

**Faculté des sciences de la motricité**

**La stimulation du nerf vague pour améliorer les fonctions motrices et cognitives des personnes souffrant de démence : Une revue systématique et méta-analyse**

Auteurs : Charline Alsteens et Charlotte Mahieu  
Promoteur(s) : Gauthier Everard  
Année académique 2023-2024  
Master en kinésithérapie et réadaptation [60.0] - KINE2M

## **Remerciements**

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord, un grand merci à Monsieur Gauthier Everard pour sa présence, ses remarques et son suivi tout au long de la réalisation de ce mémoire. Sans lui, nous ne serions pas arrivées à un tel résultat.

Ensuite, nous voudrions remercier Madame Louise Declerck pour ses ateliers mémoires qui nous ont grandement aidé en nous orientant sur la bonne voie.

Et pour finir, un grand merci à nos proches qui nous ont soutenu dans la réalisation de ce mémoire.

<b>Abréviations.....</b>	<b>1</b>
<b>1 Introduction.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Définition .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2 Impacts sur les activités de la vie quotidienne et symptômes .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Traitements actuels et nouveaux .....</b>	<b>3</b>
<b>1.4 Objectifs du mémoire.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Méthode.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Protocole .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Stratégie de recherche bibliographique .....</b>	<b>5</b>
<b>2.3 Critères d'éligibilité.....</b>	<b>5</b>
<b>2.4 Sélection des études.....</b>	<b>6</b>
<b>2.5 Extraction des données.....</b>	<b>7</b>
<b>2.6 Risques de biais .....</b>	<b>7</b>
<b>2.7 Analyse statistique.....</b>	<b>8</b>
<b>3 Résultats .....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Sélection des études.....</b>	<b>10</b>
<b>3.2 Caractéristiques des études sélectionnées .....</b>	<b>11</b>
<b>3.3 Evaluation de la qualité méthodologique des études.....</b>	<b>11</b>
<b>3.4 Résultats de chaque étude .....</b>	<b>13</b>
<b>3.4.1 Sécurité du traitement.....</b>	<b>13</b>
<b>3.4.2 Efficacité .....</b>	<b>16</b>
<b>4 Discussion .....</b>	<b>25</b>
<b>4.1 Résumé des principaux résultats .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2 Discussion des principaux résultats .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2.1 La sécurité du traitement .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2.2 Efficacité du traitement sur les troubles moteurs .....</b>	<b>27</b>
<b>4.2.3 Efficacité du traitement sur les troubles cognitifs.....</b>	<b>29</b>
<b>4.3 Avantages et limites de la SNV.....</b>	<b>30</b>
<b>4.4 Limites et points fort de notre étude.....</b>	<b>32</b>
<b>5 Conclusion .....</b>	<b>34</b>
<b>6 Bibliographie .....</b>	<b>35</b>

## **Abréviations :**

AD	Maladie d'Alzheimer
ADAS-cog	Alzheimer's disease assessment scale cognitive subscale
AVJ	Activités de la vie quotidienne
CI	Intervalle de confiance
CIF	Classification internationale du fonctionnement
D-KEFS	The delis-kaplan executive function system
DMS	Différence moyenne standardisée
ECRs	Essais contrôlés randomisés
FOG	Freezing of gait
GRADE	Grading of recommendation assessment development and evaluation
MDS-UPDRS – Part III	MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MMSE	Mini mental state examination
MOCA-B	Montreal cognitive assessment basic
PD	Maladie de Parkinson
QdV	Qualité de vie
RD	Différence de risque
SMD	Différence Moyenne Standardisée
SNV	Stimulation du nerf vague
TUG	Time up and go test

# **1 Introduction**

## **1.1 Définition**

La démence constitue un défi de santé publique majeur qui touche environ 55 millions d'individus dans le monde et est en constante augmentation (Wang et al., 2021). Cette pathologie est classée comme étant la septième cause de décès mondial, atteignant plus de 20% des personnes âgées de 85 à 90 ans, et constitue une importante cause de perte d'autonomie (OMS, 15/03/2015).

La démence est un terme médical qui englobe un ensemble de symptômes cognitifs et comportementaux qui se développent progressivement, évoluent lentement et généralement de manière irréversible (Huang, 2023). La démence peut avoir différentes origines, parmi lesquelles la maladie d'Alzheimer est la plus répandue. D'autres affections neurologiques telles que la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et les démences vasculaires peuvent également y contribuer (OMS, 15/03/2015).

## **1.2 Impacts sur les activités de la vie quotidienne et symptômes**

La démence a de nombreux impacts sur la cognition ainsi que sur les fonctions motrices des patients. La perte de mémoire, principal symptôme cognitif, engendre de la frustration et de l'incompréhension auprès du patient. En outre, des troubles cognitifs tels que le raisonnement et la prise de décision, ainsi qu'une perte d'autonomie dans les tâches quotidiennes comme l'habillage et la toilette sont également observés. Des changements comportementaux et des troubles moteurs sont également courants. En effet, chez les patients atteints de Parkinson, on va observer des troubles de la marche ainsi que de la bradykinésie, des raideurs musculaires, une instabilité posturale et des tremblements au repos (Mondal et al., 2023; Wang et al., 2021). Ces symptômes, associés à la démence, augmentent le risque de chutes et la nécessité d'une assistance permanente à domicile.

L'évolution de la maladie entraîne généralement des conséquences significatives et impactantes sur le fonctionnement des patients dans leurs activités de la vie quotidienne (AVJ) ainsi que sur leur qualité de vie (QdV).

### **1.3 Traitements actuels et nouveaux**

Au vu du défi que représente la démence pour les AVJ et la QdV des patients, il est essentiel de fournir un soutien adéquat et adapté aux patients qui en sont atteints, tant dans les soins médicaux que dans les interventions thérapeutiques.

Bien qu'il n'existe actuellement aucun remède contre la démence, diverses interventions peuvent permettre d'améliorer la QdV de ces patients. Notamment par l'augmentation de l'activité physique, des interactions sociales et l'utilisation de médicaments pour contrôler certains symptômes (OMS, 15/03/2015). Cependant, malgré ces traitements et la prise en charge en réadaptation, les patients restent limités dans leurs AVJ et continuent même de décliner pour certains.

Dans ce contexte, la recherche de nouveaux moyens visant à ralentir le déclin cognitivo-fonctionnel associé à la démence est devenue cruciale. Différents traitements visant à améliorer la plasticité cérébrale ont été mis en place. En effet, des évidences suggèrent que l'amélioration de la plasticité neuronale est un excellent prédicteur de récupération motrice et cognitive dans d'autres pathologies. La stimulation du nerf vague fait partie de ces techniques. Elle vise à influencer positivement la libération de neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine et la sérotonine impliqués dans la régulation de diverses fonctions cérébrales telles que la cognition et l'exécution du mouvement (Mondal et al., 2023 ; Wang et al., 2021). Bien que son utilisation soit établie dans le traitement de l'épilepsie, des migraines et de la dépression depuis plus de 20 ans (Mondal et al., 2023; Murphy et al., 2023), son efficacité dans le contexte de la démence reste à confirmer.

La stimulation du nerf vague (SNV) est une méthode de neuromodulation qui consiste à stimuler de manière invasive ou non-invasive différentes régions du nerf vague afin de traiter une gamme de troubles neurologiques (Zhang, Zhao, et al., 2023). Le nerf vague fait partie des 12 nerfs crâniens et est celui qui a le plus long trajet et la plus large distribution. Celui-ci étant un nerf mixte, il va avoir des actions sensibles et motrices, il innerve bon nombre de structures situées dans la cavité crânienne puis dans le cou, le thorax, l'abdomen jusqu'au pelvis.

La méthode invasive se fait par l'implémentation d'électrodes directement sur le nerf vague dans sa portion du cou (Sjögren et al., 2002). La méthode non-invasive se fait par la SNV dans la région auriculaire ou cervicale de manière transcutanée (Marano et al., 2022).

Différentes études ont montré que la SNV, invasive ou non, est bien tolérée et peut avoir des effets positifs sur l'amélioration des symptômes gastroentériques ainsi que sur la marche chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Kaut et al., 2019; Lench et al., 2023; Zhang, Cao, et al., 2023). D'autres travaux ont démontré un effet positif de cette technique sur l'activité des réseaux cérébraux chez les patients souffrant d'Alzheimer (Merrill et al., 2006; Murphy et al., 2023; Sjögren et al., 2002).

Cependant, malgré ces avancées prometteuses dans le domaine de la SNV, il y a un manque d'évidence sur la réelle efficacité de cette stimulation dans la réadaptation des patients déments. Il est dès lors nécessaire de confronter les résultats de toutes les études existantes pour améliorer les connaissances sur le sujet. Or actuellement, il n'y a pas de revue systématique/méta-analyse sur cette question. De plus, il est crucial de comprendre les risques pouvant être associés à la SNV, car cette information est essentielle pour envisager son implantation en pratique clinique.

#### **1.4 Objectifs du mémoire**

L'objectif de ce mémoire visait donc à réaliser une revue systématique avec méta-analyse concernant l'efficacité et la sécurité de la SNV dans le cadre de la rééducation motrice et cognitive des patients adultes atteints de démence. Les objectifs secondaires comprenaient également l'évaluation de l'effet de ce traitement sur les biomarqueurs, l'activité, la qualité de vie et la douleur de ces patients.

## **2 Méthode**

### **2.1 Protocole**

Le protocole de cette revue systématique a été enregistré sur PROSPERO (ref: CRD42023478201). Afin de rédiger cette revue systématique et méta-analyse, les lignes directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) ont été utilisées (**annexe 1**).

### **2.2 Stratégie de recherche bibliographique**

La recherche des articles a été réalisée au sein de 4 bases de données (PubMed, Cochrane Library, Embase et Scopus). Pour ce faire, une équation de recherche a d'abord été élaborée sur EMBASE avant d'être adaptée aux autres bases de données (PubMed, Cochrane Library et Scopus) (**Annexe 2**). Ces bases de données ont été consultées jusqu'en novembre 2023.

### **2.3 Critères d'éligibilité**

Les critères PICO (*population, intervention, comparaison, outcome and study design*) ont été établis afin de répondre à la question “*La SNV est-elle sécuritaire et efficace pour améliorer les fonctions motrices et cognitives des personnes atteintes de troubles neurocognitifs légers à majeurs ?*”. Nous avons inclus toutes les études correspondant aux critères PICO suivants :

**P** : adultes (âgés > 18 ans) souffrant d'une démence (causé par une lésion cérébrale traumatique, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la démence frontale, la démence vasculaire ou tout autre type de démence) ; aucune restriction concernant l'âge, le sexe, l'appartenance ethnique, les déficits, etc.

**I** : SNV (invasive ou non-invasive ; aucune restriction en termes de dose, d'intensité, de durée, de voie d'administration et de moment de l'intervention) en complément ou en remplacement d'une thérapie conventionnelle.

**C** : Toute autre intervention/pas d'intervention.

**O** : Résultats primaires : sécurité (événements indésirables graves et non graves liés à l'intervention), fonction motrice et cognitive (selon le modèle de la CIF) // Résultats secondaires : adhésion au traitement (nombre d'abandons), activité, qualité de vie, biomarqueurs.

**S** : Etudes contrôlées randomisées (ECRs) et études pré-post SNV

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Adultes avec épilepsie ou AVC
- Protocole d'études
- Résumé de conférence
- Revue de la littérature
- Études qui analysent la fonction du nerf vague

## **2.4 Sélection des études**

Après avoir introduit les équations de recherches dans les quatre bases de données, à savoir Embase, PubMed, Cochrane Library et Scopus, toutes les références qui en sont sorties ont été stockées dans un logiciel de gestion des références : Endnote 21. Les doublons y ont ensuite été retirés.

Deux examinateurs (CA et CM) ont effectué la sélection des articles en suivant les recommandations PRISMA (Gedda, 2015). Ils ont examiné et sélectionné les articles de manière indépendante en fonction des critères d'éligibilité. Le premier tri a été réalisé sur base des titres et des résumés. Un deuxième tri a ensuite été réalisé sur base de l'entièreté du texte de chaque article. En cas de doute sur l'inclusion/exclusion d'une référence, un troisième examinateur (GE) était consulté et un accord trouvé après discussion.

Les deux examinateurs (CA et CM) ont fait une mise en commun de leurs résultats, après le premier et le deuxième tri, et ont convenu d'une liste d'articles

répondant aux critères d'inclusion pour la réalisation de cette revue systématique et méta-analyse.

