SCIENCES ET AVENIR
sciencesetavenir.fr

©GETTY IMAGES/PHOTOMONTAGE SCIENCES ET AVENIR

Voiture autonome

Les nouveaux algorithmes

p.88

LE NERF QUI FAIT DES MIRACLES

p.30

La stimulation du nerf vague agit contre la dépression, soigne notre ventre et a fait sortir un patient du coma

Comment prévenir un MALAISE VAGAL

SCIENCES ET AVENIR - N° 855 - MAI 2018 - LE NERF QUI FAIT DES MIRACLES

MAI 2018 - N° 855 ALLEMAGNE 6.80 € / AUTRICHE 5.40 € / BELGIQUE 5.20 € / GRÈCE 5.20 € / CANADA-USA 7.50 $ / ESPAGNE : 5.20 € / ITALIE 5.20 € / LUXEMBOURG 5.20 € / MAROC 45.00 MAD / TOM 730 XPF / TOM (AVION) 1400 XPF / PORTUGAL 5.20 € / SUISSE 7.70 CHF / TUNISIE 6.50 TND / DOM 5.20 €

M 02667 - 855 - F: 4,80 € - RD

Délivré à 68a5361d-095c-11ea-96c2-ecf4bbeeaa84 le 2019-11-17 18:21:30

Les pouvoirs du nerf vague

Il relie le cerveau à des organes vitaux comme le cœur, les poumons ou les intestins. Sa stimulation par une électrode permet d'agir sur de nombreuses pathologies. Zoom sur un nerf dont les scientifiques découvrent l'incroyable potentiel.

Dossier réalisé par
Elena Sender

Fin septembre 2017, une incroyable actualité médicale a frappé les esprits : un patient en état végétatif depuis quinze ans montrait à nouveau des signes de conscience ! C'était au CHU de Grenoble (Isère), après une intervention peu courante en France : l'implantation d'un stimulateur sur le nerf vague *(lire p. 38)*, ce nerf impliqué dans le fameux « malaise vagal » *(lire p. 37)*. Reliant le cerveau à une multitude d'organes (cœur, poumons, rate, glandes surrénales, foie, intestin...), ce grand communicant entre tête, thorax et ventre suscite bien d'autres espoirs pour de multiples pathologies. À ce jour, près de 30 000 publications scientifiques y font référence. Et un tiers d'entre elles étudient la neurostimulation vagale (NSV) pour différentes applications. À commencer par l'épilepsie. Depuis 1997, la NSV est autorisée par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis pour soigner les patients épileptiques réfractaires aux autres traitements et depuis 2005 en France. En 2004, la FDA a aussi donné son feu vert pour la dépression sévère résistante (non validé en France). Ce n'est pas tout. Ce nerf crucial, chargé entre autres de ralentir le cœur, est testé dans l'insuffisance cardiaque. Mais aussi et surtout, la découverte fortuite, en 2000, de ses vertus anti-inflammatoires a ouvert la voie à des essais cliniques pour des affections inflammatoires chroniques telles que la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde, avec des premiers résultats décisifs *(lire p. 32)* ! Le nerf vague, un nouveau « couteau suisse » de la médecine. ■

NEUROSTIMULATION VAGALE
Soigner des pathologies : maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, épilepsie, dépression p. 32

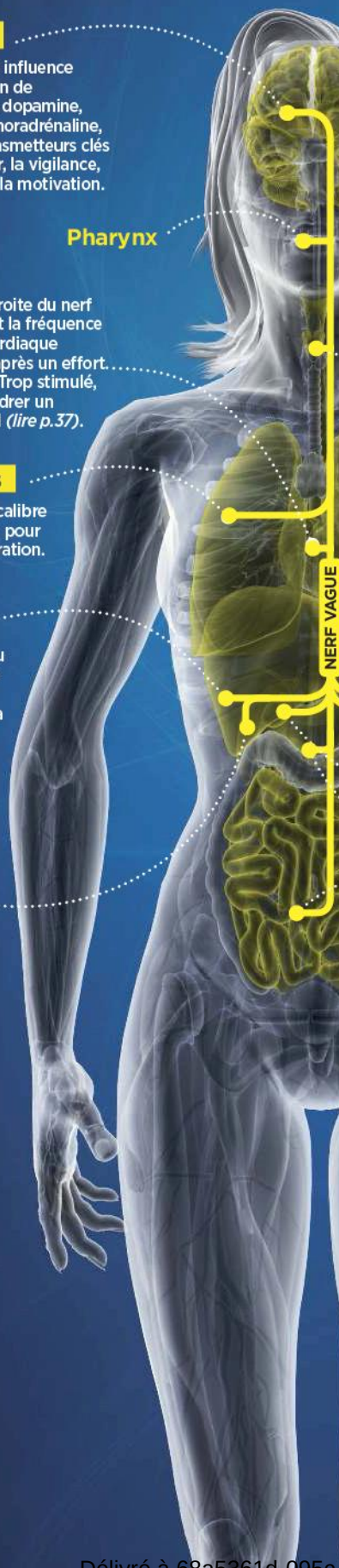
PREMIÈRE
Un patient sorti de son état végétatif p. 38

SYSTÈME NERVEUX
Comment améliorer son tonus vagal p. 40

Délivré à 68a5361d-095c-11ea-96c2-ecf4bbeeaa84 le 2019-11-17 18:21:30

CONTEXTE

Décrit par le médecin grec Claude Galien au IIe siècle, le nerf vague n'est connu aujourd'hui que de ceux qui ont fait un « malaise vagal ». Son rôle de régulateur cardiaque et d'antiépileptique a été découvert au XXe siècle tandis que sa fonction anti-inflammatoire n'est révélée qu'en 2000. Aux États-Unis, plusieurs ouvrages parus en 2017, comme *Guérir le nerf vague naturellement*, ou *Le Guide du nerf vague*, annoncent un engouement grandissant pour ce nerf « miracle ».



Cerveau

Le nerf vague influence la transmission de la sérotonine, dopamine, ocytocine et noradrénaline, des neurotransmetteurs clés pour l'humeur, la vigilance, l'attention et la motivation.

Pharynx

Larynx

Cœur

La branche droite du nerf vague ralentit la fréquence du rythme cardiaque notamment après un effort ou un stress. Trop stimulé, il peut engendrer un malaise vagal *(lire p.37)*.

Estomac

Il stimule la sécrétion des sucs gastriques lors de la digestion.

