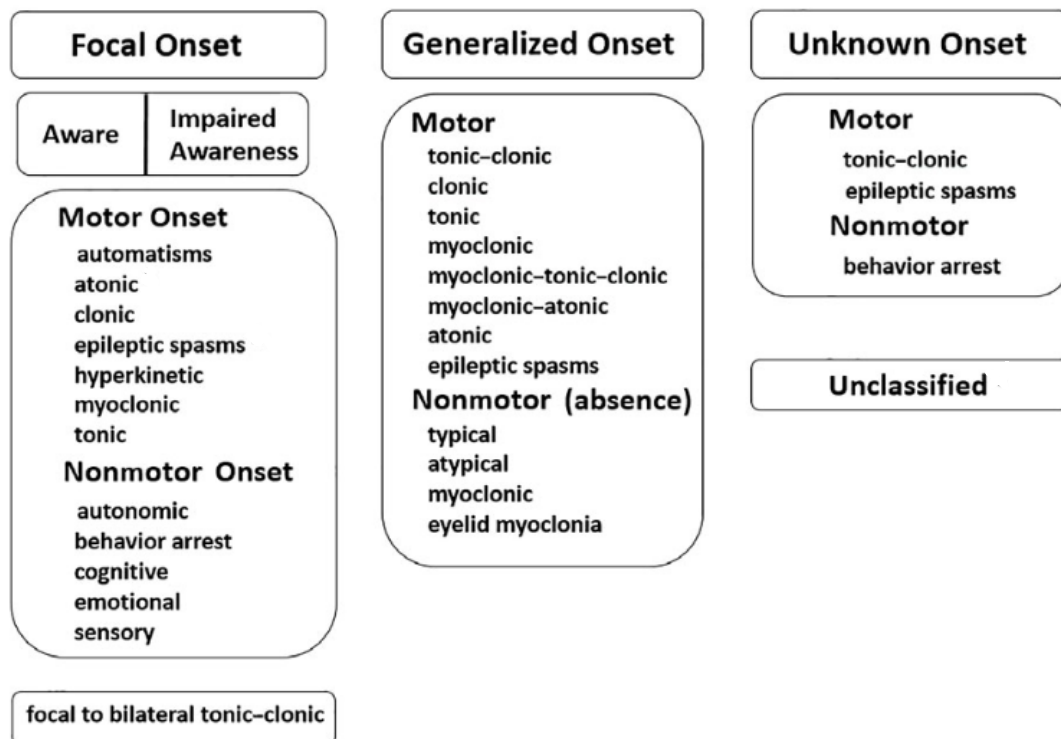


Figure 1: Classification des types de crise d'épilepsie par l'ILAE, 2017, repris de Fisher et al. [13].

1.1. Mécanismes

La physiopathologie de l'épilepsie repose sur deux processus : l'épileptogenèse et l'ictogenèse. L'épileptogenèse consiste en des changements moléculaires et cellulaires qui transforment une ou plusieurs régions du cerveau en régions épileptiques après un événement déclencheur tel qu'un choc ou une infection, on appelle alors cela une « insulte épileptogène », ou encore une mutation. C'est un processus multifactoriel qui est à l'origine de la transformation et de la réorganisation de réseaux neuronaux hyperexcitables capables de générer spontanément des crises d'épilepsie [9]. Cela peut durer quelques mois comme plusieurs années, et une fois la phase plateau atteinte, l'épileptogenèse est achevée et le patient est considéré épileptique [11].

L'ictogenèse est l'ensemble des changements menant à l'apparition et à l'arrêt des crises. On l'observe via les décharges ictales et interictales par électrophysiologie combinée à de l'imagerie fonctionnelle ou moléculaire et de l'optogénétique [9].

1.2. Épidémiologie

L'épilepsie touche environ 65 millions de personnes à travers le monde, avec une prévalence à 6,4 cas pour 1000 personnes et une incidence à 67,8 cas pour 100 000 personnes par an [9]. Ces deux données sont plus élevées dans les pays à faibles et moyens revenus, ce qui peut être en partie expliqué par un plus grand nombre d'accidents de la route, de blessures néonatales et de pathologies neuroinfectieuses dans ces régions du monde [9].

L'incidence de l'épilepsie a tendance à être au plus haut chez les nourrissons et jeunes enfants et chez les personnes âgées de 50 ans et plus. En revanche, sa prévalence est au plus bas chez les plus jeunes, et augmente à l'âge adulte avant de diminuer chez les plus âgés.

Il n'y a aucune différence d'incidence et de prévalence en fonction du sexe [9].

1.3. Mortalité

Les crises de convulsion peuvent s'avérer létales de façon directe (noyade, conduite, chute, brûlure, etc) et indirecte (pneumonie par aspiration, suicide, effets indésirables des médicaments tels que l'obésité ou des problèmes cardiovasculaires). Il existe aussi des cas de mort subite et inattendue dans l'épilepsie (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP), un phénomène encore peu compris qui se produit généralement durant le sommeil [9].

1.4. Diagnostic

De nombreux troubles physiologiques et psychiatriques peuvent être mal interprétés en raison de leur similarité avec les crises d'épilepsie. Parmi ceux-ci figurent notamment la narcolepsie, des mouvements périodiques de la jambe durant le sommeil, des crises de panique, des migraines ou encore de l'apnée du sommeil [9]. Il devient alors capital de poser un diagnostic différentiel afin de correctement soigner le patient et d'éviter de prescrire des traitements inappropriés.

Afin de s'assurer de la pathologie, un examen physique et neurologique est mené. L'examen physique consiste en la vérification de la présence de marques caractérisant les crises d'épilepsie, par exemple des traces de morsure latérale de la langue [9].

L'examen neurologique, quant à lui, consiste en de l'électro-encéphalographie (EEG) et de la neuroimagerie par IRM. L'EEG permet de catégoriser les crises et d'ainsi savoir si elles sont épileptiques ou non, tandis que l'IRM permet de détecter de potentielles lésions épileptogènes [9]. Il existe d'autres techniques d'imagerie, telles que la tomographie par émission de positons, qui peuvent être utilisées dans des contextes plus spécifiques, notamment dans le cadre d'un bilan pré-chirurgical [21].

1.5. Traitements

Le traitement de première ligne contre l'épilepsie repose sur la prise de médicaments antiépileptiques (*antiepileptic drugs*, AEDs). C'est un traitement dit symptomatique, car il n'a pour but que de contrôler la survenue des crises. Ces AEDs peuvent être ordonnés en monothérapie ou en polythérapie. L'inconvénient principal de ces médicaments est qu'ils provoquent une grande quantité d'effets indésirables, dont certains qui diminuent la qualité de vie de 30 à 40% des patients[9].

Malheureusement, l'administration d'AEDs ne suffira pas à traiter les crises chez à peu près un tiers des patients[9]. Ces cas sont des cas d'épilepsie réfractaire, ou *drug resistant epilepsy* (DRE), c'est-à-dire une épilepsie dont 2 ou plus AEDs tolérés, choisis et utilisés de façon appropriée, n'auront pas réussi à traiter les crises [9]. Pour traiter ces DRE, d'autres traitements peuvent être essayés : la chirurgie de résection et, le cas échéant, la neuromodulation.

Il est toujours bon de mentionner qu'il existe des cas d'épilepsie dûs à des maladies métaboliques comme la déficience en GLUT1. Ces cas sont eux traités par un régime riche en cétones afin de soigner la pathologie métabolique, ce qui va alors traiter les crises. Ce sont généralement des enfants qui sont traités ainsi en raison de la faible tolérance des adultes pour ce régime [9].

Tout d'abord, la chirurgie est proposée, étant l'option la plus fiable pour diminuer les crises. Néanmoins, l'accès à ce traitement dépend de la zone du cerveau concernée : si une lésion épileptogène a été localisée, ce qui est faisable par IRM, et que c'est une zone facilement opérable, la chirurgie est envisageable [9]. En effet, la possibilité de traiter l'épilepsie en retirant une certaine zone du cerveau dépendra de si cela peut être fait en toute sécurité, ce qui n'est possible que dans environ 50% des cas. De plus, les

complications peuvent comprendre un déficit de langage, des pertes de mémoire, des maux de tête ou encore des changements d'humeur [9].

Lorsque la chirurgie n'est pas envisageable, la neuromodulation apparaît comme une thérapie alternative prometteuse. Il existe à l'heure actuelle deux thérapies approuvées en Europe : la stimulation du nerf vague (VNS) et la stimulation du noyau antérieur du thalamus (ANT-DBS) [24]. La VNS permet de réduire la fréquence des crises de plus de 50% chez un patient sur deux [9]. De l'autre côté, l'ANT-DBS permet une réduction médiane de 70% des crises après 5 ans [12].

2. Le nerf vague

Le nerf vague est un nerf parasympathique qui régule le sommeil, la digestion et réduit le stress. Il est alimenté par 4 noyaux dans le tronc cérébral : 2 efférents et 2 afférents. Il part du bulbe rachidien et quitte la boîte crânienne par le foramen jugulaire. Il descend alors dans le cou, le long de la jugulaire et de la carotide, dans la gaine carotidienne, passe ensuite par le thorax et termine dans l'abdomen.

Les noyaux efférents sont le noyau moteur dorsal et le noyau ambigu, responsables de la déglutition et de la parole, et qui jouent un rôle parasympathique dans le contrôle du cœur, des poumons, de l'œsophage et des glandes gastro-intestinales. Les noyaux afférents sont quant à eux les ganglions vagues supérieur et inférieur, qui ont pour rôle de transmettre les signaux sensoriels. Ils constituent 80% des fibres nerveuses vagues [6].

2.1. L'épilepsie et la stimulation du nerf vague

La stimulation du nerf vague est un traitement de l'épilepsie réfractaire, mis au point en 1987 [16]. Elle consiste en l'implantation d'une électrode sur le nerf vague gauche, au niveau de la gaine carotidienne, située dans le cou, 8cm au-dessus de la clavicule, et d'y relier un générateur de pulsations qui est implanté en sous-cutané dans la partie supérieure du thorax [6]. Ce générateur est programmé afin d'envoyer des décharges régulières au nerf vague pour traiter les crises. Le nerf vague gauche est préféré à celui de droite car il comporte moins de fibres cardiaques efférentes, ce qui réduit le risque d'arythmie ou de bradycardie [6].