## 2.5 Extraction des données

Deux examinateurs indépendants (CA et CM) ont extrait les données suivantes : nombre d'individus, nombre d'abandons, âge, diagnostic et temps écoulé depuis ce diagnostic, conception de l'intervention (type, dose, durée, intensité), conception de l'intervention de contrôle (le cas échéant), durée de l'évaluation de suivi (le cas échéant), conception de l'étude, résultats primaires et secondaires au départ, après l'intervention et lors du suivi (le cas échéant), principaux résultats de l'étude, pays où l'étude a été menée, financement de l'étude et informations sur les pays d'origine des auteurs (**Tableau 1**).

## 2.6 Risques de biais

La qualité méthodologique des ECRs inclus était évaluée indépendamment par deux examinateurs (CA et CM) à l'aide de la dernière version de l'outil *Cochrane Risk of Bias* (RoB2). Les autres types d'études ont été évalués, de manière indépendante, à l'aide de l'échelle *Downs and Black Scale* (Downs & Black, 1998).

L'outil RoB2 vise à mesurer la qualité des RCT et plus particulièrement leur validité interne. Il a été créé en 2008 et a subi une mise à jour en 2011 (Higgins et al., 2011). En comparaison avec la version originale (RoB1), l'outil RoB2 vise à rendre le processus d'analyse des ECRs plus clair et plus précis, en évaluant les potentiels problèmes dans la conception, la conduite et l'analyse des études qui pourraient mener à une mauvaise estimation des résultats. L'outil comprend 5 domaines. Les différents domaines comprennent le biais provenant du processus de randomisation, le biais dû aux déviations des interventions prévues, le biais dû aux données manquantes sur les résultats, le biais dans la mesure du résultat et le biais dans la sélection du résultat rapporté. Pour chaque catégorie et chaque variable, les examinateurs déterminent si le risque de biais est faible ou élevé, ou incertain. Les résultats de l'analyse du risque de biais sont ensuite stockés dans un fichier Excel

(disponible sur [riskofbiasinfo.org](http://riskofbiasinfo.org)) et un risque de biais total est calculé pour chacune des études incluses.

L'échelle *Downs and Black Scale* est un outil d'évaluation critique et complet qui permet l'évaluation méthodologique des études randomisées ou non randomisées. Cette échelle comprend 27 items répartis en 5 catégories : rapport, la validité externe, la validité interne – Biais, la validité interne – Confusion et puissance. Si l'item est respecté, on lui accorde 1 point, dans le cas contraire 0 point. Dans certains cas, si l'information n'est pas présente, on évalue l'item comme étant impossible à déterminer, ce qui équivaut également à un score de 0 point. Le score final de l'échelle *Downs and Black Scale* est le résultat de la somme de chaque critère, ce qui donne un score entre 0 et 27. Un score supérieur à 20 est considéré comme très bien, entre 15 et 19 bien, entre 11 et 14 comme équitable et un score inférieur ou égal à 10 est considéré comme médiocre (Peek et al., 2007).

## **2.7 Analyse statistique**

Toutes les études dont les résultats étaient disponibles ont été incluses dans la synthèse quantitative. Si une étude rapportait des valeurs d'erreur standard ou des intervalles de confiance, les valeurs d'écart-type étaient calculées selon le *Cochrane Handbook*. Similairement, les médianes et écarts interquartiles ont été converties en valeurs moyennes et écart-type selon la méthode de Wan et al., 2014.

Le logiciel RevMan 5.3 a été utilisé pour générer des graphiques en forêt à partir des études incluses dans la méta-analyse. Pour les ECRs, les scores en post-intervention ont été comparés entre le groupe expérimental et le groupe contrôle. Lorsque le score en post-intervention n'était pas disponible, l'amélioration moyenne était comparée entre les deux groupes. Pour chacune des analyses, nous avons utilisé un modèle à effets-aléatoire. En cas d'hétérogénéité statistique, ce modèle offre une approche plus conservatrice (proposant des intervalles de confiance plus larges) que le modèle à effet-fixe.

En ce qui concerne l'évaluation de la sécurité de la SNV, étant donné la nature dichotomique de résultats rapportés (nombre d'effets indésirables, nombre d'abandons), nous avons mesuré la différence de risque (RD) entre l'intervention

du groupe expérimentale et celle du groupe contrôle. La RD représente la différence de risque observé (proportion de participants pour lesquels nous avons observé l'évènement) entre les deux groupes.

Pour ce qui est de l'évaluation de l'effet de la SNV sur les différentes variables de fonctionnement, étant donné que les échelles utilisées étaient hétérogènes, une différence moyenne standardisée (DMS) et un intervalle de confiance à 95 % ont été calculés pour chaque étude. La DMS représente le rapport entre la différence d'effet moyen entre les groupes et l'écart type groupé de l'effet parmi les participants.

L'hétérogénéité entre les différents essais a été estimée à l'aide du test  $I^2$ . Comme suggéré par le *Cochrane Handbook*, l'hétérogénéité était classifiée comme non significative pour  $I^2 < 30\%$ , modérée pour un  $I^2$  entre 30 % et 50 %, substantielle pour un  $I^2$  entre 50 % et 75 % et considérable pour  $I^2 > 75\%$ .

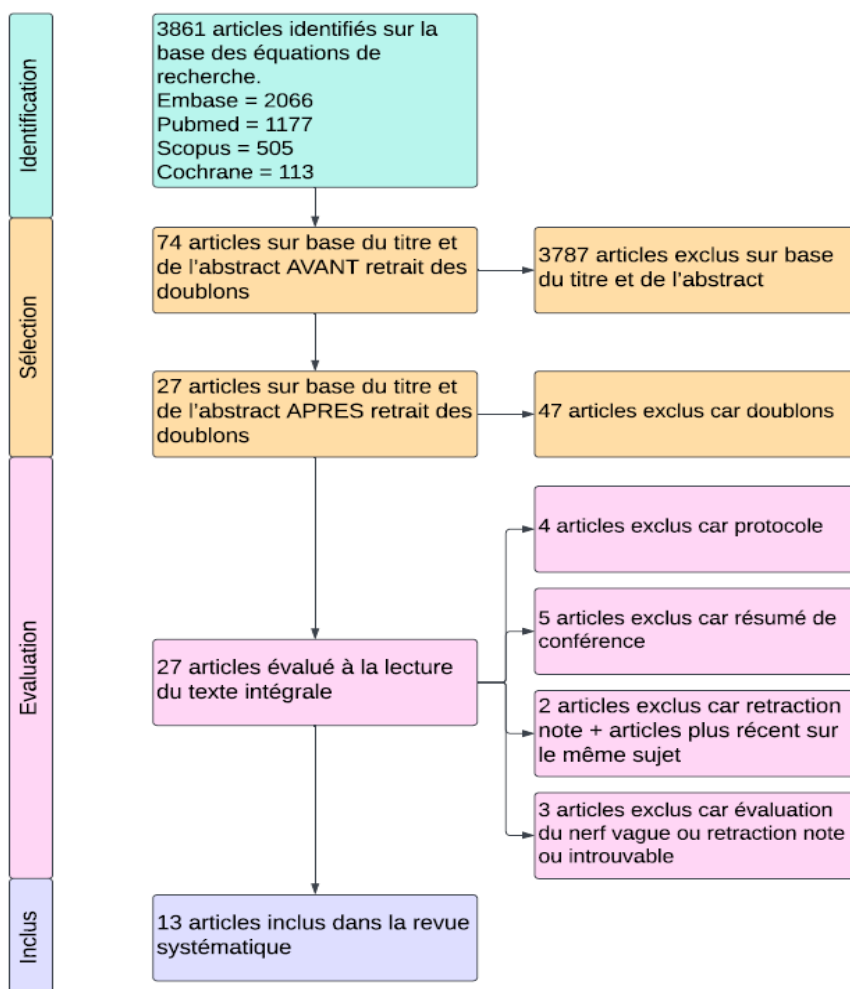
Lorsqu'un graphe en forêt comprenait plus de 10 études, les biais de publication étaient évalués visuellement avec une représentation graphique en entonnoir. En cas d'asymétrie du graphique en entonnoir ou de présence de valeurs aberrantes, une analyse de sensibilité était réalisée.

Enfin, l'approche *GRADE* a été utilisée pour évaluer le niveau de certitude de l'évidence. Cette méthode permet d'obtenir un niveau de certitude concernant les résultats globaux des différentes analyses en tenant compte du nombre d'études incluses, de la conception globale de l'étude, de l'évaluation du risque de biais, de l'hétérogénéité, de la précision et de la taille de l'effet.

### 3 Résultats

#### 3.1 Sélection des études

Les équations de recherche ont permis d'identifier 3861 références en provenance des quatre bases de données utilisées (Embase = 2066, Scopus = 505, Pubmed = 1177, Cochrane = 113). Après la première sélection, sur base du titre et du résumé des références, 74 articles ont été sélectionnés. Après le retrait des doublons, il restait alors un total de 27 références. Après la deuxième sélection sur base de la lecture du texte intégral, 13 articles ont été sélectionnés. Le diagramme de flux, ci-dessous en **Figure 1**, synthétise le processus de sélection.



**Figure 1** : Diagramme de flux PRISMA études incluses

### 3.2 Caractéristiques des études sélectionnées

Parmi les 13 articles sélectionnés pour l'écriture de cette revue systématique, 7 sont des ERC et 6 sont des études pilotes. Ces études ont été réalisées dans différents pays, à savoir : la Chine (n = 3), la Suède (n = 2), la Grande-Bretagne (n = 1), l'Inde (n = 2), les Etats-Unis (n = 2), l'Allemagne (n = 1) et l'Italie (n = 2). Au niveau du recrutement, 7 études ont sélectionné leurs participants dans un seul et même centre, 5 études les ont sélectionné dans différents endroits et une étude ne donne pas d'information sur le lieu du recrutement. Enfin, par rapport à la méthode utilisée, les auteurs de 3 articles ont utilisé une méthode invasive, et les auteurs des 10 autres articles ont utilisé une méthode non-invasive. Au niveau de la région stimulée, les auteurs de 5 articles font la SNV au niveau du cou à gauche et les auteurs des 5 autres font la SNV au niveau de l'oreille.

Les caractéristiques des participants sont reprises de façon synthétisée dans le **tableau 1**. Cette revue systématique reprend un total de 326 participants. La taille d'échantillon de chaque étude varie entre 6 et 50 participants avec une moyenne de 25 par étude. L'âge des participants est répertorié entre 30 et 80 ans avec une moyenne d'âge de 61,67.

Parmi les articles sélectionnés, il y en a 8 qui ont évalué des patients PD, 2 des patients AD, 2 des patients souffrant de troubles cognitifs légers et 1 des patients dont l'atteinte démentielle s'est développée dans un contexte de traumatisme crânien.

### 3.3 Evaluation de la qualité méthodologique des études

Par ailleurs, le risque de biais des ERC a été évalué selon l'outil Cochrane (RoB2) dont les détails sont disponibles en **Annexe 3**. A la suite de cette analyse, les informations qui ont été tirées sont les suivantes (**Figure 2**) :

Le risque de biais global montre que 57,1 % (n=4) des études avaient un risque de biais incertain tandis que 42,9 % (n=3) des études avaient un risque de biais élevé. La majorité des études analysées (71,4%, n=5) ont montré un faible

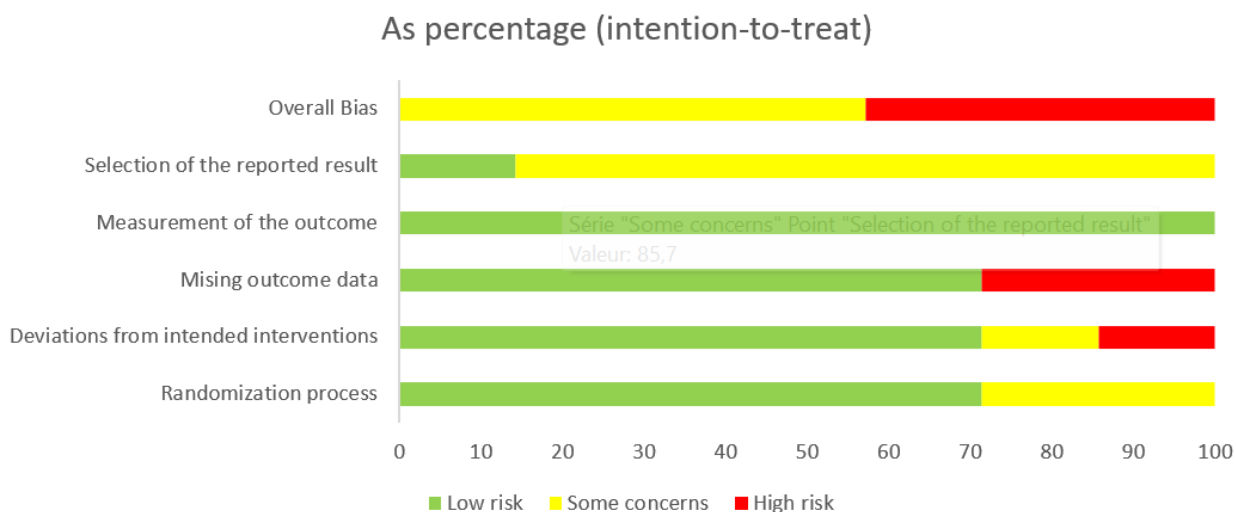
risque de biais dans le domaine de la randomisation, tandis que les 28,6 % restants (n=2) ont montré un risque de biais incertain.