Poumons

Il diminue le calibre des bronches pour aider la respiration.

Rate

Il réduit la réponse inflammatoire *(voir p. 33)*.

Foie

Il participe au métabolisme du glucose en limitant sa libération.

Vésicule biliaire

Pancréas

Reins

Intestins

Il participe à la contraction des muscles du tube digestif (digestion) et est aussi la voie privilégiée de communication entre le ventre et le cerveau.

80% des fibres nerveuses du nerf vague envoient des informations des organes au cerveau (voie afférente). Ces signaux contrôlent :

- Satiété (faim)
- Métabolisme énergétique...

20% des fibres nerveuses envoient des informations du cerveau aux organes (voie efférente). Ces signaux contrôlent :

- Sécrétion d'acide gastrique
- Sécrétion d'enzymes digestives
- Capacité gastrique
- Taux de glucose sanguin
- Inflammation

INFOGRAPHIES : MEHDI BENYEZZAR POUR SCIENCES ET AVENIR

Délivré à 68a5361d-095c-11ea-96c2-ecf4bbeeaa84 le 2019-11-17 18:21:30

Mission : contrer l'inflammation

La stimulation du nerf vague devient une alternative aux médicaments pour plusieurs pathologies inflammatoires comme la maladie de Crohn. Elle traite déjà l'épilepsie et les dépressions résistantes aux traitements.

Audrey (le prénom a été changé), 32 ans, n'a plus aucune douleur. Fini les maux de ventres, brûlures intestinales, spasmes et diarrhées jusqu'à 25 fois par jour, et les douleurs articulaires qui faisaient de sa vie un enfer. Souffrant de la maladie de Crohn, une pathologie qui touche près de 5000 nouveaux patients par an en France, elle a accepté en 2014 de faire partie d'un essai clinique pilote inédit, dirigé par le professeur Bruno Bonaz, gastroentérologue au CHU de Grenoble (Isère). La jeune femme s'est fait implanter un stimulateur. *« Je ne supportais plus les effets secondaires des médicaments »*, témoigne-t-elle. Lors d'une opération chirurgicale d'une heure, une électrode sous forme d'un fin filament métallique a été enroulée autour d'un nerf bien particulier qui passe dans le cou : le nerf vague, qui relie cerveau et organes comme une autoroute à double sens *(voir l'infographie p. 30)*. Un générateur plat de la taille d'une montre a été ensuite inséré sous la clavicule d'Audrey pour alimenter le stimulateur. Il envoie des impulsions électriques à basse fréquence (10 hertz) pendant trente secondes toutes les cinq minutes.

Après la pose de l'implant, la jeune femme a vu peu à peu sa situation s'améliorer. *« Au début, j'avais toujours des douleurs et des diarrhées*, se souvient-elle. *Au bout de six mois environ, le changement a été impressionnant, plus de souffrances. J'ai retrouvé une énergie que je n'avais pas connue depuis que la maladie s'était déclarée. »* Comme elle, neuf patients ont ainsi été implantés à Grenoble. *« Nous considérons que six d'entre eux sont en rémission*, se félicite le professeur Bruno Bonaz, dont les résultats sur les sept premiers patients ont été publiés en 2016. *Pour la première fois au monde, la stimulation du nerf vague a permis d'éliminer les symptômes de la maladie de Crohn, sans médicament. »*

La découverte d'une connexion inconnue jusque-là

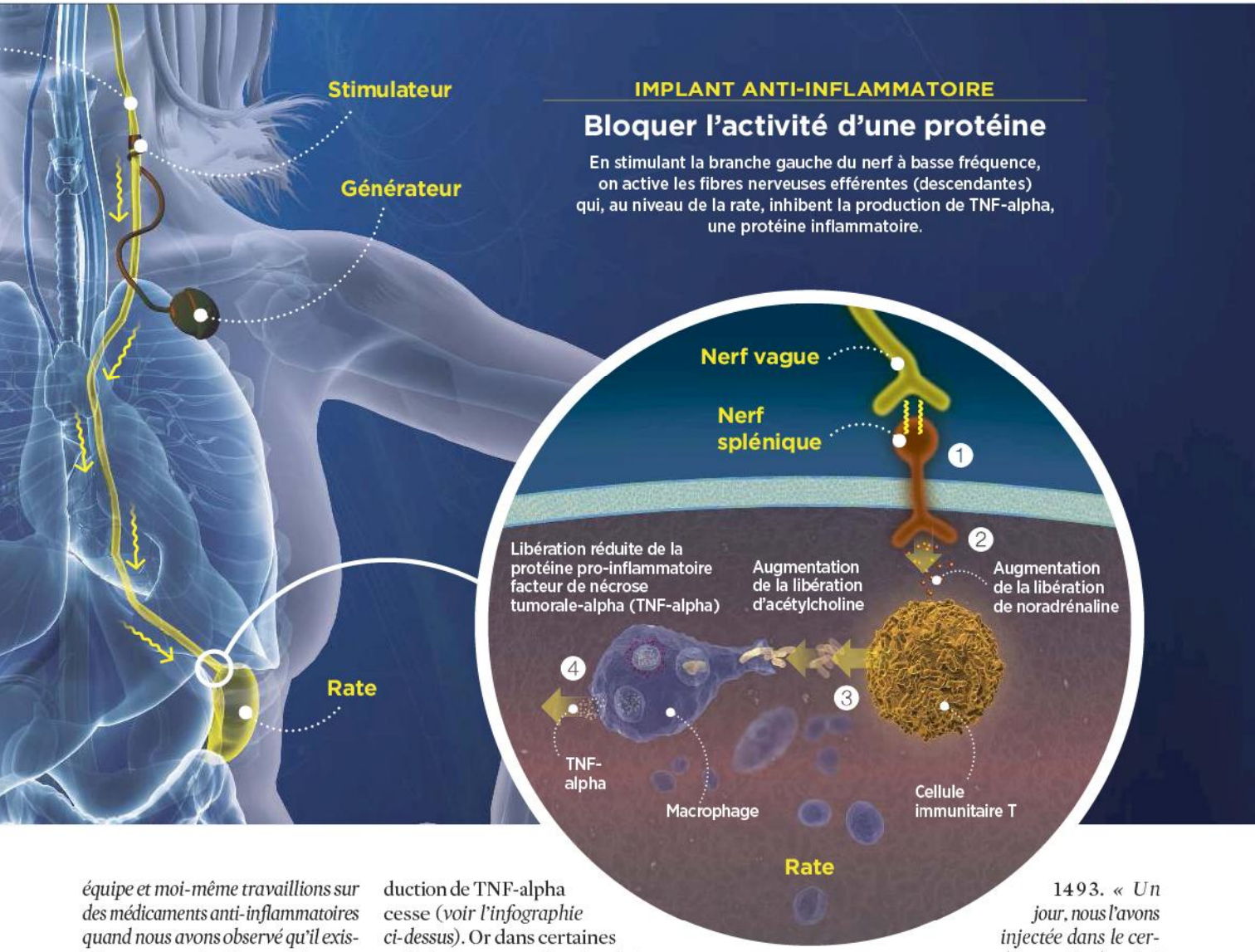
Quand Bruno Bonaz a-t-il eu l'idée de stimuler ce nerf ? *« En 2000, en lisant un article de* Nature *qui faisait état de l'implication du nerf vague dans l'inflammation »*, explique-t-il. Cette dernière étant l'ensemble des réactions de l'organisme lorsqu'il est irrité par un agent pathogène. Le docteur Kevin Tracey, à l'origine de cette découverte majeure, aujourd'hui président de l'institut Feinstein pour la recherche médicale, à Manhasset (États-Unis), est heureux d'évoquer sa découverte faite, dit-il, *« par accident »*. *« Mon*