Les mécanismes impliqués dans l'inhibition des crises d'épilepsie par la VNS ne sont pas entièrement élucidés. Trois mécanismes sont envisagés : spécificité aux fibres (*fiber-specificity*), effets sur la voie neuronale et effets anti-inflammatoires [6].

- Spécificité aux fibres : Le nerf vague comporte des fibres A myélinisées, des fibres B légèrement myélinisées et des fibres C amyélinisées, les C comptant pour 80% de ces fibres. On soupçonnait jusqu'ici que la VNS n'activait que les fibres A et B [6], mais il a récemment été prouvé qu'elle était capable d'également activer les fibres C [22].
- Effets sur la voie neuronale : La VNS augmente l'activité de la noradrénaline, de la sérotonine et du GABA, ce qui stabilise la fonction cérébrale et le contrôle des crises.
- Effets anti-inflammatoires : La VNS active la voie cholinergique anti-inflammatoire, réduit la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, augmente la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires et améliore la défense des neurones médiée par les cellules microgliales et les macrophages.

Dans l'ensemble, le mécanisme principal serait que la VNS a un effet sur les noyaux cérébraux via des projections afférentes du nerf vague. Parmi ces noyaux, le noyau du tractus solitaire (NTS), qui est directement stimulé par le nerf vague, ce qui en fait un bon repère pour détecter des effets de la VNS. Le locus coeruleus (LC) et le noyau parabrachial (NP) reçoivent des projections du NTS, et sont donc également liés à la VNS. D'un autre côté, l'hypothalamus ainsi que les noyaux thalamique et amygdalien sont également innervés par le NTS [6] (Figure 2).

Comme dit précédemment, le cerveau est dit « hypersynchronisé » lors d'une crise chez les patients atteints d'épilepsie [10]. L'un des effets les plus avérés qui aient été découverts est le pouvoir de désynchronisation qu'exerce la VNS sur les signaux neuronaux [18, 19], ce qui implique qu'une réponse plus importante à la VNS est donc attendue chez les patients ayant une plus haute synchronisation neuronale [18].

En revanche, malgré son efficacité, la VNS reste un traitement cher et invasif qui n'est pas exempt d'effets indésirables. En effet, de nombreuses complications sont susceptibles de se produire, qu'elles soient dues à l'opération d'implantation comme un hématome

paratrachéal, une infection ou une blessure du nerf vague [15], ou dues au dispositif et à la stimulation du nerf, comme un étirement du nerf ou de l'apnée du sommeil [15].

C'est pour cela que la VNS transcutanée (tvNS) a été mise au point. Étant donné que le nerf vague atteint la peau dans le conduit auditif externe via, entre autres, sa branche auriculaire, la stimulation transcutanée a été envisagée pour permettre un traitement moins lourd et plus accessible [16].

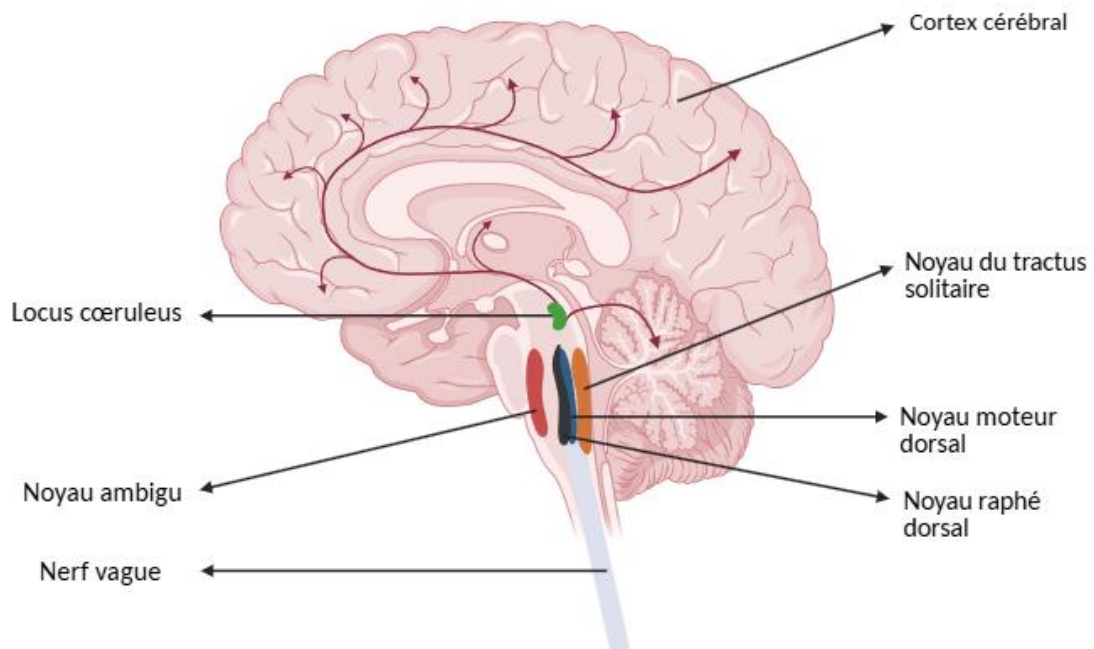


Figure 2 : Voies neuronales et régions cérébrales engagées lors de la VNS. Le nerf vague projette vers le NTS, qui à son tour va projeter vers le LC. Ce dernier est connecté au noyau raphé dorsal, d'où partent les projections sérotoninergiques et adrénergiques. Adapté d'après [6], créé dans <https://BioRender.com>

II. Objectifs du mémoire

Bien que la VNS soit une thérapie bien établie pour le contrôle de l'épilepsie, ses mécanismes physiologiques sous-jacents ne sont pas encore bien compris, et environ un tiers des patients implantés ne répondent pas à la thérapie [17]. N'étant pas exempte d'effets indésirables et de complications, savoir si l'apposition du dispositif sera bénéfique aux patients atteints de DRE permettrait d'éviter d'opérer des non-répondeurs. De fait, trouver des biomarqueurs physiologiques et électrophysiologiques permettrait d'optimiser la sélection et la stratification des patients, et de mieux programmer le dispositif pour chaque individu [5]. Ce mémoire a pour but de présenter les différentes études cherchant à identifier de tels biomarqueurs.

III. Méthode

La recherche bibliographique a été réalisée en collectant des articles scientifiques sur PubMed et Sciencedirect, des bases de données accessibles en ligne. Parmi tous les biomarqueurs existants, les enregistrements EEG et la pupillométrie sont ceux sur lesquels nous nous concentrerons, car ces méthodes sont peu chères, très accessibles et elles sont également plus appréciées des patients. Nous ne parlerons donc que de biomarqueurs tirés d'enregistrements électroencéphalographiques, ainsi que sur certains issus de l'étude de l'activité du LC lors de la VNS, qui est reflétée par divers mécanismes dont nous parlerons plus loin.

Les articles récoltés ont été sélectionnés en cherchant les associations de mots-clés qui suivent : VNS, *predictive biomarkers*, EEG, *functional connectivity*, *synchronization*, *locus coeruleus*, *pupillometry*, ou encore en consultant directement les références bibliographiques des articles trouvés. Les articles retenus sont ceux qui décrivaient des études sur l'humain.

Au total, 7 articles ont été retenus, dont 3 concernant les données EEG et 4 concernant les relations entre le LC et la VNS. Nous commencerons par les études abordant la connectivité fonctionnelle, et ensuite nous passerons aux études sur la relation LC-VNS.

IV. Développement

1. Mesures de la connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle est définie comme la dépendance statistique entre deux signaux d'activation neuronale mesurée dans des régions cérébrales différentes. Deux mesures de cette connectivité font partie des potentiels biomarqueurs de réponse à la VNS répertoriés dans la littérature : la phase-locking value (PLV) et le phase lag index (PLI). En effet, ces mesures permettent d'évaluer l'activité neurophysiologique entre plusieurs régions cérébrales, ainsi que la synchronisation des signaux neuronaux. Elles sont obtenues à partir d'enregistrements électroencéphalographiques (EEG) et magnétoencéphalographiques (MEG), qui sont deux méthodes non invasives de cartographie électrophysiologique [2]. Dans ce mémoire, nous nous intéresserons à l'EEG, qui est beaucoup plus répandue.

La PLV sert à mesurer si deux signaux oscillent de façon synchronisée en observant l'écart de phase entre les deux signaux : si cet écart est stable, les signaux sont dits « synchronisés » et la PLV sera proche de 1, tandis que si l'écart de phase varie, les signaux ne sont pas synchronisés et la PLV se rapproche de 0 [2]. Cela permet ainsi de trouver une relation entre des signaux situés dans des régions cérébrales différentes. Le problème de cette mesure, c'est qu'elle est sensible à ce qu'on appelle la conduction de volume : les signaux électriques émis par les neurones se propagent dans le cerveau, le liquide céphalo-rachidien et le crâne. Cette propagation peut causer la détection d'un seul signal par plusieurs électrodes. Deux électrodes captant un même signal vont afficher deux signaux très similaires, dont la différence de phase sera stable et proche de 0, et donc la PLV va s'approcher de 1. Cela suggérerait une forte synchronisation entre ces deux signaux, or ils ne viennent que d'une seule source. La PLV est alors faussée et va suggérer une interaction entre deux régions du cerveau.