Au niveau des déviations par rapport aux interventions prévues, 71,4 % (n=5) des études ont montré un faible risque de biais et 14,3 % (n=1) ont montré un risque de biais incertain. Les 14,3 % restants (n=1) ont montré un risque de biais élevé.

Concernant les données manquantes, 71,4 % (n=5) des études ont montré un faible risque de biais tandis que 28,6 % (n=2) des études ont montré un risque de biais élevé.

La totalité des études (100%, n=7) a montré un faible risque de biais dans la mesure du résultat.

Enfin, la sélection des résultats rapportés a montré que seulement 14,3 % (n=1) des études avaient un risque de biais faible alors que 85,7 % (n=6) des études montrent un risque de biais incertain.



**Figure 2** : Vue d'ensemble des résultats RoB2

La qualité méthodologique des 6 études pré-post a été évaluée grâce à l'échelle *Downs and Black Scale*. Une étude atteint un niveau de qualité méthodologique très bonne avec un score de 21, trois ont une qualité

méthodologique bonne (avec un score de 17 pour deux d'entre elles et de 16 pour la dernière). Enfin, les deux dernières sont considérées comme ayant une qualité méthodologique équitable avec un score de 14 et de 11. Les études incluses ont des scores allant de 11 à 21 sur 27 avec une médiane à 16,5. Le détail des scores est disponible dans le tableau en **Annexe 4**.

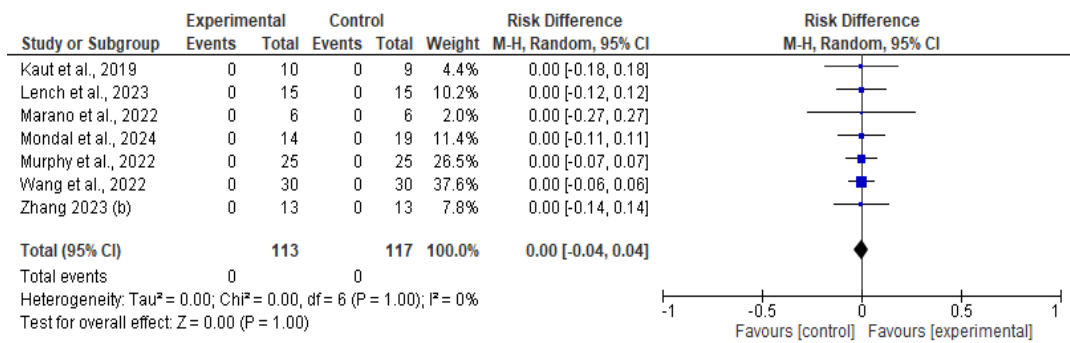
### **3.4 Résultats de chaque étude**

Les articles inclus ont évalué les effets de SNV sur différentes fonctions des patients atteints de démence. Certains se sont concentrés sur la sécurité du traitement, d'autres sur l'efficacité vis-à-vis des troubles moteurs, des paramètres de marche ainsi qu'au niveau de la cognition.

#### **3.4.1 Sécurité du traitement**

##### ***3.4.1.1 Effets indésirables sérieux***

Comme cela est illustré à la figure 3, aucun des ECRs incluses n'a renseigné d'effet indésirable dans aucun des groupes contrôle et interventionnel. Le risque d'observer un effet indésirable sérieux auprès des patients souffrant de troubles neurocognitifs majeurs n'est donc pas significativement plus élevé lors d'une intervention comprenant de la SNV comparé aux autres interventions (DR = 0.0 ; 95% CI = -0.04 – 0.04 ; p = 1.00 ; I<sup>2</sup> = 0%). Pour cette variable, le niveau de certitude de l'évidence est considéré comme étant faible (**Annexe 5**).



**Figure 3.** Forest-plot représentant la différence de risque de survenue d’effets indésirables sérieux dans le cadre d’une intervention comprenant de la stimulation du nerf vague, en comparaison aux autres types d’intervention.

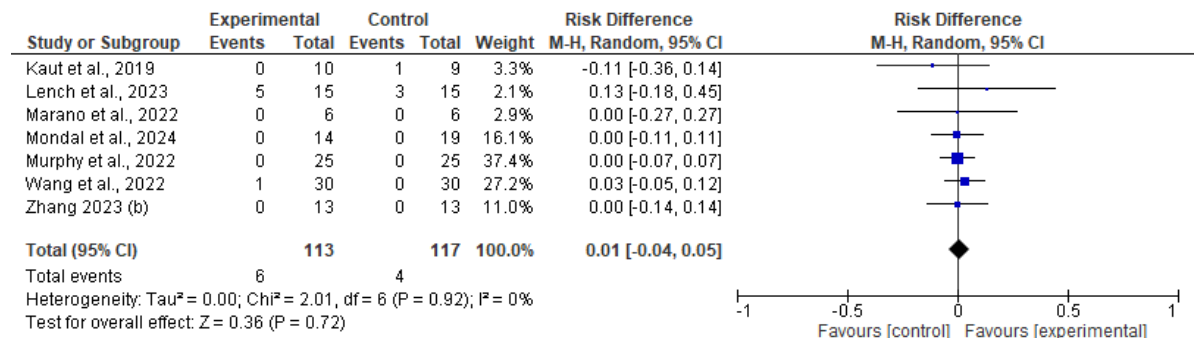
Parmi les autres types d’études incluses, aucune n’a rapporté d’effet indésirable sérieux.

### 3.4.1.2 Effets indésirables non-sérieux

Parmi les ECRs inclus, trois ont rapporté des effets indésirables non sérieux. Dans l’étude de Kaut et al., un des participants du groupe contrôle a souffert d’une modification de la peau (*skin alteration*). Dans l’étude de Lench et al., cinq participants du groupe expérimental ont rapporté les symptômes suivants : difficulté à dormir, légers maux de tête, fatigue, nausée, oreille qui siffle, dents qui grincent, présence de fluide dans l’oreille et vertige. Dans cette même étude, trois des participants du groupe contrôle ont rapporté des symptômes relativement similaires (maux de tête, difficulté à dormir, fatigue, douleur de nuque et problèmes de concentration). Enfin, dans l’étude de Wang et al., un participant du groupe expérimental s’est plaint d’acouphènes et de migraines.

L’analyse statistique présentée en Figure 4, montre que le risque de survenue d’un effet indésirable non-sérieux à la suite de l’utilisation de la SNV n’est pas significativement supérieur à celui des autres types d’interventions (DR = 0.01 ; 95% CI = -0.04 – 0.05 ; p = 0.72 ; I<sup>2</sup> = 0%). Pour cette variable, le niveau de certitude de l’évidence est considéré comme étant faible (**Annexe 5**).

Plusieurs études (n=6) ont montré que la SNV, invasive ou non, était généralement bien tolérée par les patients (Kaut et al., 2019; Lench et al., 2023; Merrill et al., 2006; Sjögren et al., 2002; Zhang, Cao, et al., 2023; Zhang, Zhao, et al., 2023). Les études pilotes ont néanmoins révélé d'autres effets secondaires que ceux rapportés dans les ECRs. Dans l'étude de Merrill et al., qui comprenait de la SNV invasive, sur 17 patients, 16 ont présenté de l'enrouement, 3 de la toux, 8 de la douleur et 3 de la dysphagie. Alors que chez Sjorgren et al., qui comprenait aussi de la SNV invasive, sur 10 patients, un seul a présenté de la douleur (Merrill et al., 2006; Sjögren et al., 2002). Les auteurs de ces études ont tous rapporté que ces symptômes tendaient à diminuer avec le temps et finissaient par disparaître complètement. A la fin de l'étude de Merrill et al. ainsi que de celle de Sjögren et al., tous les patients ont pris la décision de continuer leur traitement par SNV.



**Figure 4.** Forest-plot représentant la différence de risque de survenue d'effets indésirables non-sérieux dans le cadre d'une intervention comprenant de la stimulation du nerf vague, en comparaison aux autres types d'intervention.

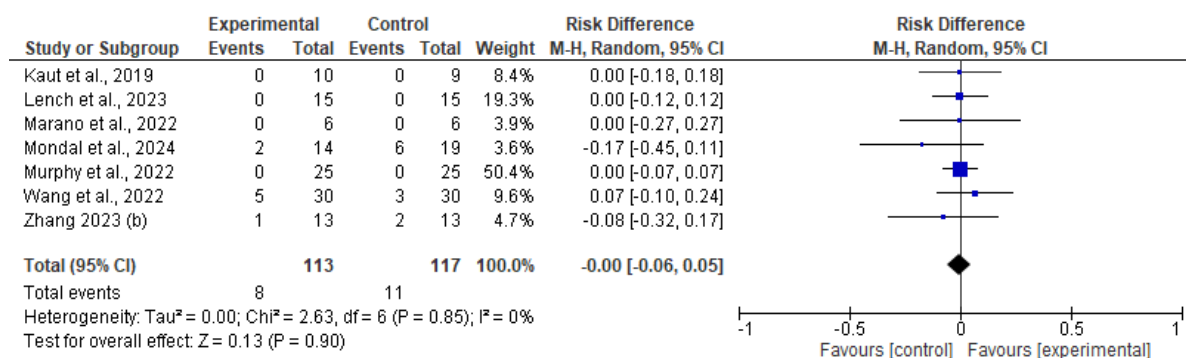
### 3.4.1.3 *Abandons*

Trois ECRs ont rapporté des abandons au sein de leur échantillon. Dans l'étude de Mondal et al. 2023, deux participants du groupe expérimental et six participants du groupe contrôle ont abandonné avant la première évaluation post-interventionnelle. Dans l'étude de Wang et al., cinq participants du groupe expérimental et trois participants du groupe contrôle ont abandonné avant la fin du protocole. Dans l'étude de Zhang et al., un participant du groupe expérimental et

deux participants du groupe contrôle n'ont pas poursuivi l'expérience jusqu'au bout.

Comme cela est illustré à la Figure 5, le nombre d'abandons observé dans les interventions comprenant de la SNV n'est pas significativement supérieur à celui observé dans les autres types d'interventions (DR = -0.00 ; 95% CI = -0.06 – 0.05 ; p = 0.90 ; I<sup>2</sup> = 0%). Pour cette variable, le niveau de certitude de l'évidence est considéré comme étant faible (**Annexe 5**).

Au niveau des études pilotes (pré-post), 5 études (Merrill et al., 2006; Mondal et al., 2019; Sjögren et al., 2002; Torrecillos et al., 2022) rapportent ne pas avoir eu d'abandons des patients entre la prise de donnée pré et post stimulation. A contrario, dans l'étude de Morris et al., 2019, 2 patients n'ont pas pu terminer l'étude.



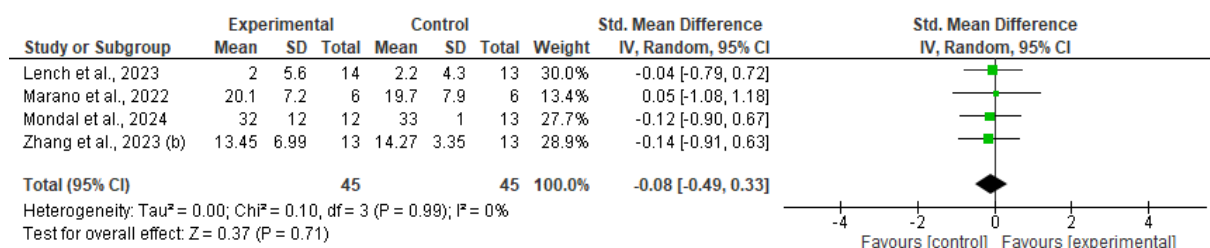
**Figure 5.** Forest-plot représentant la différence de risque d'abandons dans le cadre d'une intervention comprenant de la stimulation du nerf vague, en comparaison aux autres types d'intervention

### 3.4.2 Efficacité

#### 3.4.2.1 Troubles moteurs (MDS-UPDRS Part III)

Quatre ECRs ont évalué l'effet des interventions comprenant de la SNV sur les troubles moteurs dans la maladie de Parkinson (à l'aide du MDS-UPDRS – Part III). Comme cela est présenté à la Figure 6, les interventions comprenant de la SNV ne montrent pas d'effet significativement supérieur aux autres interventions sur les troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson (SMD = -0.08 ; 95% CI = -0.49 – 0.33 ; p = 0.71). L'hétérogénéité statistique entre les études n'est pas

considérée comme étant significative ( $I^2 = 0\%$ ). Pour cette variable, le niveau de certitude de l'évidence est considéré comme étant faible (**Annexe 5**).