KEVIN TRACEY

« Le nerf vague régule la réponse immunitaire de la rate. Il est comme le bouton "off" de l'inflammation »

Kevin Tracey, neurochirurgien, président de l'institut Feinstein (État de New York, États-Unis)

Délivré à 68a5361d-095c-11ea-96c2-ecf4bbeeaa84 le 2019-11-17 18:21:30



équipe et moi-même travaillions sur des médicaments anti-inflammatoires quand nous avons observé qu'il existait une connexion, inconnue jusque-là, entre le cerveau et les organes pour contrôler la réponse inflammatoire », raconte-t-il. Pour comprendre, un petit voyage dans le corps humain s'impose. Lorsqu'il est agressé par une lésion, une infection ou une allergie, l'organisme active son système immunitaire. La rate produit des globules blancs — notamment des macrophages — chargés de phagocyter (absorber) les agents pathogènes. Ces macrophages produisent alors une protéine appelée facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF-alpha) qui détruit les cellules infectées et stimule les macrophages, créant une réponse dite inflammatoire salutaire. Une fois la menace éliminée, la production de TNF-alpha cesse (*voir l'infographie ci-dessus*). Or dans certaines pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type 1, le psoriasis sévère ou la maladie de Crohn, l'organisme, considérant à tort qu'il est toujours en danger, continue à produire du TNF-alpha. En conséquence, les organes ou tissus sont altérés par une inflammation constante. Dans le cas de la maladie de Crohn, par exemple, l'inflammation agresse le tube digestif, et lèse les articulations dans celui de la polyarthrite rhumatoïde.

C'est donc pour contrer cette inflammation que l'équipe de Kevin Tracey a commencé à travailler il y a vingt ans à l'élaboration d'une molécule expérimentale « anti-TNF-alpha » nommée CNI-1493. « *Un jour, nous l'avons injectée dans le cerveau de rats, afin de voir si elle pouvait faire baisser l'inflammation après un accident vasculaire cérébral* », explique le chercheur. Et là, surprise : « *Le TNF-alpha a été bloqué dans le cerveau… mais aussi dans le corps entier ! Cela n'avait aucun sens, car il n'y avait alors aucune connexion connue entre le cerveau et les organes pour contrôler la réponse inflammatoire.* » De multiples expériences plus tard, le responsable de cette transmission générale est identifié : le nerf vague, avec qui « *le CNI-1493 interagit directement* ». Pour preuve, lorsqu'on coupe le nerf vague, l'effet puissant de la protéine disparaît… Kevin Tracey est alors convaincu : « *Le nerf vague régule la réponse immuni-* ▸

Délivré à 68a5361d-095c-11ea-96c2-ecf4bbeeaa84 le 2019-11-17 18:21:30

taire de la rate. Plus précisément il est comme le bouton "off" de l'inflammation. » En 2000, l'équipe démontre magistralement que l'induction d'un choc septique (inflammation extrême due à une infection bactérienne majeure) chez le rat peut être contrée en stimulant le nerf vague. Une révolution ! « *En lisant cette étude, je me suis dit "pourquoi ne pas stimuler le nerf vague pour traiter les maladies inflammatoires ?"* », reprend Bruno Bonaz. La stimulation activant le nerf vague qui lui-même inhibe la production de TNF-alpha dans la rate. Après une expérimentation chez le rat, le scientifique lance le premier essai clinique au monde de neurostimulation vagale (NSV) sur des patients atteints de la maladie de Crohn en avril 2012, avec les résultats que l'on connaît.

Un traitement de fond pour la polyarthrite rhumatoïde

De son côté, Kevin Tracey a testé la NSV contre la polyarthrite rhumatoïde, en 2016, sur 18 patients implantés. Deux d'entre eux sont désormais en rémission et plus des deux tiers ont connu une amélioration avec une baisse de 20 % des symptômes. Le chercheur américain a, depuis, cofondé la start-up SetPoint Medical spécialisé dans ce qu'il appelle désormais la « médecine bio-électronique ». S'agit-il pour autant d'un traitement miracle ? Non. La NSV ne fonctionne pas chez tous les patients, et il faut plusieurs mois avant de constater un effet. « *Plus on stimule et plus c'est efficace, probablement le temps que le nerf module son fonctionnement*, résume Sonia Pellissier, chercheuse au Laboratoire interuniversitaire de psychologie, personnalité, cognition et changement social (universités Savoie-Mont-Blanc et Grenoble-Alpes), collaboratrice du Pr Bonaz. *C'est pourquoi la NSV est un traitement de fond plutôt que de crise.* » L'effet secondaire le plus fréquem-

INTERVIEW PR BRUNO BONAZ
GASTROENTÉROLOGUE AU CHU DE GRENOBLE (ISÈRE).

« On pourra prescrire une ordonnance de stimulation nerveuse »

Le rôle du nerf vague contre l'inflammation ayant été démontré, des perspectives thérapeutiques inouïes s'ouvrent selon le spécialiste, qui a déjà traité des patients avec succès.