Pour pallier ce problème, Stam et al. (2007) [7] ont proposé une mesure alternative : le PLI. C'est une mesure de l'asymétrie de la distribution des différences de phase entre deux signaux indépendamment de l'amplitude. En effet, le PLI ne prend pas en compte la

valeur du décalage de phase, mais de son signe. Un décalage positif veut dire que la phase 1 est en avance sur la phase 2, et un décalage négatif veut dire que la première phase sera en retard sur la seconde. Lorsqu'un signal est constamment en avance sur l'autre, il y a ce qu'on appelle alors une asymétrie positive, et négative dans le cas d'un retard. Cette asymétrie témoigne du lien entre les deux signaux, car elle montre qu'un signal est en permanence en avance ou en retard sur un autre.

En revanche, le PLI est sensible à la conduction de volume, c'est-à-dire qu'une électrode va détecter un signal déjà enregistré par une autre électrode, ce qui va donner deux signaux identiques avec un très léger décalage et ainsi fausser la mesure. C'est pour cela qu'une mesure alternative a été trouvée : le *weighted* PLI (wPLI), une version améliorée du PLI qui permet d'éliminer les signaux dont le décalage est estimé trop faible, et d'ainsi ne garder que les décalages forts, jugés plus fiables.

Ainsi, ces deux mesures pourraient nous informer quant à la réponse des patients atteints d'épilepsie réfractaire à la VNS, étant donné qu'elles fournissent des informations sur la synchronisation cérébrale, et cette dernière est attendue à être diminuée chez les patients répondant au traitement [10]. Nous avons donc enquêté pour savoir si elles pouvaient être considérées comme des biomarqueurs fiables pour ce traitement.

1.1. L'EEG

L'EEG, ou électroencéphalographie, est une méthode d'enregistrement de l'activité cérébrale très intéressante lorsque l'on traite un patient par VNS car elle est directement affectée par celle-ci [14]. Effectivement, l'EEG permet de mesurer la connectivité cérébrale, grâce à laquelle nous pouvons observer la synchronisation neuronale au sein du cerveau, et cette dernière est diminuée par la VNS [10], ce qui en fait une piste de choix pour étudier le mécanisme d'action de ce traitement.

Le principe de l'électroencéphalogramme consiste en la pose d'électrodes sur le cuir chevelu du patient, qui permettent de capter et d'enregistrer les signaux électriques envoyés par les neurones. Grâce à cette technique, de nombreuses données, dont la PLV et le PLI, peuvent être déterminées. Les électrodes sont positionnées en fonction de repères standardisés sur le crâne et sont nommées par des lettres indiquant le lobe cérébral qui se situe dessous (F pour frontal, T pour temporal, P pour pariétal, O pour occipital et C pour la région centrale). Ces repères sont le nasion, situé dans la

dépression entre les deux yeux, juste à la base de l'arête du nez, l'inion, situé au sommet de la protubérance de l'occiput, et les points pré-auriculaires, un juste devant chaque oreille.

Il existe plusieurs systèmes de pose des électrodes, mais le plus utilisé en clinique est le système 10-20, 10 et 20 représentant le pourcentage des distances mesurées sur le crâne entre les différents repères (Figure 3).

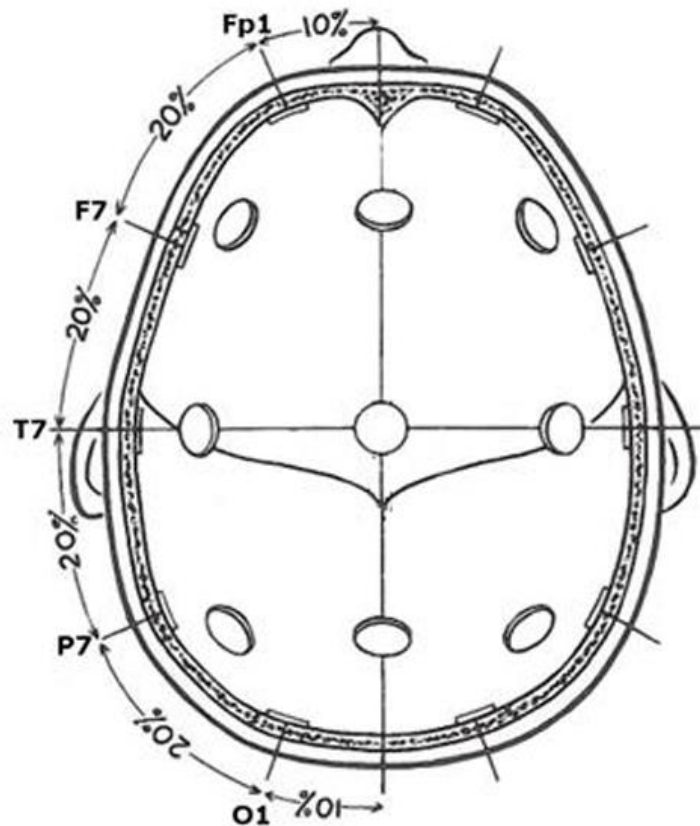


Figure 3 : Placement des électrodes dans le système 10-20. Repris de Seeck et al. [25].

Lors de l'analyse des signaux, ceux-ci sont classés par bandes en fonction de leur fréquence, reflétant divers états de conscience et cognitifs. Ces bandes sont gamma (γ , >30 Hz), bêta (β , 13-30 Hz), alpha (α , 8-13 Hz), thêta (θ , 4-8 Hz) et delta (δ , 1-4 Hz), et représentent différents états du cerveau, allant du sommeil profond (delta) à la tâche cognitive complexe (gamma).

1.1.1. Ma et al., A prediction model integrating synchronization biomarkers and clinical features to identify responders to VNS among pediatric patients with drug-resistant epilepsy (2022)

a) Méthode

La première expérience avait pour méthode de récupérer les données de 88 enfants chez lesquels le dispositif de VNS a été implanté et de les suivre durant au moins un an. Au préalable, les données cliniques classiques telles que l'IMC, l'âge lors de l'implantation du dispositif de VNS, la fréquence des crises, ou encore la durée de l'épilepsie avant l'implantation, ainsi que les enregistrements EEG ont été récoltés. Ces enregistrements EEG ont permis d'obtenir les mesures de PLI, PLV et wPLI. Avec toutes ces données, le but était la construction d'un algorithme de machine learning, la Support Vector Machine (SVM), leur permettant d'établir un modèle prédictif d'une réponse à la VNS.

Après avoir comparé les données cliniques de base entre les deux groupes, il a été établi que celles-ci n'étaient pas suffisantes pour prédire une réponse des patients. Ils ont alors analysé les données cliniques de synchronisation cérébrale à l'éveil obtenues par EEG, dont la PLV et le PLI.

b) Résultats

Parmi les 88 patients, 48 ont été classifiés comme répondeurs et 40 comme non-répondeurs.

L'analyse des données de synchronisation cérébrale a montré qu'il existait des différences significatives entre les répondeurs et les non-répondeurs. Les chercheurs ont pu observer que le PLI et le wPLI étaient plus élevés dans les bandes β chez les répondeurs [18], mais cela n'a pas pu être défini comme significatif en raison de la petite taille d'échantillon.

Par la suite, ces données ont été intégrées à la SVM afin de pouvoir prédire et distinguer les répondeurs des non-répondeurs. Pour ce faire, les 88 patients ont été répartis aléatoirement en deux cohortes : une de 70 patients, la cohorte de découverte, comprenant 37 R et 33 NR, et une de 18 patients, la cohorte de validation, comprenant 11 R et 6 NR. Tout d'abord, une SVM avec seulement les données cliniques classiques a été générée pour essayer de prédire la réponse à la VNS. Ensuite, dans une deuxième

SVM, seulement les données de synchronisation ont été prises en compte. Et finalement, une association des deux types de données a été réalisée dans une troisième SVM. Les résultats furent sans équivoque : la troisième SVM donne les meilleurs résultats de prédiction, avec une exactitude de 75,7% et une précision de 80,8% dans la cohorte de découverte, et une exactitude de 61,4% dans la cohorte de validation [18].

c) Discussion

Les résultats montrent que cette approche combinant données cliniques et données de synchronisation est plus performante que l'utilisation séparée de chaque type de données.

Un point qui a été appuyé concerne le rôle de la synchronisation de l'activité cérébrale [18]. Les chercheurs ont observé que les patients qui répondent à la VNS présentent, avant l'implantation, un niveau plus élevé de synchronisation cérébrale, en particulier dans les fréquences bêta élevées. Cette observation est cohérente avec le mécanisme supposé de la VNS, qui agirait en diminuant cette synchronisation. Ainsi, les patients ayant une activité cérébrale initialement plus synchronisée auraient une plus grande marge de modification sous stimulation, ce qui pourrait expliquer leur meilleure réponse au traitement.

1.1.2. Chen et al., Brain functional connectivity-based prediction of VNS efficacy in pediatric pharmaco-resistant epilepsy (2023)

a) Méthode

Ici, c'est la connectivité fonctionnelle de manière générale qui a été étudiée. Les données ont été récoltées chez 23 enfants atteints de DRE chez qui le dispositif de VNS a été implanté, qui ont au minimum 6 crises par mois, et dont au moins un enregistrement durant une crise a été fait. Les patients ont été répartis en deux groupes : ceux qui répondent au traitement (réduction de la fréquence des crises $\geq 50\%$) et ceux qui ne répondent pas ($< 50\%$). Ces patients ont ensuite été distribués aléatoirement entre deux cohortes : la cohorte de découverte, utilisée pour entraîner le modèle, et la cohorte de validation, pour le tester [4].

Les données utilisées proviennent d'enregistrements EEG réalisés avant l'implantation du dispositif de VNS. Pour chaque patient, des segments EEG ictaux, c'est-à-dire des enregistrements EEG lors de crises, ont été extraits [4].

À partir de ces signaux, les chercheurs ont construit un réseau de connectivité cérébrale en calculant les corrélations partielles entre les différentes électrodes.

Ensuite, une méthode statistique (*Network-based statistics*, NBS) a été utilisée pour sélectionner les connexions les plus pertinentes, c'est-à-dire celles qui diffèrent significativement entre les patients répondeurs et non-répondeurs.

Un modèle SVM a alors été construit à partir de ces connexions pour prédire la réponse au traitement.