**Figure 6.** Forest-plot représentant l'effet de la SNV sur les troubles moteurs, en comparaison aux autres types d'interventions.

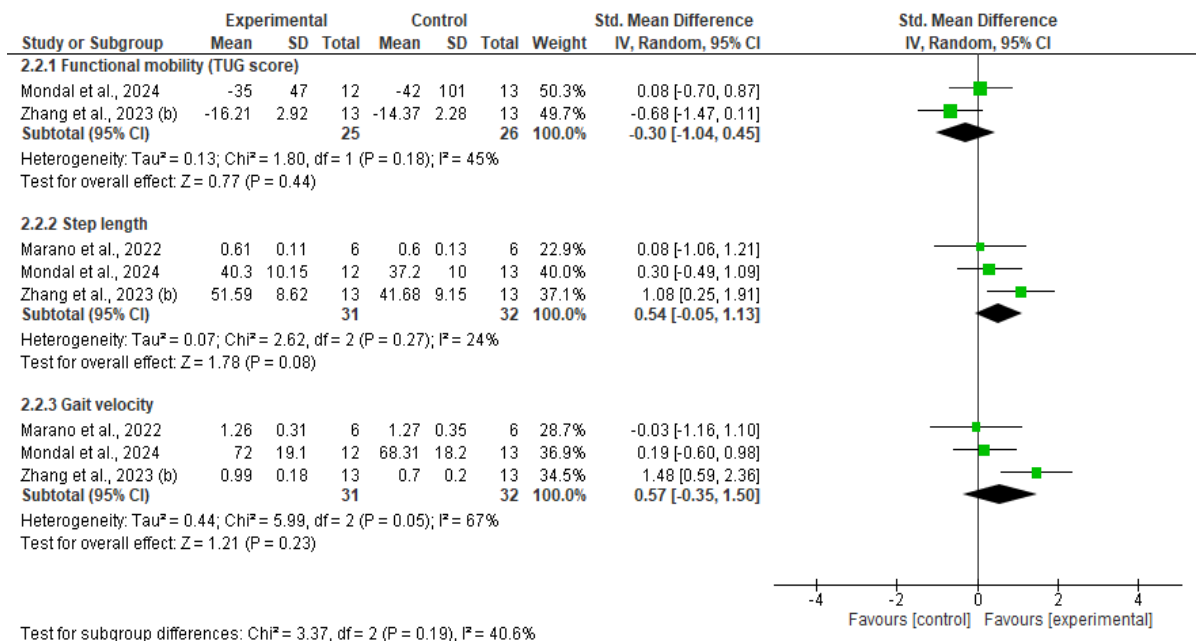
Quant aux études pilotes, une seule étude a montré une amélioration significative au niveau des scores des différentes échelles suite à l'utilisation de la SNV, notamment dans l'UPDRS III, de la *Falls efficacy scales* et dans le questionnaire FOG (Mondal et al., 2019).

### 3.4.2.2 Paramètres de marche

Trois ECRs ont évalué l'effet de la SNV sur la marche. La mobilité fonctionnelle a été évaluée par le TUG score dans deux études. La longueur de pas et la vitesse de marche ont été évaluées dans trois études.

Comme le montre la Figure 7, les interventions comprenant de la SNV n'ont pas montré d'effet supérieur aux autres interventions sur la mobilité fonctionnelle (SMD = -0.30 ; 95% CI = -1.04 – 0.45 ; p = 0.44), la longueur de pas (SMD = 0.54 ; 95% CI = -0.05 – 1.13 ; p = 0.08) et la vitesse de marche (SMD = 0.57 ; 95% CI = -0.35 – 1.50 ; p = 0.23).

L'hétérogénéité statistique est considérée comme modérée pour l'évaluation de la mobilité fonctionnelle ( $I^2 = 45\%$ ), non-significative pour l'évaluation de la longueur de pas ( $I^2 = 24\%$ ) et substantielle pour l'évaluation de la vitesse de marche ( $I^2 = 67\%$ ). Le niveau de certitude de l'évidence est considéré comme étant faible pour l'évaluation de la longueur de pas et très faible pour l'évaluation de la mobilité fonctionnelle et la vitesse de marche (**Annexe 5**).



**Figure 7.** Forest-plot représentant les effets de la SNV sur les paramètres de marche en sous-groupe, en comparaison aux autres types d'intervention.

Plusieurs études pilotes ont montré une amélioration significative des paramètres spatio-temporels de la marche, tels qu'une augmentation de la longueur du pas, de la longueur de la foulée ainsi que de la vitesse, mais aussi une diminution dans la variabilité de la longueur du pas (Mondal et al., 2019; Morris et al., 2019; Torrecillos et al., 2022). Torrecillos et al. ont par ailleurs conclu que la SNV permettait de réduire l'activité pathologique du thalamus et par conséquent atténuer les symptômes moteurs (Torrecillos et al., 2022).

### 3.4.2.3 Troubles cognitifs

Des fonctions cognitives relativement différentes ont été évaluées au sein des études incluses, limitant la possibilité d'analyse statistique. Une amélioration significative du niveau de cognition général, mesurée à l'aide du MOCA-B, a pu être observée dans le groupe avec SNV entre le score d'avant intervention et le score d'après intervention. Tandis que dans le groupe contrôle, aucune différence significative n'a été observée (Wang et al., 2022). Similairement, dans deux études (Merrill et al., 2006; Sjögren et al., 2002), une amélioration notable du niveau cognitif général a été constatée dans les évaluations ADAS-cog et MMSE, après 3 mois de stimulation avec une rétention 6 mois après l'arrêt du traitement.

Cependant, après un an de traitement, il ne semble pas y avoir de changement significatif par rapport aux résultats observés à 6 mois.

Enfin, une diminution dans les résultats au test D-KEFS « fluidité verbale » a été observée au sein du groupe ayant reçu la SNV, principalement au niveau de fluidité des lettres et la fluidité des catégories. Mais une augmentation a été notée dans le changement de catégories. Alors que dans le groupe contrôle c'est l'inverse qui a été observé (Lench et al., 2023).

**Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses**

Auteurs	Année	pays où l'étude a été menée	Type d'étude	financement de l'étude	Nbr de Participants	Ages	Invasif/non-invasif	Maladies	Recrutement	Outcome primaire
Merril et Al.	2006	Suède	Etude pilote	Alzheimerfonden, Bohuslandstingets FoU fond, Cyberonics, Inc., Fredrik och Ingrid Thuring's Stiftelse, Martina och Wilhelm Lundgrens Stiftelse, Stiftelsen för Gamla Tjänarinnor, Pfanenstills forskningsfond, the Swedish Research Council, and the Swedish Association of Neurologically Disabled.	17	Entre 57 et 81 Age moyen: 63	Invasif	Alzheimer	Centre spécialisé	Effets sur la cognition
Mondal et Al.	2019	Inde	Etude pilote	Dr. Bruce Simon (Electrocore [Basking Ridge, New Jersey]). The Institute of Neurosciences(Newcastle upon Tyne, UK)	19	Entre 30 et 80 Age moyen: 63,75	Non-invasif	Parkinson	/	Effets sur les paramètres de marche
Morris et Al.	2019	Grande-Bretagne	Etude pilote	Medical Research Council, Confidence in Concept funding	31	/	Non-invasif	Parkinson	Partout	Effets sur les paramètres de marche
Sjörger et Al.	2002	Suède	Etude pilote	Alzheimerfonden, Bohuslandstingets FoU fond, Cyberonics, Inc., Fredrik och Ingrid Thuring's Stiftelse, Martina och Wilhelm Lundgrens Stiftelse, Stiftelsen för Gamla Tjänarinnor, Pfanenstills forskningsfond, the Swedish Research Council, and the Swedish Association of Neurologically Disabled.	10	Entre 57 et 78 Age moyen: 67.0	Invasif	Alzheimer	Centre spécialisé	Effets sur la cognition
Torrecolli et Al.	2022	Italie	Etude pilote	Medical Research Council	6	/	Non-invasif	Parkinson	Centre spécialisé	Effets sur les paramètres de marche
Zhang et Al.	2023	Chine	Etude pilote	Sichuan Provincial Medical Youth Innovation Research Project et Youth Innovation Research Project of North Sichuan Medical College	10	Entre 39 et 65, Age moyen = 53,1	Invasif	Trauma crânien	En hopital	L'efficacité et la sécurité

Kaut et Al.	2019	Allemagne	RCT	Pas de financement extérieur	19 : 9 placebo et 10 nSNV	Entre 67 et 74 Age moyen nSNV: 69,6 Age moyen Placebo : 67,2	Non invasif	Parkinson	Partout	C-Breath test
Lench et Al.	2023	Etats-Unis	RCT	MUSC Center on aging	30 : 15 placebo et 15 nSNV	entre 40 et 79 ans Age moyen nSNV: 65,4 Age moyen Placebo : 68,4	Non-invasif	Parkinson	Partout	L'efficacité et la sécurité
Marano et Al.	2022	Italie	RCT	Pas d'aide financière	12 qui passe dans les deux groupes	/	Non-invasif	Parkinson	Partout	MDS-UPDRS III
Mondal et Al.	2023	Inde	RCT	L'institut des neurosciences de Kolkata	36 : 17 nSNV et 19 placebo	Entre 30 et 80 ans Age moyen: 62,5 Age moyen nSNV: 62,26 Age moyen Placebo : 60,8	Non-invasif	Parkinson	Tertiary care Hospital en Inde	MDS-UPDRS III
Murphy et Al.	2023	Etats-Unis	RCT	/	50 : 25 nSNV et 25 placebo	Age moyen: 75 Age moyen nSNV: 74,52 Age moyen Placebo : 75,88	Non -invasif	Mild cognitif impairment	Partout	Activity of network
Whang et Al.	2022	Chine	RCT	the major key project of scientific and technological innovation project of China Academy of Chinese Medical Sciences, the Fundamental Research Funds for the Central public welfare research institutes Beijing Municipal Science & Technology Commission Funds and Beijing Health Senior Care Demonstration Project with Traditional Chinese Medicin	60 : 30 nSNV et 30 placebo	entre 55 et 75 ans Age moyen nSNV: 66,9 Age moyen Placebo : 67,0	Non-invasif	mild cognitif impairment	Maison de soin	MOCA-B
Zhang et Al.	2023	Chine	RCT	The National Natural Science Foudation of China and the Jiangsu Social Development Project	26 patients répartis 13 pour placebo et 13 pour nVNS et 14 personnes controles	entre 40 et 80 ans Age moyen nSNV: 67,64 Age moyen Placebo : 66,27 Age moyen contrôle: 63,14	Non-invasif	Parkinson	Hôpital de l'université médical de Nanjing	MDS-UPDRS III, Paramètres de marches