À quoi sert le nerf vague ?
Une de ses fonctions premières est de ralentir le rythme cardiaque, favoriser la digestion, améliorer le sommeil et reconstituer les réserves d'énergies. 80 % de ses fibres sont « afférentes » c'est-à-dire qu'elles véhiculent de l'information des organes vers le cerveau. Les 20 % restants sont des fibres « efférentes », du cerveau vers les organes. Elles innervent notamment le cœur pour le ralentir. Le nerf vague est ainsi l'acteur principal d'une des deux branches du système nerveux « autonome » du corps humain : le système parasympathique qui agit comme un frein, quand le système sympathique agit comme un accélérateur. On appuie sur ce dernier quand il faut s'adapter à un stress, réagir, fuir, courir... et une fois l'alerte passée, on retourne à un état « basal », en appuyant sur le frein, c'est-à-dire sur le nerf vague du système parasympathique.

Le nerf vague est donc un ralentisseur cardiaque ?
La branche droite du nerf vague régule les battements cardiaques. Le cœur bat en moyenne à 70 battements par minute. Sans nerf vague, il atteindrait 120 battements par minute ! Lorsque le besoin se fait sentir (sport, stress, émotions...), le nerf vague lève son inhibition et le cœur accélère. Puis il est stimulé pour revenir au repos. S'il est trop stimulé, il peut d'ailleurs créer un malaise, le fameux « malaise vagal » (*lire p. 37*).

Avoir un bon « tonus vagal » c'est avoir un bon contrôle cardiaque ?
C'est en effet avoir une bonne régulation des variations des rythmes du cœur. Des études montrent que les personnes stressées, dépressives, atteintes de maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde ont plutôt un mauvais tonus vagal. Plus la recherche progresse, plus on fait l'hypothèse que la tonicité vagale est protectrice pour la santé. On peut l'évaluer par la mesure de la régulation cardiaque. Et il semblerait que l'on puisse aussi la stimuler, par l'hypnose, la relaxation, la sophrologie, etc. *(Lire p. 40.)*

Ce nerf a d'autres pouvoirs, comme celui de faire dialoguer le ventre et le cerveau...
Le tube digestif possède des millions de neurones [formant le

Délivré à 68a5361d-095c-11ea-96c2-ecf4bbeeaa84 le 2019-11-17 18:21:30

PHILIPPE SCHULLER / SIGNATURES POUR SCIENCES ET AVENIR

Le Pr Bruno Bonaz, de la clinique universitaire d'hépato-gastroentérologie du CHU de Grenoble, a developpé, avec l'Institut des neurosciences de Grenoble (GIN), un modèle expérimental de neurostimulation vagale.

système nerveux « entérique », soit notre « deuxième cerveau », lire *Sciences et Avenir* n° 784, juin 2012] connectés au nerf vague, lui-même connecté au cerveau. Le nerf vague transmet les sensations digestives telles que la satiété, la distension non douloureuse (pour les sensations douloureuses, c'est le système sympathique qui entre en jeu). Il reçoit et transmet également des informations en provenance du microbiote (les milliards de micro-organismes résidant dans l'intestin), des cellules endocrines (libérant des hormones) et des cellules immunitaires de la paroi intestinale. Le cerveau est ainsi tenu informé de l'état digestif et immunitaire du ventre à tout moment, par l'intermédiaire du nerf vague. En retour, et toujours par le nerf vague, il régule la digestion et déclenche des réactions de défense si besoin. Cet axe neuro-digestif dysfonctionne dans des maladies telles que le syndrome de l'intestin irritable (anciennement dénommée colopathie fonctionnelle), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Mici) comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique.

Cet axe neuro-digestif pourrait être en jeu dans la maladie de Parkinson. Qu'en sait-on ?

Des publications récentes ont observé cette chose stupéfiante : des patients « vagotomisés » (une partie du nerf vague a été sectionnée pour éliminer les sécrétions acides lors d'ulcères de l'estomac) présentent moins de maladies de Parkinson. D'où l'émergence de la théorie selon laquelle cette pathologie prendrait naissance dans le tube digestif et se transmettrait au cerveau par le transport de molécules toxiques par le nerf vague.

Quelle est la découverte principale sur ce « super-nerf » ?

Sans conteste qu'il est le bouton « off » de l'inflammation, comme l'ont démontré les travaux du neurochirurgien américain Kevin Tracey (*lire p. 32*) en 2000. Cela a déclenché une avalanche de recherches et d'essais thérapeutiques de contrôle de l'inflammation par la neurostimulation vagale. C'est ce qui m'a donné l'idée de traiter ainsi des patients atteints de la maladie de Crohn. Avec succès. C'est révolutionnaire.

Se dirige-t-on vers une future médecine bioélectronique ?

Kevin Tracey en a lancé l'idée : stimuler le nerf vague pour moduler l'axe neuroendocrinien immunitaire. Les stimulateurs implantés pourront être intelligents, c'est-à-dire munis de capteurs et ne stimulant le nerf vague que lorsqu'il dysfonctionne. Non seulement j'y crois mais j'imagine dans le futur qu'un médecin pourra prescrire une ordonnance de *« stimulation nerveuse »*.

Propos recueillis par E. S.

Délivré à 68a5361d-095c-11ea-96c2-ecf4bbeeaa84 le 2019-11-17 18:21:30

ment rapporté est le chevrotement de la voix à chaque stimulation, l'implant étant situé à proximité des cordes vocales. « *La voix peut trembler un peu lorsque la stimulation s'active*, confirme Audrey, *mais c'est rarement gênant.* » L'effet perdure-t-il à l'arrêt de la stimulation ? Y a-t-il guérison ? « *C'est encore un mystère*, juge Sonia Pellissier. *Il faudrait une étude sur une décennie au moins pour répondre.* » Aussi l'équipe du CHU de Grenoble compte-t-elle mener un nouvel essai sur plusieurs dizaines de patients durant cette année. « *À condition de parvenir à convaincre les industriels de financer l'étude*, souligne Bruno Bonaz. *C'est indispensable pour prouver aux autorités de santé que ce système est plus efficace qu'un placebo* ». Ce qui permettrait d'envisager le remboursement des soins (10 000 euros) par la sécurité sociale.