Enfin, ce modèle a été testé sur un groupe indépendant de patients afin d'évaluer son efficacité. Les résultats prédits ont été comparés aux résultats réels pour mesurer la performance du modèle.

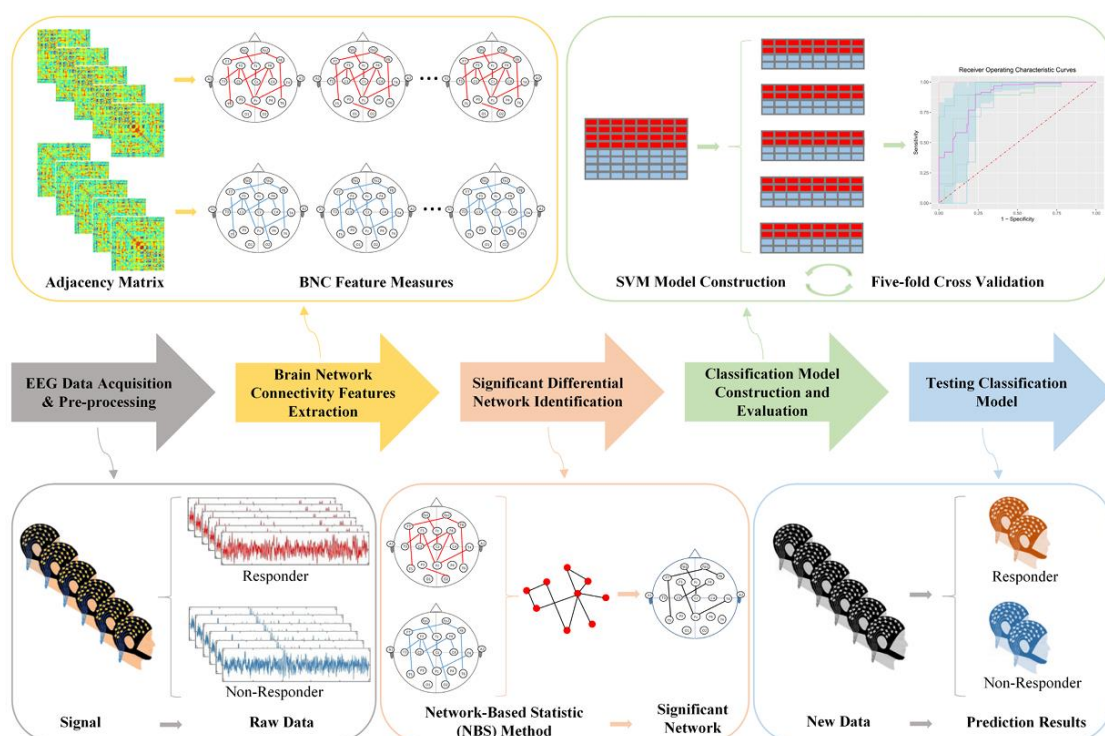


Figure 4 : Illustration récapitulative de la méthodologie de l'étude [4].

b) Résultats

Tout d'abord, sur les 23 enfants étudiés, 15 ont bien répondu à la VNS, tandis que 8 n'ont pas montré d'amélioration significative. Les analyses ont montré qu'il n'existe pas de différence significative entre ces deux groupes concernant des facteurs comme l'âge, le sexe, la durée de l'épilepsie ou encore le type de crises. En revanche, les différences apparaissent logiquement au niveau des résultats du traitement, avec une forte réduction des crises chez les répondeurs [4].

Ensuite, les chercheurs ont analysé les différents segments d'EEG enregistrés dans le but d'identifier des différences entre les deux groupes. Une fois les données EEG incorporées à la méthode NBS, ils ont trouvé plusieurs dizaines de connexions distinctes selon les seuils utilisés, et ces résultats étaient cohérents entre eux car chaque seuil de signification a donné un réseau cérébral similaire aux autres, ce qui suggère que les connexions se superposant entre les différents réseaux sont associées à une réponse à la VNS. Les différences les plus importantes se situent principalement dans certaines régions du cerveau, notamment dans les lobes pariétaux et occipitaux. En particulier, des zones comme le gyrus post-central apparaissent comme des régions clés, appelées « *hubs* », fortement impliquées dans la réponse au traitement [4].

Enfin, les auteurs ont évalué la capacité de leur SVM à prédire la réponse à la VNS. Le modèle montre de très bonnes performances. En effet, cet algorithme a pu correctement classer chaque patient comme répondeur ou non-répondeur en se basant sur leurs segments EEG [4]. Cela signifie que le modèle est capable de distinguer efficacement les patients qui répondront au traitement de ceux qui n'en bénéficieront pas.

c) Discussion

Cette étude a démontré qu'il y avait une différence significative entre les segments EEG des répondeurs et ceux des non-répondeurs [4].

Les auteurs ont montré que cette connectivité fonctionnelle joue un rôle important dans la réponse à la VNS. En utilisant des données EEG enregistrées pendant les crises, ils confirment qu'il existe des différences significatives entre les patients répondeurs et non-répondeurs, ce qui rejoint les conclusions d'études précédentes utilisant d'autres techniques comme l'IRM ou la MEG.

Plus précisément, certaines régions du cerveau apparaissent comme centrales dans cette réponse, notamment le gyrus post-central situé dans le lobe pariétal. Ces zones, identifiées comme des “*hubs*” du réseau cérébral, pourraient être impliquées dans les mécanismes par lesquels la VNS agit sur l’activité cérébrale et réduit les crises.

1.1.3. Germany Morrison et al., Characterization of VNS dose-dependent effects on EEG power spectrum and synchronization (2024)

Cette étude avait pour objectif de démontrer ou non s’il y avait une relation dose-effet de la VNS au niveau du spectre EEG de patients atteints de DRE, et de pouvoir en sortir un biomarqueur permettant d’adapter correctement le traitement à chaque patient.

a) Méthode

Une cohorte de 28 patients a été formée, et chacun a été classifié entre répondeur, répondeur partiel et non-répondeur en fonction de sa réponse aux différentes intensités de VNS, enregistrée par EEG.

Les enregistrements EEG ont ensuite été décomposés entre les différentes bandes de fréquence, et une carte topographique du cerveau a été générée pour chaque bande et comparée entre les répondeurs et les non-répondeurs.

Avec cela, la désynchronisation en fonction de la dose a été également enregistrée à travers un ratio de désynchronisation, wPLI OFF/ON, pour chaque niveau d’intensité et chaque bande de fréquence des différents segments d’EEG.

Enfin, l’intensité programmée cliniquement a été comparée avec l’intensité à laquelle une désynchronisation maximale a été obtenue.

b) Résultats

Parmi les 28 patients, on a retrouvé 13 répondeurs (réduction de >50% de la fréquence des crises), 4 répondeurs partiels (entre 30 et 50%) et 11 non-répondeurs (<30%). Les

répondeurs partiels ont été groupés avec les répondeurs en raison de leurs résultats cliniques communs.

La cartographie des bandes a montré des différences significatives dans les bandes delta de basse fréquence lors des stimulations de basses intensités, ainsi que dans la bande alpha à une stimulation de 1,25 mA, et dans la bande bêta à toutes les intensités. En plus, une plus grande proportion du pouvoir spectral de la bande bêta a été observée chez les répondeurs, comparé aux non-répondeurs.

Le ratio wPLI OFF/ON a permis de montrer une désynchronisation chez les répondeurs et répondeurs partiels lors d'une stimulation d'intensité clinique, ainsi qu'à d'autres intensités plus basses avec une désynchronisation encore plus importante par moments.

Ces données suggèrent l'existence d'une intensité idéale, propre à chaque patient, produisant un effet thérapeutique maximal.

c) Discussion

Avec cette notion d'intensité optimale de VNS, nous pouvons penser que les répondeurs bénéficient en réalité d'un traitement avec la bonne intensité de stimulation, et que les non-répondeurs sont traités avec une intensité trop éloignée de leur intensité thérapeutique.

À travers cette étude, c'est l'idée d'un processus de titration personnalisée, basant l'intensité de la VNS sur des mesures EEG objectives, qui est mise en avant. Le but était de trouver un biomarqueur indicateur de la réponse au traitement, ce qui faciliterait grandement le paramétrage du dispositif chez les patients implantés.

1.2. Conclusion

Pour conclure, l'étude de la connectivité fonctionnelle et de ses composants semble être une bonne piste pour trouver des biomarqueurs prédictifs de la VNS. Il est également intéressant de noter que la combinaison des données cliniques et des données de synchronisation permet une meilleure prédictivité. Maintenant, il s'agit d'expérimenter ces découvertes sur de plus larges cohortes afin d'obtenir des résultats plus concluants. À cela s'ajoute la découverte d'une relation dose-effet maximal grâce aux données de

synchronisation, ce qui pourrait un jour nous permettre de trouver un biomarqueur à partir duquel nous pourrions maximiser la réponse à la VNS.

2. Le locus coeruleus et la noradrénaline

Comme expliqué précédemment, le NTS reçoit les fibres afférentes du nerf vague. Le NTS est un relai pour la transmission de l'information sensorielle vers d'autres régions du cerveau qui jouent un rôle dans la régulation des crises [6, 28]. Le LC, qui reçoit ces informations du NTS, relargue de la noradrénaline quand stimulé. Il a été démontré que la noradrénaline avait des effets inhibiteurs sur l'excitabilité corticale [6]. En effet, ce neurotransmetteur empêche l'apparition des crises [23] et induit des modifications plastiques à court et à long terme susceptibles de restaurer le fonctionnement normal des circuits cérébraux [3].

Tout ceci nous laisse supposer que cette interaction entre la VNS et le LC est capitale dans la réponse à la VNS.

2.1. Mesure de la P300

La P300 est étudiée comme un biomarqueur de l'activité de la voie LC-NA [8]. La P300, ou P3, est un potentiel évoqué lié à un événement (*event-related brain potential*, ERP). C'est une onde cérébrale (300-900 ms) apparaissant en réponse à un stimulus spécifique. Cette onde est supposée être le reflet de l'activité neuromodulatrice du système LC-NA [20]. Elle peut être divisée en 2 composantes : P3a et P3b.