Auteurs	Année	Maladies	Conception de l'intervention (dose, durée, intensité)	Conception de l'intervention de contrôle	durée de l'évaluation de suivi	But de l'étude	Sécurité	Cognitif	Moteur
Merril et Al.	2006	Alzheimer	2 semaines de stimulation ou la dose est progressivement augmenter. Puis 8 semaines de acute phase	/	1 an	Les résultats de cette étude sont cohérents avec les résultats d'autres traitements de la maladie d'Alzheimer, en ce sens que les patients présentent une amélioration cognitive précoce avec le traitement, suivie d'un déclin progressif et d'un retard du déclin par rapport aux performances de base.	VNS était bien tolérée. Effets indésirables: altération de la voix, toux, douleur et dysphagie, léger à modérer. Les Effets indésirables diminue voir disparaissent avec le temps	3 mois: amélioration significative pour ADAS-cog et MMSE 6mois: amélioration significative maintenu pour les deux échelles. 1 an: pas de réelle changement par rapport a 6 mois	
Mondal et Al.	2019	Parkinson	120 secondes de stimulation, 2 traitement de nVNS avec 15min entre les deux,	/	10 jours	Les résultats de cette étude sont cohérents avec les résultats d'autres traitements de la maladie d'Alzheimer, en ce sens que les patients présentent une amélioration cognitive précoce avec le traitement, suivie d'un déclin progressif et d'un retard du déclin par rapport aux performances de base.			La moyenne de l'UPDRS III augmente de façon significative. Paramètres de marche augmentent : le nbr de pas, la vitesse, la longueur des pas.
Morris et Al.	2019	Parkinson	Visites de 2h, 120 secondes d'une stimulation unique	Une stimulation qui n'active pas le nerf vagues	/	nVNS à été bien toléré et a améliorer le freezing et les paramètres de marches			Groupe actif: diminution de la variabilité de la longueur du pas et durée du pas
Sjörger et Al.	2002	Alzheimer	Sur un total de 12 semaines, paramètres initial: 25mA, 20 Hz pendant 30sec puis pause de 5minutes.	/	6 mois	Les caractéristiques de la démarche résistante à la dopamine peuvent s'améliorer avec la nVNS	VNS bien tolérée. Effets indésirables: enrouement qui disparaît avec le temps	Amélioration ou pas de déclin sur MMSE et ADAS-cog à 3 mois et 6 mois. Tous les patients ont continuer le traitement par la suite	

Torrecolis et Al.	2022	Parkinson	4 blocs de stimulation (100 secondes a 25Hz) séparé de 60sec. Pendant 12 minutes	/		Effets positifs sur la cognition			Améliore les paramètres de marches: longueur du pas et variabilité, la vitesse du pas. Plaga beta basse est associé au symptomes axial de PD dont les paramètres de marche. VNS module l'activité thalamique --> VNS réduire l'activité pathologique du STN et atténu les symptomes moteur
Zhang et Al.	2023	Trauma craniien	Test: 5Hz de VNS. On débute avec un gradient de 0.2 T et on augmente progressivement. Si Toléré: 10 sessions avec 10sec de stimulation puis 60sec de pause pour un total de 1250 stimulations avec 1 session par jour	/		pourrait induire une modulation de la puissance dans la plage bêta basse, et dont la modulation a été associée à l'amélioration des symptômes moteurs.	VNS bien tolérée. Effet indésirables: mouvement saccadé dans le bras et une raideur du cou qui est diminuer par le mvt	10 sessions de VNS mène a une amélioration cognitive chez ses patients	
Kaut et All.	2019	Parkinson	Pas reporté	Pas reporté	4 semaines de stimulation avec 4 séances/jour	Amélioration des symptomes gastro intestinaux --> Pas de changement dans le C Breath test mais à l'évaluation personnel il y a eu une évolution dans le groupe actif	VNS bien tolère et accepté chez les patients PD		
Lench et Al.	2023	Parkinson	1 h/jour pendant 10 jours sur une période de 15 jours. Fréquence: 25 Hz, Cycle de 60sec ON 30sec OFF	le groupe placebo a utilisé les memes parametres, seule différence est le site d'application (lobe de l'oreille)	15 jours	Pas d'amélioration significative au niveau du MDS-UPDRS . Pas de changement significatif au niveau de la cognition. Démontré que taVNS est sur car pas de différence entre taVNS et placebo au niv pression sanguine et bpm	VNS bien tolère et accepté. Effets indésirables: Difficulté a dormir, sensibilité a la lumière, fatigue, nausée, accouphènes, grincement de dents, anxiété et vertige	DKEFS diminue (fluidité des lettres et fluidité des catégories) dans le groupe actif. Pour le changment de catégories il y une augmentation dans le groupe actif.	Petite réduction du score MDS-UPDRS III

Marano et Al.	2022	Parkinson	Des trains de stimulation pendant 30secondes, 600 impulsions/train de stimulation(20Hz) répétée toutes les 4.5min pendant 30min (6 cycles)	le groupe placebo a utilisé les memes parametres, seule différence est le site d'application (lobe de l'oreille)	avant et apres la stimulation de 30min	Amélioration dans le UPDRS-III et dans les parametres de marche			Amélioration dans MDS-UPDRS III et dans les parametres de marche
Mondal et Al.	2023	Parkinson	2x 2min stimulation avec 5-10 min d'intervalle à 25 Hz pendant 1ms et ce 3x par jour (dès le lever, 6 à 8h après le 1er traitement et 6 à 8h après le deuxième traitement)	le groupe placebo a utilisé les memes parametres, seule différence est le site d'application (lobe de l'oreille)	évalué 4x sur une période de 12 semaines	amélioration significative dans les paramètres de marche, au niveau UPDRS-III. Amélioration Au niveau du freezing Augmentation du BDNF et diminution niveau de TNF et glutathione. (marqueur inflammatoire et un marqueur du tress oxydatif)			Amélioration de la vitesse et de la longueur du pas. Diminution du temps du passage du pas. Amélioration significative de l'UPDRS, Falls efficacy scales score et du questionnaire FOG
Murphy et Al.	2023	Mild cognitif impairment	Fréquence: 8-30 Hz, plage de largeur d'impulsion: 20-300 µs. 6 min de pré-stimulation et ensuite une pause puis denouveau 6min de stimulation tout en étant dans l'IRM	le groupe placebo a utilisé les memes parametres, seule différence est le site d'application (lobe de l'oreille)	/	des changements dans la connectivité des réseaux cognitifs.		Changement dans les réseaux de connection au niveau du lobe pariétal et temporal. Important dans notre compréhension du langage, notre capacité créer des associations de concepts et dans le raisonnement symbolique.	
Whang et Al.	2022	mild cognitif impairment	Train de stimulation: 20 Hz pdt 10sec et 100 Hz pdt 50 sec chaque minute, Une session dure 30 min et 2x par jour (matin et après-midi), 5 séances d'affilées/semaine avec 2 jours de repos	meme protocole, sauf le lieu de stimulation qui ne correspond pas au territoire du nerf vague	24 semaines	la mesure principal etait le MOCA-B, il y a eu une différence significative entre les 2 groupes en comparant avant et apres l'intervention. Les mesures secondaires que ça soit pour la mémoire ou les fonctions executives ou la qualité du sommeil il n' y a pas eu de différence significatives		Amélioration significative du score MOCA-B	
Zhang et Al.	2023	Parkinson	Fréquence: 20 Hz pendant 60 sec ON et 10sec OFF et ça pendant 30 min 2x par jour sur 7 jours consécutifs	meme protocole, sauf le lieu de stimulation qui ne correspond pas au territoire du nerf vague	évalué apres 7 jours de stimulation	la mesure principal était sur les paramètres de marches (UPDRS-III, tinetti) la mesure secondaire était l'effet sur $\Delta HbO_2$ .	VNS est bien tolérée Pas d'effet indésirable rapporté		Amélioration des paramètres de marches: la longueur du pas, de la foulée et de la vitesse et diminution de la variabilité de longueur du pas Pas de réelle différence au niveau de MDS-UPDRS III et TUG score

## **4 Discussion**

### **4.1 Résumé des principaux résultats**

Dans cette revue, 13 études ont été incluses dont 6 études pilotes et 7 ECRs. Les auteurs de ses études ont étudié différents paramètres tels que la sécurité et l'efficacité, sur lesquels la SNV pouvait avoir des impacts. Au niveau de la sécurité, les résultats de notre travail suggèrent que la SNV était plutôt bien tolérée par les patients. Si aucun effet indésirable sérieux n'a été enregistré au sein des études incluses, certains effets indésirables non sérieux (ex : enrrouement, toux, douleur, etc.) ont quant à eux été mentionnés. Par ailleurs, peu d'abandons ont été recensés parmi les différentes études. En termes d'efficacité, les résultats de notre mémoire suggèrent une amélioration des troubles moteurs tels que de l'initiation du mouvement, des tremblements et de l'amplitude du mouvement, avec une amélioration du score sur les différentes échelles suite à l'utilisation de la SNV, en comparaison avec la thérapie conventionnelle appliquée selon les groupes contrôle inclus. Des améliorations au niveau des paramètres de marche telles qu'une augmentation de la longueur du pas ou encore une diminution du freezing ont également été observées. D'un point de vue cognitif, des améliorations dans les scores de différentes échelles, évaluant les composantes cognitives telles que la mémoire, l'attention, la fluidité verbale, les fonctions exécutives ainsi que les dysfonctions cognitives, ont été notées dans les groupes recevant la SNV.

### **4.2 Discussion des principaux résultats**

Certaines variations des résultats qui seront décrites plus en détails dans les prochains paragraphes ont été observées entre les différentes études.

#### **4.2.1 La sécurité du traitement**

Aucun effet indésirable sérieux n'a été recensé dans nos études. Ce résultat semble confirmer certaines données obtenues dans d'autres études portant sur l'application de la SNV auprès de différentes populations. Cette méthode est notamment appliquée depuis plusieurs années dans le traitement de l'épilepsie réfractaire, de la dépression et des AVC (Daquin & Szekely, 2018; Mondal et al.,

2023; Ramos-Castaneda et al., 2022). Elle a donc dû faire ses preuves comme traitement sécuritaire. L'utilisation de la SNV a d'ailleurs été approuvée pour l'épilepsie au sein de l'Union Européenne depuis 1994 (Lampros et al., 2021).

Au niveau des effets indésirables secondaires, les résultats que nous avons recensés correspondent également aux effets trouvés dans des études concernant la SNV sur des patients atteints d'épilepsie. Deux études, Lampros et al., 2021 et Yang et al., 2023, qui sont respectivement une revue systématique et une ECR, ont évalué la sécurité et la faisabilité de la SNV chez des patients épileptiques. Leurs résultats montrent, qu'en moyenne, dix pourcents des patients présentent des effets indésirables secondaires dont majoritairement des maux de têtes et une irritation de la peau sur le site de stimulation. Néanmoins, les auteurs de ces travaux montrent que ces effets sont temporaires et n'ont pas empêché les patients de poursuivre leurs traitements.

Nos résultats montrent également une faible proportion d'abandons suite à l'utilisation de la SNV. Si le traitement par SNV ne semble pas apporter significativement plus d'abandons par rapport aux autres types d'interventions, il est important de noter que le taux d'abandons variait parmi les études incluses. L'étude rapportant le plus de pertes est celle qui totalisait 60 participants en comparaison à d'autres études qui ne comptaient que 10 participants. Par ailleurs, les études ayant une longue durée de traitement semblent générer plus d'abandons. D'autant que certaines études ont employé une conception 'chassé-croisé' (*crossover design*) durant laquelle les mêmes participants suivaient l'intervention du groupe contrôle et, après une période d'arrêt, l'intervention du groupe expérimental. En effet, lorsque le traitement dure trop longtemps, les abandons ont tendance à augmenter car cela demande de l'investissement de temps pour les patients puisque durant le SNV ils doivent rester au calme. Tous les patients n'ont pas spécialement le loisir de consacrer autant de moments pour réaliser la SNV (Sabers et al., 2021). D'autres facteurs ont également pu influencer la proportion d'abandons. Par exemple, dans certaines études, le traitement se faisait par auto-administration au domicile alors que pour d'autres, le patient devait se rendre à l'hôpital. Dans le premier cas, le manque de supervision a pu induire un manque de motivation et d'adhésion au traitement pouvant alors entraîner un abandon. Dans le second cas, le fait de devoir se rendre à l'hôpital pour recevoir le traitement peut avoir

représenté un enjeu pour les participants. En effet, le temps perdu pour s’y rendre, la difficulté d’accès, le manque de transports en commun sont autant de facteurs qui auraient pu entraîner un abandon.

#### **4.2.2 Efficacité du traitement sur les troubles moteurs**

Les résultats de notre analyse quantitative n’ont montré aucune différence significative entre l’efficacité de la SNV et celle des autres interventions sur l’évolution des troubles moteurs (pour la maladie de Parkinson ; à l’aide du MDS-UPDRS), la mobilité fonctionnelle, la vitesse de marche ainsi que la longueur de pas. La neutralité statistique observée entre la SNV et les autres interventions peut être attribuée à différents facteurs.