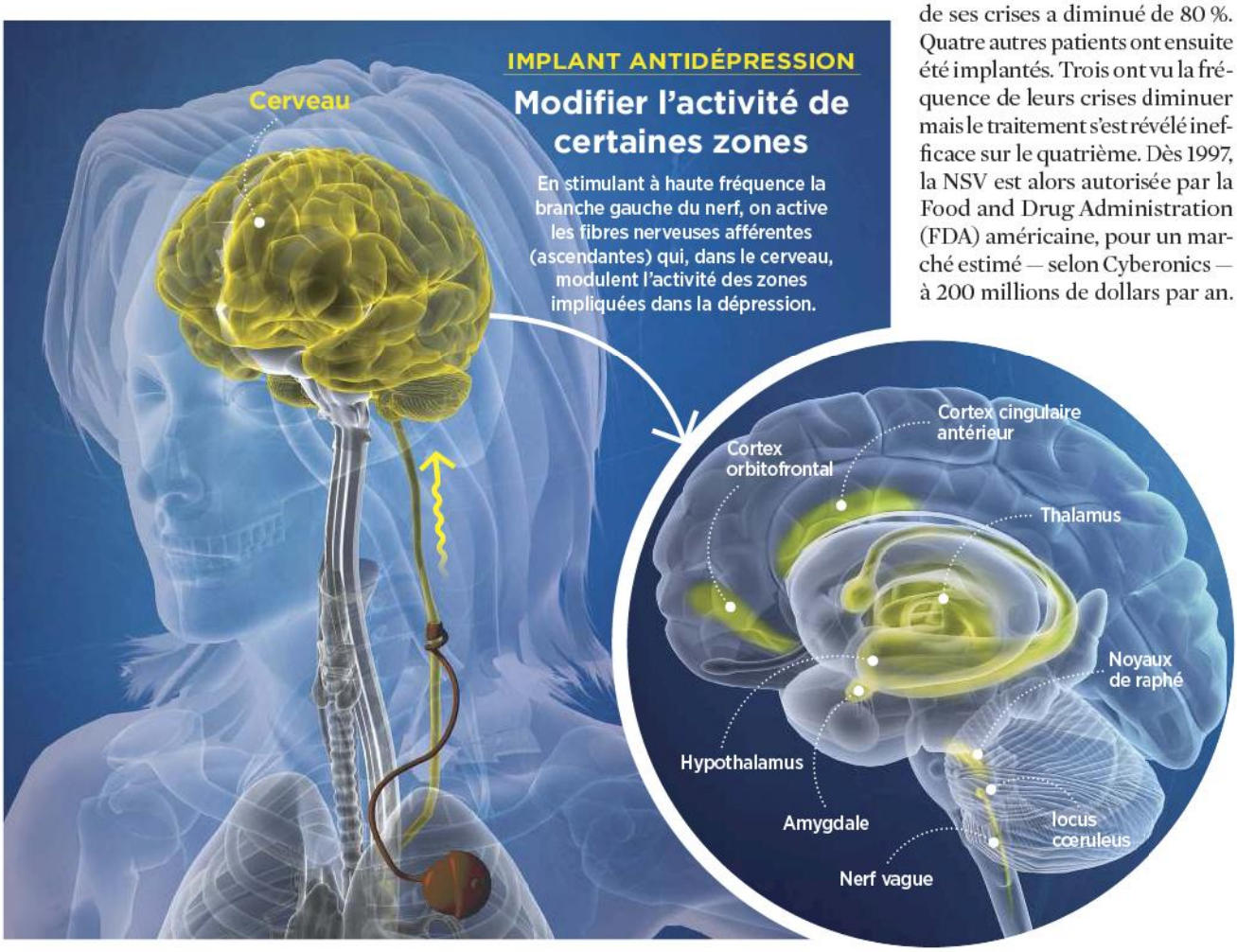
SONIA PELLISIER

« Plus on stimule et plus c'est efficace, probablement le temps que le nerf module son fonctionnement »

Sonia Pellisier, Laboratoire interuniversitaire de psychologie, personnalité, cognition et changement social, universités Savoie-Mont-Blanc et Grenoble-Alpes

Diminuer la fréquence des crises d'épilepsie

Convaincre les autorités de l'intérêt de la neurostimulation vagale, c'est chose faite pour l'épilepsie. L'idée a germé dans la tête d'un physiologiste américain, Jacob Zabara qui, au détour des années 1980, a démontré que la stimulation du nerf vague chez le chien faisait cesser les crises. Il cofonde alors à Houston (Texas, États-Unis) la société Cyberonics, devenue aujourd'hui une référence mondiale des stimulateurs vagaux. Le premier dispositif a été testé en 1988 chez un homme de 25 ans à l'École médicale Wake Forest, (Caroline du Nord), et le taux de ses crises a diminué de 80 %. Quatre autres patients ont ensuite été implantés. Trois ont vu la fréquence de leurs crises diminuer mais le traitement s'est révélé inefficace sur le quatrième. Dès 1997, la NSV est alors autorisée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine, pour un marché estimé — selon Cyberonics — à 200 millions de dollars par an.



Délivré à 68a5361d-095c-11ea-96c2-ecf4bbeeaa84 le 2019-11-17 18:21:30

LOIC LEOTARD/HANS LUCAS

Coup de chaleur, station debout prolongée... peuvent « sur-stimuler » le nerf vague et mener au malaise.

En France, la Haute Autorité de santé (HAS) approuve : *« Le stimulateur implanté permet de diminuer la fréquence des crises. Les effets indésirables sont fréquents, mais peu graves et régressifs*, estime l'organisme dans un rapport en 2005. *La stimulation du nerf vague présente un intérêt dans le traitement symptomatique d'une épilepsie avérée, invalidante et pharmacorésistante pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue.* »
Aujourd'hui, la NSV aurait été réalisée chez plus de 100 000 patients épileptiques dans le monde. Une ombre cependant assombrit le tableau : des cas surnuméraires de « mort subite inexpliquée en épilepsie » (MSIE, un risque connu dans cette maladie) ont été rapportés chez des porteurs d'implants depuis 1996. Aussi une étude internationale a-t-elle analysé en 2018 une base de données de 40 433 patients épileptiques ayant reçu un implant vagal aux États-Unis entre 1988 et 2012. Conclusion : *« Le risque de MSIE diminue de manière significative au cours du suivi à long terme des patients atteints d'épilepsie réfractaire recevant un traitement NSV.* »
Autrement dit, plus on porte le stimulateur longtemps, plus le risque diminuerait...