La P3 est mesurable grâce à ce qu'on appelle l'« *auditory oddball paradigm* ». C'est une méthode de stimulation sensorielle dans laquelle des stimuli dits « cibles », ici des sons, sont mélangés à des stimuli standards, et qui a pour but d'observer la réaction du cerveau aux stimuli cibles et de l'enregistrer par EEG. Lorsque le patient réagit aux stimuli, la P3 apparaît. Pour distinguer ses composantes l'une de l'autre, on regarde à quels stimuli elles sont rattachées. Si le potentiel est en réponse aux stimuli cibles, c'est la P3b, qui reflète alors l'activité LC-NA, et si c'est en réponse aux stimuli dits « distracteurs », c'est la P3a, qui reflète l'activité dopaminergique [17].

2.1.1. De Taeye et al., The P3 event-related potential is a biomarker for the efficacy of vagus nerve stimulation in patients with epilepsy (2014)

Dans cette étude, le but était d'observer l'effet de la VNS sur la signalisation par la NA chez les patients épileptiques en étudiant les enregistrements de P3 obtenus grâce à un *auditory oddball paradigm*.

a) Méthode

Une cohorte de 20 patients a été formée, que les chercheurs ont divisée en deux groupes : 10 répondeurs (>50% de réduction de la fréquence des crises par la VNS) et 10 non-répondeurs (<50%).

Chaque patient a dû passer le test d'*auditory oddball* dans 2 conditions : VNS ON et VNS OFF. Le test consistait en appuyer sur un bouton quand le signal cible était perçu. Pendant ce temps, l'activité cérébrale, en particulier la P3, était enregistrée par EEG.

b) Résultats

Il a été observé que les patients avaient un meilleur temps de réaction et distinguaient mieux les stimuli cibles lorsque la VNS était ON que lorsqu'elle était OFF, et ce chez les répondeurs comme chez les non-répondeurs.

Quant à la P3, les chercheurs ont noté une nette augmentation de son amplitude (32,6%) chez les répondeurs par rapport à chez les non-répondeurs (0,5%) lorsque l'on passait de la condition OFF à la condition ON (Figure 7). En bref, la P3 est augmentée chez les répondeurs lorsque la VNS est activée.

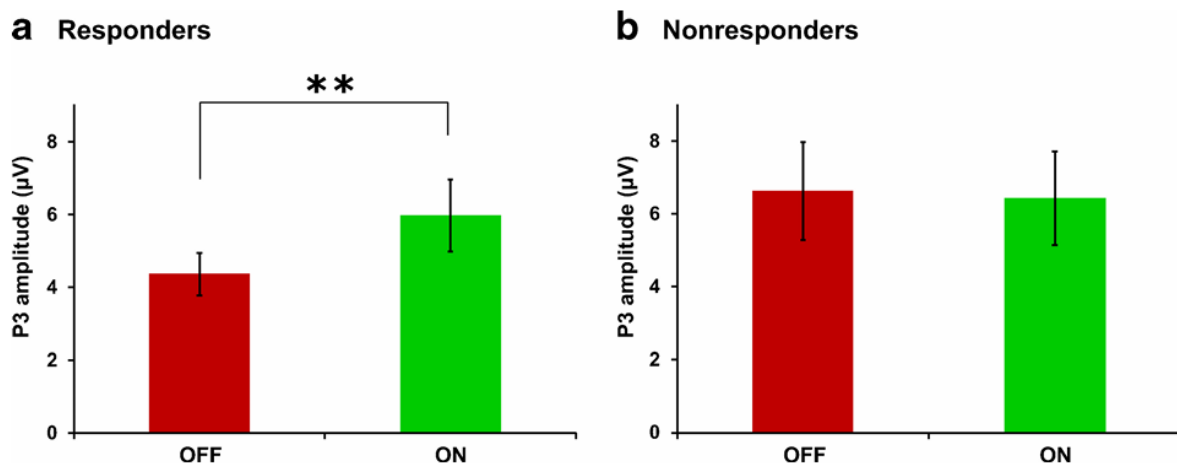


Figure 5 : Moyenne des pics d'amplitude de P3 chez les répondeurs (à gauche) et les non-répondeurs (à droite) en fonction des conditions de stimulation du nerf vague. Repris de [8].

c) Discussion

Ces résultats indiquent qu'il y a bien un lien entre la réponse à la VNS et la libération de noradrénaline par le LC stimulée par la VNS. L'augmentation de l'amplitude de la P3 chez les répondeurs lors de la période ON de stimulation illustre bien ce rapport.

Ce que l'on peut tirer de la conclusion de cette étude, c'est que la réponse à la VNS est liée à l'activation du système LC-NA, et que cela pourrait servir à prédire si un patient bénéficiera du traitement ou non. Par exemple, l'amplitude de la P3 pourrait être mesurée lors de l'activation du système LC-NA par des méthodes non invasives de stimulation du nerf vague, comme la tVNS, afin d'identifier les patients répondeurs avant l'opération [8].

2.1.2. Hodl et al., Neurophysiological investigations of drug resistant epilepsy patients treated with VNS to differentiate responders from non-responders (2020)

Dans le cadre d'une autre étude, la composante de la P300 dépendant de l'activité LC-NA, la P3b, a été étudiée en même temps que deux autres paramètres : la variabilité de fréquence cardiaque (*heart rate variability*, HRV) et le sommeil.

La HRV est la mesure de la variation de l'intervalle de temps entre deux battements consécutifs [27]. Elle reflète l'influence du système nerveux autonome sur la fréquence cardiaque. Parmi les régions impliquées dans le contrôle de la fréquence cardiaque se

trouvent le LC, ainsi que d'autres régions appartenant au réseau vagal afférent [17]. De plus, il a été observé que la HRV puisse être altérée chez les patients atteints d'épilepsie réfractaire [17].

Le sommeil lui, est également influencé par l'activité du système LC-NA. En effet, durant le sommeil, le LC est activé et envoie des signaux à l'hypothalamus et aux connexions thalamo-corticales [17].

Le point commun entre ces différents potentiels biomarqueurs, c'est qu'ils sont tous régulés par des régions corticales affectées par les signaux vagues afférents (Figure 9) [17]. C'est ainsi qu'une équipe de chercheurs a décidé de se pencher sur ces trois paramètres et d'observer si oui ou non ils permettaient de différencier les répondeurs des non-répondeurs au traitement par VNS.

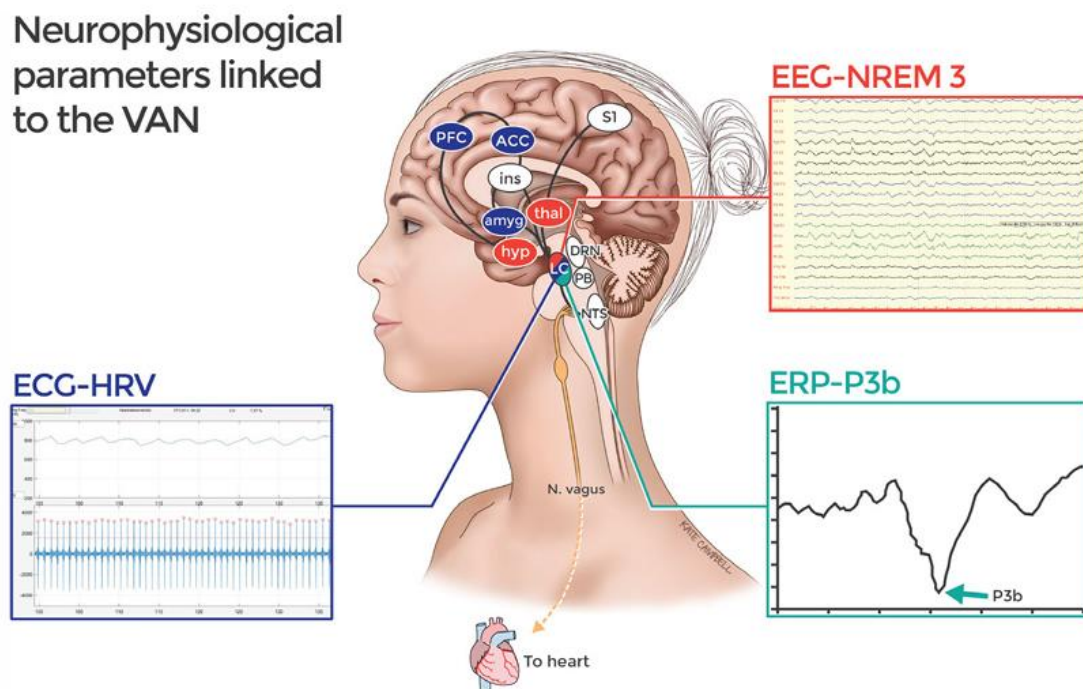


Figure 6 : Paramètres neurophysiologiques reliés au réseau vagal afférent (vagal afferent network, VAN). Repris de Hödl et al. [17].

a) Méthode

Le principe de l'étude était d'observer les 3 paramètres chez 30 patients avant d'implanter le dispositif de VNS, et d'ensuite comparer les mesures après 1 an de traitement. Ensuite, les résultats obtenus pour le potentiel P3, la HRV et les

enregistrements EEG chez chacun des patients ont été comparés entre les deux groupes [17].

La P3b a été mesurée uniquement avant le traitement, à l'aide d'un auditory oddball à 3 stimuli (cible, standard et distracteur), et les mesures ont été prises lors de période ON et OFF de VNS. La HRV a quant à elle été mesurée par électrocardiographie (ECG), et une polysomnographie d'une nuit ainsi que des enregistrements EEG vidéo de 48h ont été faits pour observer les effets de la VNS sur le sommeil, et ce avant et après l'implantation du dispositif.