Premièrement, il est important de noter que tous les patients PD évalués étaient sous traitement stable de lévodopa au moment de leur participation aux différentes études. Cette médication est caractérisée par le phénomène ON-OFF qui est une fluctuation de l’activité motrice. Par conséquent, durant la journée, le patient alterne entre des moments où son activité est plus importante et des moments où il ressent une certaine difficulté à bouger (Romero, 2023). Bien que toutes les études incluses aient essayé d’évaluer les patients lors de leurs phases ON, cette fluctuation peut avoir eu un impact sur la fatigabilité des patients ainsi que sur l’efficacité du traitement. En effet, cette étude montre qu’entre deux prises de traitement, le patient va passer de la phase ON à la phase OFF. Ce passage d’une phase à l’autre peut être assez fatiguant pour le patient, en effet ceux-ci ne sont jamais vraiment au repos. C’est-à-dire, en fin de phase ON, les patients ont des mouvements involontaires, ce qui peut fortement fatiguer leurs muscles et, en phase OFF, ils ont des symptômes parkinsoniens. Lors de ces fluctuations, ils ont aussi des symptômes comportementaux qui apparaissent (apathie, anxiété, etc...). La combinaison de ces symptômes va impacter fortement la fatigabilité des patients, ce qui va avoir un impact sur l’efficacité du traitement. En effet, si le patient est fatigué il va moins bien supporter ou adhérer au traitement. Par ailleurs, la démence est une maladie neurodégénérative entraînant donc une dégradation des fonctions motrices et cognitives des patients au fil du temps. La SNV pourrait donc avoir eu un effet préventif (prévention tertiaire) permettant de ralentir ce déclin lié à la maladie, sans pour autant montrer d’amélioration significative par rapport au groupe contrôle.

Cette hypothèse se confirme dans la littérature. Plusieurs études suggèrent que les interventions de type neuromodulatoires peuvent contribuer au ralentissement des maladies neurodégénératives. De fait, celles-ci ont montré que les interventions de type neuromodulatoires ont des effets sur la plasticité corticale, sur l'activation des réseaux neuronaux et peuvent influencer les différentes parties du cerveau à distance. Il a aussi été démontré que certains types de neurostimulation, que ce soit une inhibition ou une facilitation brève, ont des effets sur les fonctions cérébrales et cognitives chez les patients atteints de maladies neurodégénératives (Marson et al., 2021; Yuan et al., 2020).

Deuxièmement, comme cela est illustré sur certains graphes en forêt, l'hétérogénéité observée entre les différentes études a pu limiter la significativité de l'effet. De fait, si l'effet résultant des méta-analyses réalisées semble neutre, certaines études ont toutefois montré un effet supérieur de la SNV par rapport à une intervention contrôle. En effet, dans leur étude, Zhang et al. ont observé que la SNV entraînait des améliorations significativement plus grandes qu'une stimulation placebo sur la longueur de pas et la vitesse de marche. Le fait que contrairement aux autres études, celle de Zhang et al. montre un effet significatif de la SNV sur certains troubles moteurs pourrait s'expliquer par l'importante fréquence de l'intervention (7 jours de traitement consécutifs), le manque d'intervention dans le groupe contrôle (*sham*) et la faible atteinte motrice des participants inclus (score MDS-UPDRS moyen < 20). En effet, la littérature montre que la fréquence du traitement peut avoir des effets plus ou moins prolongés sur la plasticité cérébrale et ainsi impacter les améliorations obtenues. De plus, l'atteinte motrice peut aussi avoir un impact sur les résultats observés. A savoir, si l'atteinte motrice initiale est légère, des améliorations pourraient être plus rapidement observées par rapport à une atteinte initiale forte. A contrario, dans les autres études, des critères d'inclusions et d'exclusions différents ont été utilisés pouvant potentiellement expliquer le manque d'efficacité observé. Par exemple, une étude n'a inclus que des patients atteints de freezing (Mondal et al., 2023). Or, le freezing peut limiter l'efficacité du traitement car c'est un phénomène complexe qui apparaît de manière épisodique, ce qui peut fausser l'évaluation. De plus, cela représente un réel handicap pour les patients qui le décrivent comme une impression d'avoir les pieds collés au sol. Par ailleurs, dans certaines études, les patients étaient déjà à un stade

avancé de la maladie. Or, les modifications de la structure et de la fonction cérébrales résultant de la progression de la maladie de Parkinson pourraient influencer la réponse à la SNV. Il existe des preuves que la stimulation cérébrale non invasive peut perdre de son efficacité dans la modulation des cibles monosynaptiques lorsque les voies de la substance blanche subissent une dégénérescence (Lench et al., 2023). De plus, il y a également des différences individuelles dans l'anatomie du nerf et dans la structure et la fonction cérébrale de base (Lench et al., 2023; Mondal et al., 2023). Pour finir, le freezing a été évalué avec une analyse de vidéos ce qui peut représenter un risque de biais.

Troisièmement, le temps d'intervention varie également. Pour une étude, il s'agit d'une unique stimulation de 30 minutes, pour d'autres, la période d'intervention va d'une semaine à dix jours. Tandis que certaines sont plus longues allant jusqu'à douze semaines d'interventions. On peut se demander quelle est la durée suffisante pour pouvoir mesurer l'impact de la SNV. Il n'existe pas encore de consensus sur la durée optimale ni sur les paramètres de stimulation.

#### **4.2.3 Efficacité du traitement sur les troubles cognitifs**

Les résultats de notre analyse semblent montrer que la SNV a des effets positifs sur de nombreux aspects de la cognition même si ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Ceci peut s'expliquer par différentes raisons.

Tout d'abord, il est important de noter que différentes échelles ont été utilisées afin d'évaluer différentes fonctions cognitives au fur et à mesure du traitement, ce qui rend la comparaison entre les études compliquée. Une échelle utilisée est le test MOCA-B conçu pour évaluer différentes composantes cognitives (Muayqil et al., 2021). Deux autres échelles ont été utilisées, l'ADAS-cog conçue pour évaluer le niveau de dysfonctionnement cognitifs et le MMSE utilisé dans le cadre de l'évaluation de la démence en général (Kueper et al., 2018). Et la dernière échelle utilisée est le test de fluidité verbale D-KEFS. Dans leurs études, Merrill et al., 2006 et Sjögren et al., 2002 ont observé des améliorations significatives sur les échelles ADAS-cog et MMSE. Ces améliorations peuvent être expliquées par un problème de mesure. De fait, à force de passer plusieurs fois la même échelle, les patients vont forcément s'améliorer car ils commencent à connaître l'évaluation et à retenir certaines réponses.

Ensuite, dans ces deux études, le temps d'intervention est assez long ce qui peut également expliquer cette amélioration. En effet, plus l'intervention va se prolonger dans le temps avec des pauses régulières, plus la modulation cérébrale persistera et amènera des améliorations (Merrill et al., 2006; Sjögren et al., 2002). Plus précisément, la SNV va stimuler le locus coeruleus, provoquant la libération de dopamine dans l'hippocampe, ce qui va mener à la modulation de la plasticité et de l'excitabilité des neurones dans cette région du cerveau. En effet, l'hippocampe joue un rôle important dans la consolidation de la mémoire ainsi que dans l'orientation dans l'espace (Broncel et al., 2020; Vargas-Caballero et al., 2022).

Enfin, dans l'étude de Merrill et al., il est rapporté qu'après 1 an de traitement il n'y a plus réellement d'amélioration par rapport à l'évaluation des 6 mois sur les deux échelles. Cette stagnation dans l'amélioration peut s'expliquer par le fait que l'AD est une maladie neurodégénérative, dès lors il est difficile d'avoir un maintien dans le temps. En effet, une ignorance sur les mécanismes d'évolution des maladies persiste et peut avoir un impact sur la variabilité des résultats.

### **4.3 Avantages et limites de la SNV**

La SNV est une technique innovante, bien qu'elle présente certaines limitations. Fondamentalement, dans toutes les études que nous avons incluses, l'objectif de la SNV n'était pas de soigner la démence, mais plutôt de venir s'ajouter en complément aux traitements déjà existants qui visent à ralentir le déclin moteur et cognitif associé à des maladies neurodégénératives telles qu'AD et PD. La SNV présente plusieurs avantages dans son utilisation et ses effets.

Tout d'abord, la SNV, en complément d'autres thérapies, semble avoir des effets à la fois au niveau moteur et au niveau cognitif (Mondal et al., 2023).

Ensuite, par son approche non-invasive, la SNV représente une option de traitement relativement sûre et bien tolérée par les patients. Cette méthode non-invasive se fait par la pose d'électrodes sur la peau au niveau de l'oreille ou du cou, évitant ainsi au patient de subir une intervention chirurgicale et les effets secondaires qui pourraient en découler.

De plus, les paramètres de stimulation peuvent être ajustés d'une personne à une autre afin d'optimiser les effets du traitement et d'assurer l'adhésion du patient à celui-ci. En modifiant des paramètres tels que la durée de stimulation, la fréquence, le temps entre deux stimulations, la manière d'administrer la stimulation et d'autres variables, il est possible de personnaliser le traitement pour répondre aux besoins de chaque patient. L'individualisation du traitement est un facteur important en kinésithérapie et fait partie de la plupart des recommandations de bonne pratique en neuro-réadaptation.

Enfin, la SNV non-invasive est un dispositif qui permet une certaine flexibilité, permettant aux patients d'interrompre leur traitement sans difficulté si nécessaire. Étant donné que des électrodes externes sont utilisées, et qu'aucune implantation chirurgicale n'est nécessaire, cela offre une option moins contraignante pour les patients. De plus, la SNV non-invasive est conçue pour être un traitement facile à utiliser et à administrer. En effet, cette approche étant destinée aux personnes d'un certain âge, elle ne demande qu'une interface facile à utiliser. Ceci a pu être démontré dans certaines études qui ont laissé les patients s'administrer le traitement tout seul à la maison-

Malgré ses avantages, l'utilisation de la SNV possède tout de même certaines limites quant à son utilisation. Une des grandes limites de la SNV est sa nécessité d'être réalisée de manière précise. En effet, cette méthode s'adresse à un public fragile et nécessite la neuromodulation du nerf vague. Celui-ci, faisant partie du système nerveux autonome, joue un rôle important au niveau du cœur, de la respiration et de nombreux viscères qu'il innerve, c'est pourquoi il faut être minutieux et précautionneux durant sa manipulation.

Les effets secondaires constituent également une limite importante de la SNV. En cas de SNV invasive, il existe des risques liés à la chirurgie tels que des infections, des rougeurs ou encore des réactions à l'anesthésie. Bien que la SNV non-invasive soit généralement bien tolérée par les patients, elle peut entraîner certains effets secondaires tels que de la douleur sur le site de stimulation, des maux de tête ou encore des modifications de la fréquence cardiaque. Néanmoins, ces

effets indésirables non-sérieux sont temporaires et tendent à disparaître avec le temps

#### **4.4 Limites et points fort de notre étude**

Malgré son approche systématique et rigoureuse basée sur l'analyse de contenu, notre recherche présente certaines limites.

Tout d'abord, le nombre d'études reprises dans notre recherche (13 études pour 326 participants) est relativement faible, limitant le niveau d'évidence et la représentativité de nos résultats concernant l'efficacité de la SNV auprès des personnes démentes. La faible taille d'échantillon observé dans nos analyses quantitatives a pu, par ailleurs, limiter l'efficacité des calculs statistiques.

De plus, l'hétérogénéité des protocoles de stimulation et des participants inclus peut induire une limite. En effet, les variables évaluées dans les différentes études ont montré une certaine hétérogénéité limitant alors la possibilité de réaliser des analyses statistiques sur un nombre important de participants. Par ailleurs, les études incluses concernent la SNV invasive ou non-invasive et diffèrent les unes des autres en période de traitement, en durée et en fréquence. C'est pourquoi, il serait intéressant à l'avenir de comparer des études avec les mêmes modalités de traitement et d'essayer de définir les paramètres avec une plus grande efficacité. Or, en plus de comparer des travaux comprenant différents paramètres de stimulation, notre étude a également comparé différentes populations atteintes de démences. Effectivement, notre recherche couvre 3 types de démences différentes pouvant induire une certaine limite dans la généralisation des résultats. Cela a également réduit les possibilités de comparaison entre les résultats des différentes études. Ces limites peuvent s'expliquer par le fait que la SNV est une technique innovante encore en cours de recherche. De nouvelles études, évaluant un plus grand nombre de participants et se concentrant plus sur une pathologie sont donc nécessaires afin d'améliorer le niveau d'évidence quant à l'efficacité et la sécurité de la SNV sur les participants atteints de démence.

Ensuite, l'utilisation de l'approche GRADE a permis d'établir les niveaux de certitude pour les différentes variables (effets indésirables, abandons, troubles moteurs, paramètre de marche). Les niveaux vont de très faible à faible. Ceci est expliqué, d'une part, pour toutes les variables, par le risque de biais élevé d'un certain nombre d'études incluses dans l'analyse, et d'autre part, pour les troubles moteurs et les paramètres de marche, par la faible taille d'échantillon.