Réduire les symptômes de la dépression

Cyberonics cherche à présent d'autres marchés lucratifs, comme celui de la dépression. Car au cours des essais sur l'épilepsie, certains sujets implantés qui n'avaient pas vu leurs crises réduites ont en revanche relaté un fait inattendu. *« Ils ont noté un effet positif sur leur humeur, avec moins d'anxiété et une meilleure qualité de vie »*, explique le Dr Rémy Bation, psychiatre au CHU de Lyon. Une étude pilote a donc été menée au Southwestern Medical Center de l'université du Texas (États-Unis) en 1998, en équipant de stimulateurs vagaux 30 patients gravement déprimés. Avec des résultats encourageants au bout d'une année : Environ 40 % ont vu leurs symptômes réduits de moitié en trois mois et plus de 50 après neuf mois. Une seconde étude sur 235 patients n'a toutefois pas montré de différence statistique entre patients stimulés ou non. Il n'empêche, la FDA a fini par approuver en 2005 l'utilisation de la NSV chez les dépressifs ne répondant pas à *« au moins quatre autres traitements disponibles »*.
Si le principe reste le même, avec la mise en place d'une électrode dans le cou sur la branche gauche du nerf vague, la stimulation se fait cette fois à haute fréquence (20 Hz), ce qui aurait pour effet de cibler les fibres remontant vers le cerveau (afférentes). *« Cela entraîne des effets qui pourraient corriger certaines anomalies liées à la dépression*, explique Rémy Bation. *Ainsi, la NSV modifie l'excitation des neurones du raphé, un noyau cérébral qui produit de la sérotonine [*neuromédiateur impliqué dans la régulation de l'humeur*] ainsi que des neurones noradrénergiques présents dans un autre noyau, le locus cœruleus.* » Par ailleurs, l'imagerie cérébrale a montré que la NSV activait les régions associées à la dépression (hypothalamus, amygdale...) (*Voir l'infographie ci-contre.*) En 2016, on comptait 5000 patients en dépression résistante implantés

DIAGNOSTIC

Bien identifier le malaise vagal

Lorsque le nerf vague — dont la branche droite innerve le cœur avec pour mission de le ralentir après un stress *(lire p. 31)* — est trop stimulé, cela peut provoquer le fameux « malaise vagal ». Causes possibles : une douleur violente, un coup de chaleur, un effort intense, une station debout prolongée, un stress important, une émotion forte... En conséquence, la fréquence cardiaque et la tension artérielle chutent. D'où une perturbation du transport du sang et de l'oxygène au cerveau et aux autres organes vitaux et l'apparition de nausées, vertiges, sueurs, pâleur, perte de tonus pouvant aller jusqu'à un bref évanouissement. En cas de perte de connaissance plus longue, on parle de « syncope ». On reconnaît une personne victime d'un malaise vagal à son visage soudain pâle, à sa vue qui se trouble. Il faut appeler les secours et inciter la personne à s'allonger, jambes surélevées, afin de faire remonter le sang au cerveau et éviter la perte de connaissance.
Sans gravité, sauf si les circonstances mettent en danger l'individu (au volant, sur une échelle...), il faut consulter un médecin si ces malaises se répètent.

Délivré à 68a5361d-095c-11ea-96c2-ecf4bbeeaa84 le 2019-11-17 18:21:30

dans le monde. Las ! ces arguments n'ont pas convaincu la Haute Autorité de santé (HAS) en France. Le dossier déposé par Cyberonics a été recalé en mai 2017, au motif que, au vu des données actuelles, cette technique n'aurait pas d'intérêt par rapport aux médicaments. Rémy Bation y voit un problème dans la conception des études : *« Les experts de la HAS ont estimé que les résultats à court terme (douze semaines) n'étaient pas concluants, or des données plus récentes semblent indiquer que l'effet thérapeutique augmente avec le temps ; d'autres études sur des durées plus longues seraient nécessaires. »*

Des projets en cours pour d'autres pathologies

Les promoteurs de la stimulation vagale ne comptent pas en rester là. L'agence de recherche de la Défense américaine, la Darpa, a lancé un programme, ElectRx (prescriptions électriques), pour développer une sorte de pacemaker intelligent qui « monitore » le corps et envoie des stimulations au système nerveux pour limiter la douleur, maintenir les organes en bonne santé, etc. L'agence finance également, tout comme les NIH, les instituts de la santé américains, les recherches menées par l'équipe de l'institut Feinstein, qui travaille à la mise au point de stimulateurs pour limiter les hémorragies, la colite ulcérative, le diabète, l'obésité, le lupus et même les cancers. *« La médecine bioélectronique ne fait que commencer,* commente Kevin Tracey. *Le plus grand défi est maintenant de cartographier les nerfs afin d'identifier de nouvelles cibles et créer des outils de contrôle. »* Hacker notre système nerveux, en somme. ■

• Le prénom a été changé

Un spectaculaire retour à un état de conscience

La stimulation du nerf vague d'un patient victime d'un accident de la route l'a fait passer d'un état végétatif à un état de conscience minimale. De nouveaux essais vont avoir lieu.

Cela faisait quinze ans que Guillaume T., 35 ans, était plongé dans un état végétatif, à la suite d'un accident de la route ayant causé une sévère lésion cérébrale. Éveillé mais ne répondant pas à diverses stimulations externes (comme serrer la main ou suivre du regard), il vivait ainsi au sein de sa famille, avec d'infimes chances de récupérer. C'est alors que l'équipe d'Angela Sirigu, directrice de recherche à l'Institut des sciences cognitives Marc-Jeannerod de Lyon (CNRS et université Claude-Bernard-Lyon I) et Jacques Luauté, chef de service au centre de rééducation neurologique à l'hôpital Pierre-Wertheimer de Lyon, ont décidé en 2016, en accord avec la famille, de tenter le tout pour le tout, en stimulant le nerf vague. *« L'idée m'est venue il y a dix ans lors de la visite d'un centre hospitalier italien où des patients épileptiques étaient implantés avec un stimulateur vagal et rapportaient un état de bien-être,* explique Angela Sirigu. *L'étude de l'anatomie de ce nerf m'a appris qu'il était connecté aux régions qui sont "bloquées" dans l'état végétatif. »* Cet état pourrait en effet être dû à une déconnexion entre les neurones du cortex (les couches neuronales qui recouvrent les hémisphères) et ceux des régions sous-corticales.