La HRV est décomposée en deux domaines de fréquence, chacun reflétant une activité spécifique. Le domaine de haute fréquence (*high frequency*, HF) représente l'activité parasympathique (vagale), donc l'action du système nerveux favorisant le repos et la récupération [27]. Plus le domaine HF est puissant, moins l'activité du LC est importante [17]. Le domaine de basse fréquence (*low frequency*, LF) reflète, lui, des influences sympathiques et parasympathiques, et est associé au baroréflexe qui maintient la pression artérielle stable [27].

L'ensemble des données a été compilé dans un modèle d'analyse statistique, avec des variables additionnelles telles que la réponse à la VNS, l'usage de médicaments affectant le sommeil, les changements d'AEDs ou encore l'âge lors de l'implantation du dispositif de VNS.

b) Résultats

30 patients ont été inclus dans l'étude, dont 15 répondeurs.

La P3b a été enregistrée chez seulement 13 patients parmi les 30 (5 R et 8 NR). Son amplitude lors de la période OFF de VNS était significativement plus basse chez les répondeurs que chez les non-répondeurs. En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes dans les conditions ON, et la différence d'amplitude entre les périodes ON et OFF s'est avérée non significative également.

Pour ce qui est de la HRV, la puissance dans le domaine HF était significativement plus basse chez les répondeurs que chez les non-répondeurs, que ce soit avant la VNS ou après 1 an de traitement. En revanche, aucune différence n'a été relevée entre les données à l'état basal et celles d'après 1 an de VNS.

Quant aux données récupérées sur le sommeil, seule la phase de sommeil lent profond a montré une différence. En effet, celle-ci était plus élevée chez les répondeurs que chez les non-répondeurs avant et après traitement.

c) Discussion

Ici, le but de l'étude était de trouver des paramètres qui affichaient des différences significatives entre l'avant et l'après VNS chez les répondeurs et non-répondeurs au traitement afin de pouvoir trouver un moyen de prédire la réponse à cette thérapie.

Les résultats indiquent que les répondeurs avaient, avant la thérapie, une amplitude de P3b moins élevée, une puissance de domaine HF dans la HRV plus basse, ainsi qu'une plus longue phase de sommeil profond [17].

Nous avons à nouveau une étude nous démontrant le rôle du LC dans la VNS. En plus de cela, deux autres potentiels biomarqueurs prédictifs ont été trouvés : le domaine de haute fréquence dans la HRV, qui reflète l'activité du nerf vague, et la phase de sommeil lent profond, durant laquelle le LC est légèrement actif.

Les résultats des observations du sommeil lent profond et de la P3b pourraient être expliqués par une baisse de l'activité du LC. En revanche, la puissance du domaine HF indique une augmentation de cette même activité. Cette contradiction nous mène à penser qu'un réseau plus complexe est en jeu ici.

2.2. Pupillométrie

La pupillométrie est la mesure des variations de diamètre de la pupille en fonction de processus cognitifs [26]. La pupille est une ouverture située au centre de l'œil qui régule la quantité de lumière entrant dans celui-ci. Elle s'adapte automatiquement aux conditions lumineuses : elle se contracte en présence de forte lumière et se dilate dans l'obscurité afin d'optimiser la vision. Cependant, son rôle ne se limite pas à cette fonction visuelle. La pupille réagit également à l'activité cognitive et émotionnelle. En effet, son diamètre peut varier en fonction de l'attention, de l'effort mental ou encore des émotions. C'est sur ce principe que repose la pupillométrie, qui étudie ces variations pour mieux comprendre les processus cognitifs en cours. Ainsi, la pupille constitue un indicateur à

la fois physiologique et cognitif, reflétant non seulement l'environnement visuel mais aussi l'état interne du cerveau [26].

Ce qui nous intéresse ici, c'est que la voie LC-NA augmente le diamètre des pupilles [1], ce qui nous permet d'établir un lien entre la VNS, le LC et la pupillométrie (Figure 7).

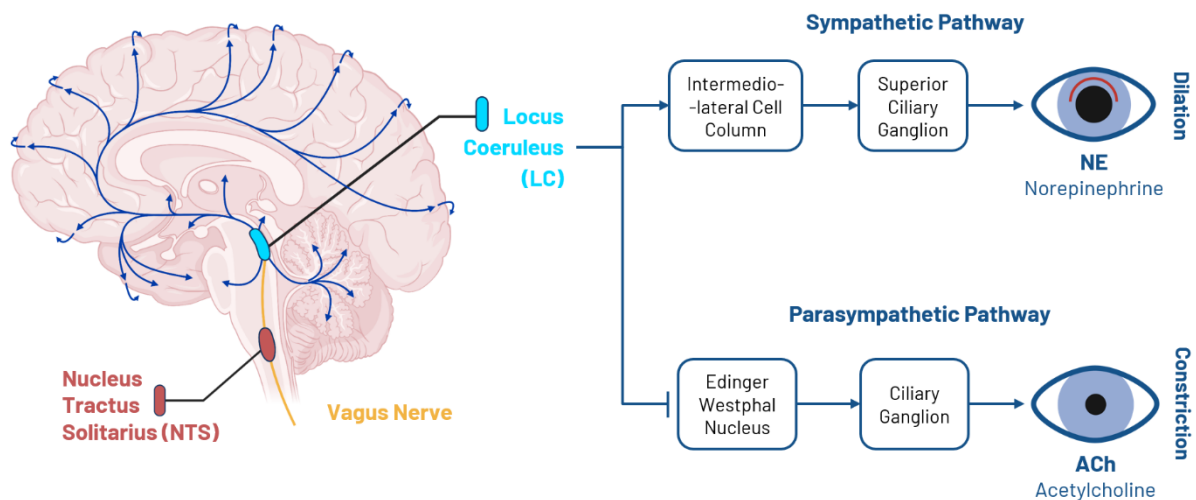


Figure 7 : Rapport entre le nerf vague, le NTS et le LC ainsi que les voies d'influence de ce dernier sur la dilatation de la pupille. Créé dans <https://BioRender.com>

2.2.1. Vespa et al., Characterization of vagus nerve stimulation-induced pupillary response in epileptic patients (2022)

Cette étude avait pour but de mettre en avant la réponse pupillaire induite par la VNS en fonction de la dose, chez les patients atteints d'épilepsie, ainsi que le rôle de la somatosensation dans cette réponse.

a) Méthode

10 patients ont été suivis dans cette étude, la moitié étant des répondeurs et l'autre moitié des non-répondeurs (5 R, 5 NR). Pendant que chaque patient gardait le regard fixé sur une croix affichée sur un écran, la réponse de dilatation pupillaire (*pupillary dilation response*, PDR) était mesurée en même temps que l'on activait et désactivait la VNS à 3 intensités différentes (basse, moyenne et haute), auxquelles a été ajoutée une stimulation électrique cutanée faisant office de contrôle, ce qui donne 4 conditions de stimulation au total. Le patient devait à la fin de chaque bloc de stimulation évaluer

l'intensité de sa perception. L'objectif du contrôle était d'observer si la perception jouait un rôle dans la PDR.

La PDR a été subdivisée en 2, l'*early* PDR (pic atteint dans les premières 2,5 s de stimulation) et la *late* PDR (la taille moyenne de la pupille entre 2,5 s et 5 s de stimulation), afin de distinguer des différences de réponse entre les 2 types de stimulation (VNS et contrôle).

b) Résultats

La perception des patients à chaque stimulation s'est trouvée être significativement différente entre les 4 conditions. De plus, une plus grande perception a été observée lors du contrôle et de la VNS à haute intensité, mais aucune différence significative entre les deux n'a pu être mise en évidence.

Au niveau de la PDR, les mesures ont montré qu'elle était significativement différente entre chaque condition, et cela que ce soit au niveau de l'*early* ou de la *late* PDR, avec l'*early* PDR qui était plus grande lors du contrôle que lors de la basse et de la moyenne VNS. Il a également été mis en avant qu'aucune différence entre les différents niveaux de VNS n'a été observée au niveau de l'*early* PDR, et la plus grande *late* PDR a été mesurée lors de la haute VNS.

c) Discussion

Ces résultats ont plusieurs significations. Tout d'abord, l'*early* PDR est fortement influencée par la perception, contrairement à la *late* PDR. Ajoutons à ça le fait que les différents niveaux de VNS ont un effet significatif sur l'amplitude de la *late* PDR, et qu'aucun effet n'a été relevé sur l'*early* PDR, nous pouvons donc envisager que l'effet de la VNS est plutôt observable au niveau de la *late* PDR, tandis que la perception joue un rôle plutôt dans l'*early* PDR.

Additionnellement, une relation dose-effet a pu être mise en évidence en observant l'amplitude de la *late* PDR lors des différents niveaux de VNS, avec une réponse maximale atteinte dans les intensités moyennes de stimulation par rapport aux intensités basses et à celles trop élevées.

Tous ces résultats nous indiquent donc que deux composantes physiologiques pourraient être en jeu, la première étant une activation rapide du LC avec l'*early* PDR, et la seconde étant une activation plus prolongée, observable via la *late* PDR, liée à des signaux afférents du nerf vague, et dépendante de l'intensité de stimulation plutôt que de la perception du stimulus par le patient. De plus, un rapport entre la dose et la réponse a pu être aperçu, avec un effet atteignant un pic lors des stimulations d'intensités moyennes.

2.2.2. Torres et al., VNS-induced dose-dependent pupillary response in refractory epilepsy (2025)

Une hypothèse qui a été émise à la suite des études parcourues jusqu'ici, était que lorsque la VNS était programmée à une haute intensité, le diamètre pupillaire était significativement différent entre les répondeurs (R) et les non-répondeurs (NR) [28], ce qui nous donne une piste de biomarqueur pour évaluer les effets cliniques du traitement.

Dans l'étude que nous avons suivie, le but était d'enquêter sur la PDR dose-dépendante chez les patients atteints de DRE traités par VNS, afin de trouver un lien entre la réponse à la VNS et la voie LC-NA.

a) Méthode

Le principe était d'enregistrer grâce à une caméra infrarouge les variations du diamètre de la pupille lors de chaque stimulation. Chaque patient devait maintenir leur regard sur une croix présentée sur un écran pendant l'expérience.