Malgré les limites identifiées, il est important de noter que cette revue systématique avec méta-analyse a été réalisée en suivant les lignes directrices PRISMA et est la première étude de synthèse évaluant la sécurité et l'efficacité de la SNV chez des patients atteints de démence. De plus, le fait d'avoir pu évaluer les niveaux de certitude de l'évidence est un point fort de cette revue.

## **5 Conclusion**

Cette revue systématique et méta-analyse suggère que la SNV est bien tolérée par les personnes atteintes de démence, avec peu d'abandons et aucun effet secondaire majeur signalé. Par ailleurs, ce travail semble montrer une efficacité équivalente de la SNV par rapport aux autres traitements conventionnels sur les troubles moteurs liés à la démence, les paramètres de marche et les fonctions cognitives.

## 6 Bibliographie

- Broncel, A., Bocian, R., Kłos-Wojtczak, P., Kulbat-Warycha, K., & Konopacki, J. (2020). Vagal nerve stimulation as a promising tool in the improvement of cognitive disorders. *Brain Research Bulletin*, 155, 37-47.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.11.011>
- Christopher G. Goetz, B. T., Stephanie R. Shaftman, Glenn T. Stebbins, Stanley Fahn, Pablo Martinez-Martin, Werner Poewe, Cristina Sampaio, Matthew B. Stern, Richard Dodel, Bruno Dubois, Robert Holloway, Joseph Jankovic, Jaime Kulisevsky, Anthony E. Lang, Andrew Lees, Sue Leurgans, Peter A. LeWitt, David Nyenhuis, C. Warren Olanow, Olivier Rascol, Anette Schrag, Jeanne A. Teresi, Jacobus J. van Hilten, Nancy LaPelle. (2008). *MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)*. Retrieved 29/04/2024 from  
<https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/MDS-Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale-MDS-UPDRS.htm#>
- Daquin, N., & Szekely, D. (2018). 42. Stimulation du nerf vague et dépression. In *Actualités sur les maladies dépressives* (pp. 428-432). Lavoisier.  
<https://www.cairn.info/actualites-sur-les-maladies-depressives--9782257207333-page-428.htm>  
[https://www.cairn.info/load\\_pdf.php?ID\\_ARTICLE=LAV\\_BELLI\\_2018\\_01\\_0428](https://www.cairn.info/load_pdf.php?ID_ARTICLE=LAV_BELLI_2018_01_0428)
- Downs, S. H., & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*, 52(6), 377-384.  
<https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>
- Gedda, M. (2015). Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie, la Revue*, 15(157), 39-44.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.004>
- Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savovic, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*, 343, d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Huang, J. (2023). *Revue générale des syndromes confusionnels et des démences*. Retrieved 3 avril 2024 from  
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/syndrome-confusionnel-et-d%C3%A9mence/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-syndromes-confusionnels-et-des-d%C3%A9mences>
- Kaut, O., Janocha, L., Weismüller, T. J., & Wüllner, U. (2019). Transcutaneous vagal nerve stimulation improves gastroenteric complaints in Parkinson's disease patients [Article]. *NeuroRehabilitation*, 45(4), 449-451. <https://doi.org/10.3233/NRE-192909>
- Kueper, J. K., Speechley, M., & Montero-Odasso, M. (2018). The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog):

- Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *J Alzheimers Dis*, 63(2), 423-444.  
<https://doi.org/10.3233/jad-170991>
- Lampros, M., Vlachos, N., Zigouris, A., Voulgaris, S., & Alexiou, G. A. (2021). Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (t-VNS) and epilepsy: A systematic review of the literature. *Seizure*, 91, 40-48.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.05.017>
- Lench, D. H., Turner, T. H., McLeod, C., Boger, H. A., Lovera, L., Heidelberg, L., Elm, J., Phan, A., Badran, B. W., & Hinson, V. K. (2023). Multi-session transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for Parkinson's disease: evaluating feasibility, safety, and preliminary efficacy [Article]. *Frontiers in Neurology*, 14, Article 1210103.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1210103>
- Marano, M., Anzini, G., Musumeci, G., Magliozzi, A., Pozzilli, V., Capone, F., & Di Lazzaro, V. (2022). Transcutaneous Auricular Vagus Stimulation Improves Gait and Reaction Time in Parkinson's Disease [Note]. *Movement Disorders*, 37(10), 2163-2164.  
<https://doi.org/10.1002/mds.29166>
- Marson, F., Lasaponara, S., & Cavallo, M. (2021). A Scoping Review of Neuromodulation Techniques in Neurodegenerative Diseases: A Useful Tool for Clinical Practice? *Medicina*, 57(3), 215.  
<https://www.mdpi.com/1648-9144/57/3/215>
- Merrill, C. A., Jonsson, M. A., Minthon, L., Ejnell, H., H. C. s. S., Blennow, K., Karlsson, M., Nordlund, A., Rolstad, S., Warkentin, S., Ben-Menachem, E., & Sjögren, M. J. (2006). Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: Additional follow-up results of a pilot study through 1 year. *J Clin Psychiatry*, 67(8), 1171-1178.  
<https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0801>
- Mondal, B., Choudhury, S., Banerjee, R., Roy, A., Chatterjee, K., Basu, P., Singh, R., Halder, S., Shubham, S., Baker, S. N., Baker, M. R., & Kumar, H. (2023). Effects of non-invasive vagus nerve stimulation on clinical symptoms and molecular biomarkers in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, 15, 1331575.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1331575>
- Mondal, B., Choudhury, S., Simon, B., Baker, M. R., & Kumar, H. (2019). Noninvasive vagus nerve stimulation improves gait and reduces freezing of gait in Parkinson's disease [Letter]. *Movement Disorders*, 34(6), 917-918. <https://doi.org/10.1002/mds.27662>
- Morris, R., Yarnall, A. J., Hunter, H., Taylor, J. P., Baker, M. R., & Rochester, L. (2019). Noninvasive vagus nerve stimulation to target gait impairment in Parkinson's disease [Letter]. *Movement Disorders*, 34(6), 918-919. <https://doi.org/10.1002/mds.27664>
- Muayqil, T. A., Alamri, N. K., Alqahtani, A. M., Julaidan, S. S., Alsuhaibani, R., Nafisah, I., Alkeridy, W. A., Aljafen, B. N., & Alanazy, M. H. (2021). Normative and Equated Data of the Original and Basic Versions of the Montreal Cognitive Assessment among Community Dwelling Saudi Arabians. *Behav Neurol*, 2021, 5395627.  
<https://doi.org/10.1155/2021/5395627>
- Murphy, A. J., O'Neal, A. G., Cohen, R. A., Lamb, D. G., Porges, E. C., Bottari, S. A., Ho, B., Trifilio, E., DeKosky, S. T., Heilman, K. M., & Williamson, J. B.

- (2023). The Effects of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation on Functional Connectivity Within Semantic and Hippocampal Networks in Mild Cognitive Impairment [Article]. *Neurotherapeutics*, 20(2), 419-430. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01318-4>
- OMS. (15/03/2015). *Démence*. OMS. Retrieved 3 avril 2024 from <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Peek, M. E., Cargill, A., & Huang, E. S. (2007). Diabetes Health Disparities. *Medical Care Research and Review*, 64(5\_suppl), 101S-156S. <https://doi.org/10.1177/1077558707305409>
- Ramos-Castaneda, J. A., Barreto-Cortes, C. F., Losada-Floriano, D., Sanabria-Barrera, S. M., Silva-Sieger, F. A., & Garcia, R. G. (2022). Efficacy and Safety of Vagus Nerve Stimulation on Upper Limb Motor Recovery After Stroke. A Systematic Review and Meta-Analysis [Systematic Review]. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.889953>
- Romero, J. T. (2023). *Phénomènes on-off ? Importants dans la maladie de Parkinson ?* <https://neuronup.fr/actualites-de-la-stimulation-cognitive/maladies-neurodegeneratives/parkinson/phenomenes-on-off-importants-dans-la-maladie-de-parkinson>
- Sabers, A., Aumüller-Wagner, S., Christensen, L. R., Henning, O., Kostov, K., Lossius, M., Majoie, M., Mertens, A., Nielsen, L., Vonck, K., & Wagner, L. (2021). Feasibility of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treatment of drug resistant epilepsy: A multicenter prospective study. *Epilepsy Research*, 177, 106776. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106776>
- Sjögren, M. J., Hellström, P. T., Jonsson, M. A., Runnerstam, M., Silander, H. C., & Ben-Menachem, E. (2002). Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 63(11), 972-980. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1103>
- Torrecillos, F., Tan, H., Brown, P., Capone, F., Ricciuti, R., Di Lazzaro, V., & Marano, M. (2022). Non-invasive vagus nerve stimulation modulates subthalamic beta activity in Parkinson's disease [Article in Press]. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.11.006>
- Vargas-Caballero, M., Warming, H., Walker, R., Holmes, C., Cruickshank, G., & Patel, B. (2022). Vagus Nerve Stimulation as a Potential Therapy in Early Alzheimer's Disease: A Review [Mini Review]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.866434>
- Wan, X., Wang, W., Liu, J., & Tong, T. (2014). Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*, 14(1), 135. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>
- Wang, L., Zhang, J., Guo, C., He, J., Zhang, S., Wang, Y., Zhao, Y., Li, L., Wang, J., Hou, L., Li, S., Wang, Y., Hao, L., Zhao, Y., Wu, M., Fang, J., & Rong, P. (2022). The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in patients with mild cognitive impairment: A double blinded randomized clinical trial [Article]. *Brain Stimulation*, 15(6), 1405-1414. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.09.003>

- Wang, Y., Zhan, G., Cai, Z., Jiao, B., Zhao, Y., Li, S., & Luo, A. (2021). Vagus nerve stimulation in brain diseases: Therapeutic applications and biological mechanisms [Review]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 127, 37-53. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.018>
- Yang, H., Shi, W., Fan, J., Wang, X., Song, Y., Lian, Y., Shan, W., & Wang, Q. (2023). Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (ta-VNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Neurotherapeutics*, 20(3), 870-880. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01353-9>
- Yuan, T.-F., Li, W.-G., Zhang, C., Wei, H., Sun, S., Xu, N.-J., Liu, J., & Xu, T.-L. (2020). Targeting neuroplasticity in patients with neurodegenerative diseases using brain stimulation techniques. *Translational Neurodegeneration*, 9(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00224-z>
- Zhang, H., Cao, X. Y., Wang, L. N., Tong, Q., Sun, H. M., Gan, C. T., Shan, A. D., Yuan, Y. S., & Zhang, K. Z. (2023). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation improves gait and cortical activity in Parkinson's disease: A pilot randomized study [Article in Press]. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1111/cns.14309>
- Zhang, H., Zhao, Y., Qu, Y., Du, J., & Peng, Y. (2023). Transcutaneous Cervical Vagus Nerve Magnetic Stimulation in Patients With Traumatic Brain Injury: A Feasibility Study. *Neuromodulation*. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2023.09.004>