4-7 hertz
La gamme de fréquence qui distingue l'état végétatif de l'état de conscience minimale.

Une influence sur des neurotransmetteurs

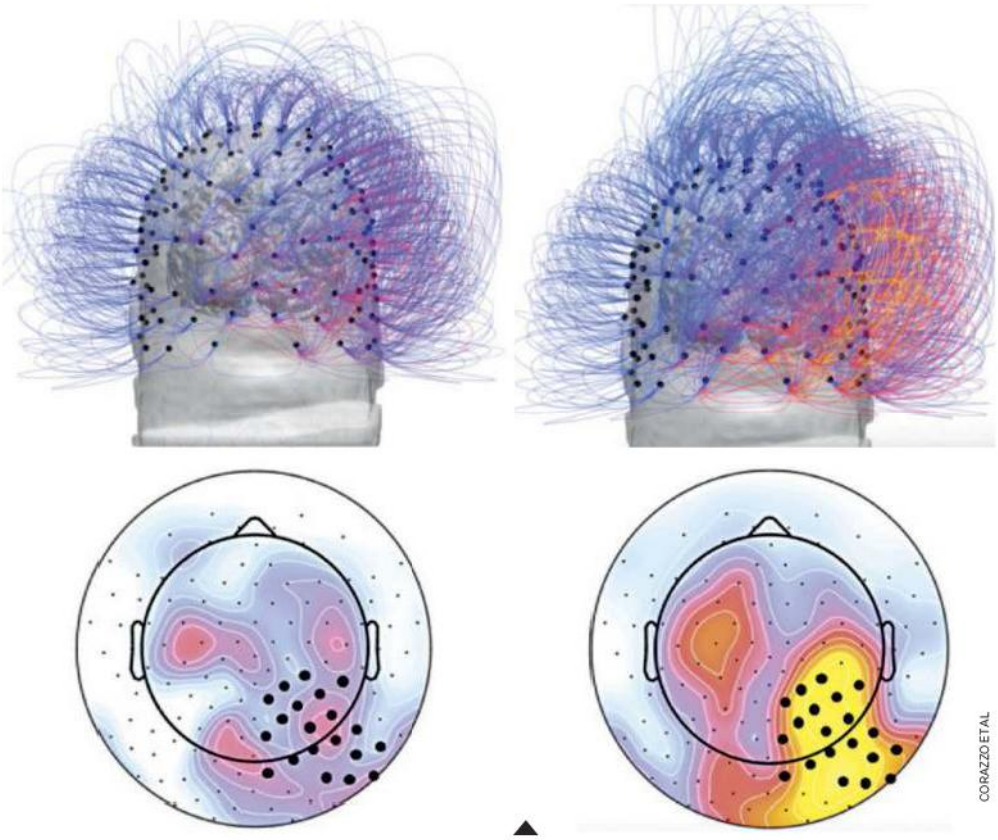
Il y aurait en particulier « blocage » d'une des deux régions appelées thalamus, qui joue un rôle majeur dans le transfert vers le cortex d'information des régions sous-corticales, comme la formation réticulée, impliquée dans l'éveil. *« Or le nerf vague module l'activité de la formation réticulée,* explique la chercheuse. *De plus, celui-ci influence la transmission de la sérotonine, de la dopamine, de l'ocytocine et de la noradrénaline, des neurotransmetteurs importants pour la vigilance, l'attention et la motivation. »* L'intervention sur Guillaume T., en avril 2016, avait donc pour but

RÉA

« L'étude de l'anatomie de ce nerf m'a appris qu'il est connecté aux régions qui sont "bloquées" dans l'état végétatif »

Angela Sirigu, directrice de recherche à l'Institut des sciences cognitives Marc-Jeannerod de Lyon (CNRS et université Claude-Bernard-Lyon-I)

Délivré à 68a5361d-095c-11ea-96c2-ecf4bbeeaa84 le 2019-11-17 18:21:30



CORAZZOETAL

L'activité électrique du cerveau mesurée par un casque EEG montre le partage d'informations entre aires cérébrales avant stimulation du nerf vague (à gauche) et après (à droite) pendant six mois. L'activité a augmenté fortement dans les régions impliquées dans le mouvement et la conscience.

d'activer le réseau thalamo-cortical en jeu dans les mécanismes d'éveil et de stimuler la diffusion des neuromédiateurs.

Suivant un protocole similaire à celui de l'épilepsie, Pierre Bourdillon et Marc Guénot, neurochirurgiens à l'hôpital Pierre-Wertheimer, ont implanté une électrode de stimulation sur la branche gauche du nerf vague de Guillaume T., au niveau du cou. Un générateur a été inséré sous la peau, déclenchant une stimulation électrique de trente secondes toutes les cinq minutes. « *Déjà le jour de l'intervention, nous avons remarqué un état d'éveil étonnant avec les yeux très ouverts, probablement dû à une manipulation importante du nerf durant la chirurgie,* relate Angela Sirigu. *Puis, quand nous avons amplifié la stimulation, au bout d'un mois, nous avons vu des résultats très encourageants.* »

L'homme a ainsi pu répondre à des ordres (suivre des yeux un objet, tourner la tête) et son attention pouvait être soutenue pendant qu'on lui faisait la lecture. Guillaume T. a alors été soumis aux tests comportementaux d'évaluation du coma selon l'échelle internationale Coma Recovery Scale-Revised (CRSR) afin de faire la distinction entre état d'éveil non-répondant (végétatif) et répondant. Résultat : Guillaume T. est passé d'un score de CRS-R de 5 à 10, indiquant le passage d'un état végétatif à un état de conscience minimale ! Les examens d'imagerie cérébrale par Pet-scan et électroencéphalogramme (EEG) ont aussi montré des « *changements majeurs* ». « *Après la stimulation vagale, certains signaux EEG ont été augmentés dans une gamme de fréquence appelée thêta (4-7Hz), qui distingue l'état végétatif de l'état de conscience minimale,* assure Angela Sirigu, *et particulièrement dans les zones du cortex importantes pour le mouvement, les sensations corporelles et la conscience.* »

Des résultats jugés « très importants »

Pour Angela Sirigu, ces résultats constituent un véritable espoir. Quant à Steven Laureys, neurologue au CHU de Liège, il les juge « *très importants* ». « *Ces résultats permettent de rejeter le vieux dogme qui prétend que, passé un certain temps dans un état d'éveil non répondant, il n'y a plus rien à faire.* » Ce spécialiste mondialement connu du coma estime de surcroît qu'« *il ne faut pas donner de faux espoirs aux familles mais pas de faux désespoirs non plus. Dans ce genre de cas, la base est de mettre rapidement en place une rééducation dans le meilleur centre possible. Complétée par des interventions (stimulations) qui peuvent encore améliorer l'état de conscience* ».