Tout d'abord, une cohorte de 14 patients depuis au minimum 6 mois a été formée, dont 9 étaient classifiés comme répondeurs et 5 comme non-répondeurs.

Le dispositif de VNS a été programmé de la même façon chez chaque patient : 11 secondes de stimulation (période ON) suivies de 14 secondes sans stimulation (période OFF). Ces stimulations ont été appliquées avec différentes intensités, allant de 0.25mA jusqu'à l'intensité clinique du patient plus 0.25mA, ou jusqu'à ce que cela ne soit plus tolérable par le patient [28].

b) Résultats

Les résultats de la PDR mettent en évidence une augmentation significative de la dilatation de la pupille en fonction de l'intensité de stimulation. Cette relation est particulièrement marquée chez les patients répondeurs. Un rapport significatif entre l'intensité de stimulation et le statut R/NR est observé durant les 3 premières secondes suivant le début de la stimulation, indiquant que les répondeurs présentent une réponse pupillaire plus importante [28]. De plus, à certaines intensités spécifiques, des différences significatives entre les deux groupes sont mises en évidence. Enfin, chez 6 patients (4R, 2NR), dans la fenêtre entre la deuxième et la troisième seconde, la relation entre intensité de stimulation et réponse pupillaire suit une courbe en U inversé, suggérant l'existence d'une intensité optimale produisant un effet maximal (Figure 6).

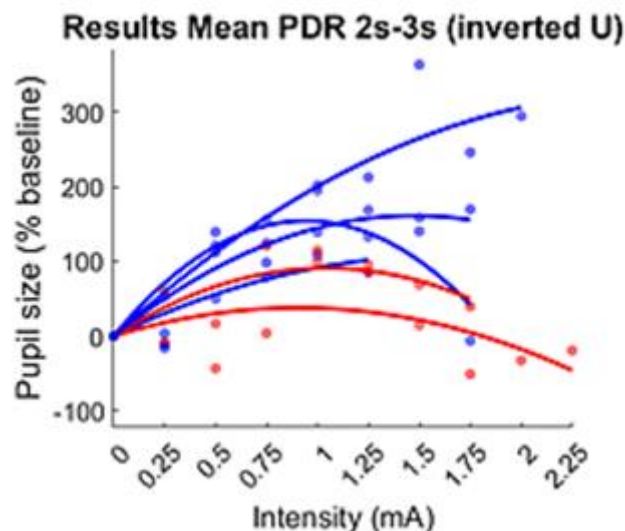


Figure 8 : PDR moyennes résultant de la VNS, entre la 2^{ème} et la 3^{ème} seconde de stimulation, chez les patients montrant une courbe en U inversé (R en bleu, NR en rouge). Chaque point représente la PDR moyenne d'un patient à une intensité spécifique. Repris de [28].

En plus de tout cela, l'analyse de la perception subjective de la stimulation montre que celle-ci augmente avec l'intensité de la VNS, mais sans différence significative entre les répondeurs et les non-répondeurs. Autrement dit, bien que les patients ressentent davantage la stimulation lorsque l'intensité augmente, cette perception ne permet pas de distinguer les deux groupes ni d'expliquer les différences observées dans la réponse pupillaire [28].

En conclusion, ces résultats indiquent que la réponse pupillaire est liée à l'intensité de stimulation et diffère selon l'efficacité clinique du traitement, contrairement à la perception subjective, qui ne constitue pas un indicateur discriminant.

c) Discussion

Cette étude avait pour objectifs de mettre en avant l'activité antiépileptique de la VNS par l'activation de la voie LC-NA, mesurable par pupillométrie. En observant l'influence de ce traitement sur cette voie, les chercheurs ont pu un peu mieux saisir le fonctionnement de la VNS, et également trouver de nouvelles pistes de recherche pour élargir notre compréhension de son potentiel thérapeutique.

Ainsi, la relation entre l'intensité de la VNS et la PDR chez les patients atteints de DRE a pu être mise en évidence, ainsi que les différences de PDR entre les patients répondeurs à la VNS et les patients non-répondeurs [28]. En effet, une augmentation de la PDR lors de l'activation de la VNS a été observée, et celle-ci se trouve être encore plus importante chez les répondeurs que chez les non-répondeurs [28], ce qui pourrait refléter une activation plus rapide ou plus efficace du système LC-NA chez les répondeurs. Cette relation entre PDR et répondeurs pourrait donc faire office de biomarqueur prédictif de la réponse à la VNS et ainsi permettre d'évaluer si un patient peut, ou non, recevoir le traitement.

2.3. Conclusion

Nous avons ici plusieurs études nous montrant l'impact de l'activité du LC et de la NA sur les patients atteints d'épilepsie réfractaires traités par VNS. Ce système ayant de nombreuses ramifications, plusieurs potentiels biomarqueurs prédictifs sont envisagés, et d'autres pourraient voir le jour à mesure que nous avançons dans la compréhension du rôle du LC dans l'atténuation des crises d'épilepsie.

V. Discussion

Bien que nous ne connaissions pas encore son mode d'action exact, la VNS est déjà largement répandue pour contrôler les crises chez les patients atteints de DRE. Malheureusement, il n'y a pas encore de biomarqueur reconnu nous permettant de prédire si l'implantation du dispositif sera efficace, et le traitement peut provoquer des effets indésirables à court et long termes. Nous n'en sommes encore qu'au début, mais de bonnes pistes ont été découvertes, ce qui est encourageant pour l'avenir. Maintenant, il est primordial de nous atteler à approfondir et mieux comprendre ces pistes afin d'être

un jour capables de prescrire ce traitement seulement aux patients répondeurs, et d'éviter l'implantation chez les non-répondeurs.

La VNS ayant un pouvoir de désynchronisation reconnu [18, 19], Ma et al. (2022) ont pensé intéressant d'observer les données de synchronisation cérébrale avant apposition du dispositif chez des patients pour évaluer leur potentiel prédictif de réponse. Pour cela, ils ont récolté ces données dans une cohorte de patients qui avaient reçu le traitement, et les ont comparées entre les répondeurs et non-répondeurs. La comparaison a montré un PLI et un wPLI plus élevés dans la bande β chez les répondeurs, mais ces mesures ont été estimées comme non significatives en raison de la trop petite taille d'échantillon. Une fois ces données analysées, elles ont été intégrées avec d'autres données cliniques à un algorithme de *machine learning* pour l'entraîner à prédire la réponse à la VNS et ensuite observer sa capacité de prédiction sur une cohorte de découverte et une cohorte de validation. Les résultats furent concluants, avec une justesse de 75,7% et une fidélité de 80,8% dans la cohorte de découverte et une fidélité de 61,1% dans celle de validation [18]. Malheureusement, ces résultats reposent sur des échantillons trop petits pour pouvoir utiliser ces données au niveau clinique. Malgré ça, cette étude reste intéressante car elle nous indique que l'utilisation de données cliniques avec les données de synchronisation pourrait, à l'avenir, nous permettre de prédire efficacement la réponse au traitement.

Toujours dans le domaine de la synchronisation, Chen et al. (2023) ont décidé d'étudier le réseau de connectivité fonctionnelle associé à l'activité de la VNS. Ce sont cette fois des segments EEG ictaux qui ont servi de références pour un algorithme de prédiction. Les résultats furent plus convaincants, car l'algorithme a pu correctement classifier chaque patient entre répondeur ou non répondeur [4]. Cette étude a également permis d'identifier des régions cérébrales apparaissant comme centrales dans la réponse à la VNS. Ces régions pourraient jouer un rôle clé dans les mécanismes antiépileptiques du traitement. Bien que ces découvertes soient encourageantes, des recherches plus approfondies sont requises pour que l'on puisse améliorer la précision et la généralisation des résultats.

Pour terminer cette partie sur les données de connectivité fonctionnelle, Germany Morrison et al. (2024) ont essayé de trouver un moyen d'optimiser la VNS et d'avoir ainsi

un effet thérapeutique maximal en se basant sur les données de désynchronisation des patients. Leurs résultats ont montré qu'il existait une intensité idéale de stimulation, et que cela faciliterait énormément les paramétrages de la VNS si un tel biomarqueur venait à être découvert. Cela concorde avec d'autres études, comme celle de Torres et al. (2025), mais ici ce sont les données de synchronisation qui ont été étudiées. Cette piste mérite de plus amples recherches, car à l'heure actuelle nous ne sommes toujours pas capables de trouver à coup sûr l'intensité idéale de VNS pour chaque patient.

Passons maintenant aux études centrées autour de l'activité du locus coeruleus dans la VNS. Parmi les données permettant d'observer l'activité du système LC-NA, la P300 (ou P3), un potentiel évoqué, s'est montrée prometteuse dans sa capacité à illustrer cette dernière [8]. De Taeye et al. (2014) ont exploré cette piste en observant l'amplitude de la P3 lors de l'activation de la VNS chez les répondeurs et les non-répondeurs. Il se trouve que cette amplitude était plus importante chez les répondeurs lorsque la VNS était activée [8]. Ceci est une démonstration de l'impact du LC et de son relargage de NA dans l'efficacité de la VNS. À l'avenir, des études devraient être menées pour évaluer l'intérêt d'utiliser la tvNS, un dispositif non invasif de stimulation du nerf vague, pour observer la P3, et d'ainsi prédire la réponse à la VNS.

Dans le même registre, Hödl et al. (2020) ont, eux, observé plusieurs paramètres liés à l'activité LC-NA : la P3b, la HRV et les phases de sommeil [17]. Étant chacun régulé par des régions corticales recevant des signaux vagues afférents, cette équipe de chercheurs a voulu se pencher sur leur potentiel en tant que biomarqueurs prédictifs en observant s'il y avait des différences significatives entre les répondeurs et les non-répondeurs à la VNS et ce, avant et après 1 an de traitement. Ce qui est ressorti de cette étude, c'est que nos 3 paramètres affichaient, avant de démarrer le traitement, des différences notables entre les répondeurs et les non-répondeurs [17]. En effet, l'amplitude de la P3b est plus basse, le domaine de haute fréquence de la HRV a une puissance plus faible également, et la phase de sommeil profond est prolongée [17].