Le neurologue émet dans le même temps quelques critiques à l'égard de ses collègues. « *J'aurais souhaité que l'état du patient et l'effet de la stimulation soient concrètement mieux décrits. Notamment, que les auteurs détaillent ce qu'il peut faire, pour évaluer le bénéfice clinique.* »

On ne saurait conclure ici sur cette étonnante sortie de l'état végétatif de Guillaume T. sans rappeler qu'une grave infection, sans lien avec l'intervention, selon le rapport du comité de surveillance établi en novembre 2017, l'a finalement frappé. Sorti de l'étude en septembre 2016, il est décédé en juin 2017. Aujourd'hui, l'équipe de Lyon lance de nouveaux essais, sur quatre patients (peut-être plus) en état d'éveil répondant minimal qui, selon Angela Sirigu, « *ont de meilleures potentialités de récupération* ». La chercheuse, qui a reçu beaucoup de demandes et d'encouragements, assure que l'équipe « *y croit fermement* ». ■

POUR EN SAVOIR PLUS

- Le malaise vagal : définition, symptômes, traitement, sur le site de *Sciences et Avenir* : **sciav.fr/854vagal**
- La maladie de Crohn, qu'est-ce que c'est ? **sciav.fr/854crohn**
- Conférence Tedmed de Kevin Tracey : « Comment l'électricité pourrait remplacer vos médicaments » (en anglais) : **sciav.fr/854tedmed**
- L'échelle d'évaluation du coma CRS-R utilisée dans le cas de Guillaume T. : **sciav.fr/854coma**

Délivré à 68a5361d-095c-11ea-96c2-ecf4bbeeaa84 le 2019-11-17 18:21:30

Améliorez votre tonus vagal

Le nerf vague peut être stimulé naturellement grâce au yoga, à l'hypnose ou encore à la méditation de pleine conscience.

LE « PACIFICATEUR », tel pourrait être le surnom du nerf vague ! C'est lui qui donne un bon ou mauvais « tonus vagal », un tonus qui confère *« la capacité de retour au calme après un stress »*, explique Sonia Pellissier, chercheuse au Laboratoire interuniversitaire de psychologie, personnalité, cognition et changement social (université Savoie-Mont-Blanc, université Grenoble-Alpes). Encore faut-il pouvoir l'évaluer. C'est ce que l'on réalise de manière indirecte en mesurant par électrocardiogramme la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) au repos. Une bonne tonicité vagale se traduit par des variations spontanées et amples du rythme cardiaque de repos, signes d'une bonne régulation. Problème, ce tonus peut être altéré par divers facteurs tels qu'un traumatisme précoce, voire intra-utérin. Résultat, *« un nerf vague faible peut être associé à un profil anxieux »*.

L'environnement exerce aussi son influence sur le système nerveux. *« Si vous êtes confrontés quotidiennement au stress, au-delà de vos ressources, votre tonus vagal peut en être affecté*, affirme la chercheuse, *ce qui vous expose à une moins bonne régulation des émotions. »* Au fil du temps, une diminution chronique du bon fonctionnement vagal va prédisposer à des pathologies, *« au stress chronique et aux troubles associés comme la dépression, le burn-out »*, confirme Sonia Pellissier.

ELECTROCORE CERBOMED

Les stimulateurs externes (ci-dessus, deux modèles disponibles) ne font pas pour l'instant l'objet d'un consensus médical.

Comment y remédier ? Grâce aux progrès de la recherche, une augmentation de la tonicité du nerf vague est rendue possible par stimulation électrique invasive (*lire p. 37*). Il existe aussi des stimulateurs externes (transcutanés) à placer sur la peau, au niveau du cou ou dans l'oreille. *« Ces stimulateurs sont en vente libre, mais il n'y a pas de consensus médical sur ces appareillages*, met en garde cependant Sonia Pellissier. *On ignore l'efficacité d'un tel système, selon le modèle ou la pathologie ciblée. »*

> « Tout ce qui permet d'améliorer la régulation émotionnelle va renforcer le pouvoir du nerf vague »
> **Pr Bruno Bonaz,** gastroentérologue, au CHU de Grenoble

Un de ces appareils, le stimulateur GamaCore (de l'américain ElectroCore) vient cependant de recevoir l'autorisation de la FDA, l'agence américaine du médicament, pour traiter les migraines. Le nerf vague peut aussi être stimulé naturellement. En mai 2017, Agnieszka Golec de Zavala et Dorottya Lantos, chercheuses en psychologie à l'université de Londres (Royaume-Uni), ont démontré que deux minutes de postures en extension de yoga conféraient un bien-être et un niveau d'énergie supérieurs à d'autres postures. Pourquoi ? *« Nos résultats suggèrent que même une courte pratique des poses de yoga peut affecter positivement le tonus vagal, nous faisant sentir plus satisfaits et heureux »*, déclarent les chercheuses.

Chanter mais aussi mâcher du chewing-gum !

Même note positive vis-à-vis de l'hypnose, selon le professeur Bruno Bonaz du CHU de Grenoble *(lire l'interview p. 34)*, qui lui-même s'est formé à la pratique. *« Méditation de pleine conscience, cohérence cardiaque (méthode de respiration), etc. Tout ce qui permet d'améliorer la régulation émotionnelle va renforcer le pouvoir du nerf vague »*, assure le gastroentérologue. *« Il nous manque cependant de plus amples études contrôles et comparatives de ces méthodes à court et à long terme, sur plus de six mois »*, commente Sonia Pellissier. Les études les plus disparates montrent que chanter renforce le tonus vagal, de même que mâcher du chewing-gum, car le nerf vague est plus actif lors de la digestion ! Sans oublier l'activité physique. Pendant le sport, le nerf vague est inhibé pour permettre au cœur d'accélérer. En revanche, après l'activité, lorsque l'on récupère, se produit un « rebond vagal » qui confère une sensation de bien-être. À privilégier. ■

@Elena Sender

Délivré à 68a5361d-095c-11ea-96c2-ecf4bbeeaa84 le 2019-11-17 18:21:30