Comme autre marqueur observable de l'activité du LC, la pupillométrie a montré un fort potentiel prédictif de la réponse à la VNS. Nous avons vu chez Torres et al. (2025) que la pupillométrie reflétait l'activité du système LC-NA, et que l'efficacité de la VNS était corrélée à cette activité. Grâce à leurs travaux, et à ceux de Vespa et al. (2022), l'effet de

la VNS sur la PDR a été démontré. Celle-ci est en effet plus importante chez les répondeurs lors de la VNS, et une intensité de stimulation optimale pourrait être déterminée chez certains patients [28]. Ainsi, l'un des mécanismes d'action du traitement a été mis en évidence, ce qui permet d'ouvrir la voie à d'autres études sur le fonctionnement de la VNS. Par exemple, utiliser la tVNS, et observer la PDR pourrait permettre de prédire la réponse à la VNS avant son implantation, et ainsi d'éviter d'opérer les patients qui n'y répondraient pas.

VI. Conclusion

En conclusion, plusieurs potentiels biomarqueurs ont pu être étudiés. Les données de synchronisation ainsi l'activité du système LC-NA sont les principales pistes suivies dans ce mémoire, mais nous n'avons encore aucun marqueur prédictif qui puisse être utilisé en conditions cliniques. En effet, les limites des études ici réunies sont généralement un manque de patients. De plus amples recherches sont nécessaires, principalement sur de plus grandes cohortes, afin de pouvoir obtenir des résultats concluants.

Il va évidemment de soi que la compréhension des divers mécanismes potentiellement impliqués dans la VNS doit être approfondie, car cela nous permettrait d'explorer encore d'autres pistes de biomarqueurs et d'ainsi encore améliorer la prise en charge des patients atteints de DRE.

En revanche, nous avons pu voir qu'il n'y avait pas qu'une seule façon d'observer la réponse à la VNS, et que de nombreuses études intégraient à la fois des données cliniques et des données électrophysiologiques à leurs analyses afin de prendre en compte un maximum de paramètres pour optimiser la prédiction. En poursuivant dans cette direction, nous pouvons être confiants qu'un jour, nous pourrions efficacement prédire la réponse au traitement et améliorer la qualité de vie des patients atteints d'épilepsie réfractaire.

VII. Bibliographie

1. Aston-Jones, G. and J.D. Cohen, *An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance*. Annu Rev Neurosci, 2005. **28**(1): p. 403–50.
2. Aydore, S., D. Pantazis, and R.M. Leahy, *A note on the phase locking value and its properties*. Neuroimage, 2013. **74**: p. 231–44.
3. Berger, A., et al., *How Is the Norepinephrine System Involved in the Antiepileptic Effects of Vagus Nerve Stimulation?* Front Neurosci, 2021. **15**: p. 790943.
4. Chen, H.A.-O.X., et al., *Brain functional connectivity-based prediction of vagus nerve stimulation efficacy in pediatric pharmacoresistant epilepsy*. (1755-5949 (Electronic)).
5. Clifford, H.J., et al., *Vagus nerve stimulation for epilepsy: A narrative review of factors predictive of response*. Epilepsia, 2024. **65**(12): p. 3441–3456.
6. Cocoli, K., et al., *Vagus Nerve Stimulation Therapy for Epilepsy: Mechanisms of Action and Therapeutic Approaches*, in *Brain Sci*. 2025: Switzerland.
7. Cornelis J. Stam, G.N., Andreas Daffertshofer, *Phase Lag Index: Assessment of Functional Connectivity From Multi Channel EEG and MEG With Diminished Bias From Common Sources*. Human Brain Mapping, 2007. **28**: p. 1178–1193.
8. De Taeye, L., et al., *The P3 event-related potential is a biomarker for the efficacy of vagus nerve stimulation in patients with epilepsy*, in *Neurotherapeutics*. 2014: United States. p. 612–22.
9. Devinsky, O., et al., *Epilepsy*. Nature Reviews Disease Primers, 2018. **4**(1).
10. Eleonora Aronica, A.M., *Neuropathology of epilepsy*, in *Neuropathology*. 2018. p. 193–216.
11. F. Edward Dudek, K.J.S., *The time course of acquired epilepsy: Implications for therapeutic intervention to suppress epileptogenesis*. Elsevier Neuroscience Letters, 2011. **497**: p. 240–246.
12. Fisher, R.S., *Deep brain stimulation of thalamus for epilepsy*. Neurobiology of Disease, 2023. **179**: p. 106045.
13. Fisher, R.S., et al., *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. Epilepsia, 2017. **58**(4): p. 522–530.
14. Germany Morrison, E., et al., *Characterization of Vagus Nerve Stimulation (VNS) Dose-Dependent Effects on EEG Power Spectrum and Synchronization*, in *Biomedicines*. 2024: Switzerland.
15. Giordano, F., et al., *Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity*. Epilepsia, 2017. **58 Suppl 1**: p. 85–90.
16. Hilz, M.J., *Transcutaneous vagus nerve stimulation - A brief introduction and overview*. Auton Neurosci, 2022. **243**: p. 103038.
17. Hodl, S., et al., *Neurophysiological investigations of drug resistant epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation to differentiate responders from non-responders*. Eur J Neurol, 2020. **27**(7): p. 1178–1189.
18. Ma, J.A.-O., et al., *A prediction model integrating synchronization biomarkers and clinical features to identify responders to vagus nerve stimulation among pediatric patients with drug-resistant epilepsy*. (1755-5949 (Electronic)).
19. Marrosu, F., et al., *Increase in 20-50 Hz (gamma frequencies) power spectrum and synchronization after chronic vagal nerve stimulation*, in *Clin Neurophysiol*. 2005: Netherlands. p. 2026–36.

20. Nieuwenhuis, S., G. Aston-Jones, and J.D. Cohen, *Decision making, the P3, and the locus coeruleus--norepinephrine system*. Psychological Bulletin, 2005. **131**(4): p. 510–532.
21. O'Brien, T.J., et al., *The cost-effective use of 18F-FDG PET in the presurgical evaluation of medically refractory focal epilepsy*, in *J Nucl Med*. 2008: United States. p. 931–7.
22. Patros, M., et al., *First-in-human microelectrode recordings from the vagus nerve during clinical vagus nerve stimulation*. (2470-9239 (Electronic)).
23. Raedt, R., et al., *Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model*. J Neurochem, 2011. **117**(3): p. 461–9.
24. Ryvlin, P., et al., *Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies*. The Lancet Neurology, 2021. **20**(12): p. 1038–1047.
25. Seeck, M., et al., *The standardized EEG electrode array of the IFCN*. Clin Neurophysiol, 2017. **128**(10): p. 2070–2077.
26. Sirois, S. and J. Brisson, *Pupillometry*. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci, 2014. **5**(6): p. 679–692.
27. Sundas, A., et al., *Heart rate variability over the decades: a scoping review*, in *PeerJ*. 2025: United States. p. e19347.
28. Torres, A., et al., *VNS-induced dose-dependent pupillary response in refractory epilepsy*. Clin Neurophysiol, 2025. **171**: p. 67–75.

Contexte : La stimulation du nerf vague, ou VNS, est le traitement de choix de l'épilepsie réfractaire s'il est impossible d'opérer le patient, mais les patients n'y répondent pas tous favorablement. Ce mémoire a pour but de recenser les études de biomarqueurs qui permettraient de trier les répondeurs des non-répondeurs avant implantation.

Méthodes : Nous avons effectué une recherche bibliographique afin d'identifier des articles pertinents qui ont été analysés et synthétisés afin d'apporter des réponses basées sur les avancées scientifiques dans le domaine.

Résultats : L'étude de la connectivité fonctionnelle a permis de mettre en évidence des biomarqueurs prédictifs et indicateurs de la réponse à la VNS. D'un autre côté, l'activité du locus coeruleus a aussi montré un bon potentiel prédictif de la réponse.

Conclusion : Des recherches supplémentaires doivent être menées, mais de bonnes pistes ont été trouvées pour améliorer le traitement de l'épilepsie réfractaire par VNS.

Summary

Background : Vagus nerve stimulation (VNS) is the first-line treatment for refractory epilepsy when resective surgery is not feasible. However, not all patients respond to this therapy. The aim of this paper is to review studies investigating biomarkers that could be used to distinguish responders from non-responders prior to implantation.

Methods : A literature search was conducted to identify relevant articles, which were subsequently analyzed and synthesized in order to provide answers based on current scientific advances in the field.

Results : The study of functional connectivity has identified predictive biomarkers and indicators of response to VNS. In addition, activity of the locus coeruleus has also demonstrated promising predictive potential for treatment response.

Conclusion : Further research is needed. However, several promising leads have been identified to improve the treatment of refractory epilepsy with VNS.

**AUTORISATION D'IMPRESSION, DE DEPOT ET DE PRESENTATION
D'UN MEMOIRE BIBLIOGRAPHIQUE DE MASTER 60 EN SCIENCES
BIOMEDICALES**

Je soussigné, R. EL TAURY
promoteur du mémoire de Master 60 en Sciences biomédicales,
de ~~Mademoiselle~~/Monsieur LOUIS RIGAUD
intitulé (**en lettres capitales**) :

À LA RECHERCHE DE BIOMARQUEURS DE LA RÉPONSE À LA STIMULATION
DU NERF VAGUE DANS LE TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE.

donne mon accord pour le dépôt et la présentation du travail décrit et discuté dans
le document ci-joint, lors de la session de :

☒ juin

☐ septembre

(cocher la case qui convient)

Ce mémoire et le travail dont il rend compte a été effectué sous ma responsabilité
scientifique.

Fait à Bruxelles, le 04/06/2026

Signature :