# 7. Annexes

## 1. Checklist PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

## 2. Équations de recherches

Base de données	Equations de recherche
Embase	<p>( 'geriatric patient'/exp OR 'geriatric patient' OR 'patient, geriatric' OR 'dementia'/exp OR 'amentia' OR 'dementia' OR 'demention' OR 'alzheimer disease'/exp OR 'alzeimer disease' OR 'alzeimer`s disease' OR 'alzeimers disease' OR 'alzheimer dementia' OR 'alzheimer disease' OR 'alzheimer's disease' OR 'alzheimer fibrillary change' OR 'alzheimer fibrillary lesion' OR 'alzheimer neurofibrillary change' OR 'alzheimer neurofibrillary degeneration' OR 'alzheimer neuron degeneration' OR 'alzheimer perusini disease' OR 'alzheimer sclerosis' OR 'alzheimer syndrome' OR 'alzheimer`s disease' OR 'cortical sclerosis, diffuse' OR 'dementia, alzheimer' OR 'diffuse cortical sclerosis' OR 'late onset alzheimer disease' OR 'parkinson disease'/exp OR 'lewy bodies of parkinson disease' OR 'lewy bodies of parkinson`s disease' OR 'lewy bodies of parkinsons disease' OR 'lewy body parkinson disease' OR 'lewy body parkinson`s disease' OR 'lewy body parkinsons disease' OR 'parkinson dementia complex' OR 'parkinson disease' OR 'parkinson`s disease' OR 'parkinsons disease' OR 'idiopathic parkinsonism' OR 'paralysis agitans' OR 'primary parkinsonism' OR 'mixed dementia'/exp OR 'mixed dementia' OR 'mixed dementias' OR 'mixed-etiology dementia' OR 'multiple-etiology dementia' OR 'frontotemporal dementia'/exp OR 'ftd (frontotemporal dementia)' OR 'ftld' OR 'dementia, frontotemporal' OR 'frontal dementia' OR 'frontal lobe dementia' OR 'frontotemporal dementia' OR 'frontotemporal dementias' OR 'frontotemporal lobar degeneration' OR 'cognitive defect'/exp OR 'cognition disorder' OR 'cognition disorders' OR 'cognitive defect' OR 'cognitive defects' OR 'cognitive deficit' OR 'cognitive disability' OR 'cognitive disorder' OR 'cognitive disorders' OR 'cognitive dysfunction' OR 'cognitive impairment' OR 'delirium, dementia, amnestic, cognitive disorders' OR 'overinclusion' OR 'response interference' OR 'major neurocognitive disorder') AND ('vagus nerve'/exp/mj OR '10th cranial nerve':ti,ab OR 'cranial nerve x':ti,ab OR 'cranial nerve, tenth':ti,ab OR 'nerve, tenth cranial':ti,ab OR 'nerve, vagal':ti,ab OR 'nervus vagus':ti,ab OR 'nervus vagus regeneration':ti,ab OR 'pneumogastric nerve':ti,ab OR 'pneumogastric nerve':ti,ab OR 'regeneration nervi vagi':ti,ab OR 'tenth cranial nerve':ti,ab OR 'vagal nerve':ti,ab OR 'vagal receptor':ti,ab OR 'vagosympathetic trunk':ti,ab OR 'vagus':ti,ab OR 'vagus nerve':ti,ab OR 'vagus nerve fiber':ti,ab OR 'vagus nerve receptor':ti,ab OR 'vagus nerve regeneration':ti,ab OR 'vagus nervus':ti,ab OR 'vagus trunk':ti,ab OR 'vagus nerve stimulation'/exp/mj OR 'vagal activity':ti,ab OR 'vagal nerve stimulation':ti,ab OR 'vagal stimulation':ti,ab OR 'vagus nerve stimulation':ti,ab OR 'vagus stimulation':ti,ab)</p>

PubMed	<p>("Vagus Nerve Stimulation"[MeSH Terms] OR "Vagus Nerve Stimulation"[Title/Abstract] OR "Vagus Nerve"[Title/Abstract] OR "10th cranial nerve"[Title/Abstract] OR "cranial nerve X"[Title/Abstract] OR "non-invasive vagus nerve"[Title/Abstract] OR "transcutaneous auricular vagus nerve"[Title/Abstract] OR "transcutaneous auricular nerve"[Title/Abstract] OR "VNS"[Title/Abstract] OR "ta-VNS"[Title/Abstract] OR "pneumo-gastric nerve"[Title/Abstract] OR "pneumo gastric nerve"[Title/Abstract] OR "pneumogastric nerve"[Title/Abstract] OR "stimulation of the vagus nerve"[Title/Abstract] OR "tenth cranial nerve"[Title/Abstract]) AND ("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[Title/Abstract] OR "major neurocognitive disorder"[Title/Abstract] OR "alzheimer disease"[MeSH Terms] OR "alzheimer"[Title/Abstract] OR "alzheimer disease"[Title/Abstract] OR "dementia, vascular"[MeSH Terms] OR "vascular dementia"[Title/Abstract] OR "parkinson disease"[MeSH Terms] OR "parkinson disease"[Title/Abstract] OR "lewy bodies"[MeSH Terms] OR "lewy bodies"[Title/Abstract] OR "mixed dementias"[MeSH Terms] OR "mixed dementia"[Title/Abstract] OR "cognitive dysfunction"[MeSH Terms] OR "cognitive dysfunction"[Title/Abstract] OR "cognitive impairment"[Title/Abstract] OR "mild cognitive impairment"[Title/Abstract] OR "frontotemporal dementia"[MeSH Terms] OR "frontotemporal dementia"[Title/Abstract] OR aged [MeSH Terms] OR geriatric [Title/Abstract])</p>
Cochrane	<p><b>Title Abstract Keyword:</b> "Vagus Nerve Stimulation" OR "Vagus Nerve" OR "10th cranial nerve" OR "cranial nerve X" OR "non-invasive vagus nerve" OR "transcutaneous auricular vagus nerve" OR "transcutaneous auricular nerve" OR "VNS" OR "ta-VNS" OR "pneumo-gastric nerve" OR "pneumo gastric nerve" OR "pneumogastric nerve" OR "stimulation of the vagus nerve" OR "tenth cranial nerve"</p> <p><b>AND Title Abstract Keyword:</b> "dementia" OR "major neurocognitive disorder" OR "alzheimer disease" OR "alzheimer" OR "dementia, vascular" OR "vascular dementia" OR "parkinson disease" OR "lewy bodies" OR "mixed dementias" OR "mixed dementia" OR "cognitive dysfunction" OR "cognitive impairment" OR "mild cognitive impairment" OR "frontotemporal dementia" OR geriatric</p>
Scopus	<p>(TITLE-ABS-KEY ("Vagus Nerve Stimulation" OR "Vagus Nerve" OR "10th cranial nerve" OR "cranial nerve X" OR "non-invasive vagus nerve" OR "transcutaneous auricular vagus nerve" OR "transcutaneous auricular nerve" OR "VNS" OR "ta-VNS" OR "pneumo-gastric nerve" OR "pneumo gastric nerve" OR "pneumogastric nerve" OR "stimulation of the vagus nerve" OR "tenth cranial nerve")) AND (TITLE-ABS-KEY ("dementia" OR "major neurocognitive disorder" OR "alzheimer disease" OR "alzheimer" OR "dementia, vascular" OR "vascular dementia" OR "parkinson disease" OR "lewy bodies" OR "mixed dementias" OR "mixed dementia" OR "cognitive dysfunction" OR "cognitive impairment" OR "mild cognitive impairment" OR "frontotemporal dementia" OR geriatric ))</p>

### 3. Risque de biais Ro2B: détails des résultats

<b>Intention-to-treat</b>	<b>Unique ID</b>	<b>Study ID</b>	<b>Experimental</b>	<b>Comparator</b>	<b>Outcome</b>	<b>Weight</b>	<b>D1</b>	<b>D2</b>	<b>D3</b>	<b>D4</b>	<b>D5</b>	<b>Overall</b>
	1	Kaut et al. 2019	VNS	Sham-VNS	C-Breath test	1	!	-	+	+	!	-
	2	Lench et Al. 2023	VNS	Sham-VNS	MDS-UPDRS Part III	1	+	!	-	+	+	-
	3	Marano et al. 2022	VNS	Sham-VNS	MDS-UPDRS Part III	1	!	+	+	+	!	!
	4	Murphy et Al. 2023	VNS	SHam-VNS	the activity of network:1		+	+	+	+	!	!
	5	Mondal et AL. 2023	VNS	Sham-VNS	Freezing of Gait - MDS-1		+	+	+	+	!	!
	6	Wang et Al. 2022	VNS	Sham-VNS	MOCA-B	1	+	+	-	+	!	-
	7	Yarnall et Al. 2023	VNS	Sham-VNS	gait	1	+	!	+	+	!	!
	8	Zhang et Al. 2023	VNS	Sham-VNS	Gait impairment - UPDI 1		+	+	+	+	!	!

#### 4. Descriptif des scores “Downs and Black scales”

<b>Etudes</b>	Merril et AL. 2006	Mondal et AL. 2019	Morris et AL. 2019	Sjörge n et AL. 2002	Torrecolli s et AL. 2022	Wang et AL. 2021	Zhang et AL. 2023
<b>Reporting</b>							
1. Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?	0	1	1	1	0	1	1
2. Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section?	1	0	0	1	1	1	1
3. Are the characteristics of the patients included in the study clearly described?	1	0	1	1	0	1	1
4. Are the interventions of interest clearly described?	1	1	1	1	1	1	1
5. Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described?	1	0	0	1	0	1	1
6. Are the main findings of the study clearly described?	1	1	1	1	1	1	1
7. Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes?	1	1	1	1	1	1	1
8. Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported?	1	0	0	1	1	1	1
9. Have the characteristics of patients lost to follow-up been described?	1	1	1	1	1	0	1
10. Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?	1	1	1	0	1	0	1

<b>EXTERNAL VALIDITY :</b>								
11. Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?	0	0	0	1	0	1	1	
12. Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?	0	0	0	0	0	0	1	
13. Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?	0	0	0	0	0	0	1	
<b>INTERNAL VALIDITY- BIAIS</b>								
14. Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?	0	0	1	0	0	0	0	
15. Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?	0	0	0	0	0	0	0	
16. If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?	1	0	1	0	1	0	0	
17. In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?	1	1	1	1	1	0	1	
18. Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?	1	1	1	1	1	0	1	
19. Was compliance with the intervention/s reliable?	1	0	1	1	1	0	1	
20. Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?	1	1	1	1	1	1	1	

<b>INTERNAL VALIDITY CONFOUNDING (selection bias)</b>								
21. Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?	1	1	1	1	1	0	1	
22. Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?	0	0	0	0	0	0	1	
23. Were study subjects randomized to intervention groups?	0	0	0	0	0	0	0	
24. Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?	0	0	0	0	0	0	0	
25. Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?	1	0	1	1	0	1	1	
26. Were losses of patients to follow-up taken into account?	1	1	1	1	1	0	1	
<b>POWER</b>								
27. Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?	0	0	0	0	0	1	0	
<b>TOTAL SCORE: /27</b>	17	11	16	17	14	12	21	

## 5. Niveau de certitude de l'évidence

<b>Stimulation du nerf vague vs thérapies plus conventionnelles chez les personnes atteintes de démence.</b>			
<b>Population :</b> Patients atteints de démence			
<b>Cadre :</b> En hôpital, en centre spécialisé et en centre de réadaptation			
<b>Intervention :</b> Stimulation du nerf vague			
<b>Comparaison :</b> Autres interventions plus conventionnelles			
<b>Variable</b>	<b>Direction et taille de l'effet (95% IC)</b>	<b>Nombre de participants (études)</b>	<b>Niveau de certitude de l'évidence</b>
<b>Effets indésirables sérieux</b>	Aucune différence significative : DR = 0.00 (-0.04 ; 0.04)	230 (7)	Faible <sup>a, b</sup>
<b>Effets indésirables non-sérieux</b>	Aucune différence significative : DR = 0.01 (-0.04 ; 0.05)	230 (7)	Faible <sup>a, b</sup>
<b>Abandons</b>	Aucune différence significative : DR = -0.00 (-0.06 ; 0.05)	230 (7)	Faible <sup>a, b</sup>
<b>Troubles moteurs</b>	Aucune différence significative : DMS = -0.08 (-0.49 ; 0.33)	90 (4)	Faible <sup>a, c</sup>
<b>Mobilité fonctionnelle</b>	Aucune différence significative : DMS = -0.30 (-1.04 ; 0.45)	51 (2)	Très faible <sup>a, c, d</sup>
<b>Longueur de pas</b>	Aucune différence significative : DMS = -0.54 (-0.05 ; 1.13)	63 (3)	Faible <sup>a, c</sup>
<b>Vitesse de marche</b>	Aucune différence significative : DMS = 0.57 (-0.35 ; 1.50)	63 (3)	Très faible <sup>a, c, d</sup>

IC = Intervalle de Confiance ; DR = Différence de Risque ; DMS = Différence Moyenne Standardisée ;

<sup>a</sup> = Diminué d'un niveau en raison du risque de biais élevé d'un certain nombre d'études incluses dans l'analyse ;

<sup>b</sup> = Diminué d'un niveau en raison de l'imprécision lié à l'intervalle de confiance de la DMS ou de la DR ;

<sup>c</sup> = Diminué d'un niveau en raison de l'imprécision liée à la faible taille d'échantillon ;

<sup>d</sup> = Diminué d'un niveau en raison de l'inconstance liée à l'hétérogénéité statistique

## Résumé

**Objectifs :** Cette revue avec méta-analyse a pour but de réaliser une synthèse des connaissances concernant la sécurité et l'efficacité de la stimulation du nerf vague (SNV) dans le cadre de la rééducation motrice et cognitive des patients adultes atteints de démence.

**Méthode :** Quatre bases de données ont été consultées. Les études respectant les critères d'inclusion (adultes souffrant d'une démence, SNV invasive ou non, études contrôlés randomisé et études pré-post SNV) ont été retenues. La qualité méthodologique des études retenues a été évaluée grâce à l'outil *Cochrane Risk of Bias* et l'échelle *Down and Black scale*. Une méta-analyse a été entreprise en calculant une différence moyenne standardisée (DMS), à l'aide d'un modèle à effets aléatoires.

**Résultats :** Sur 3861 références, 13 articles ont été sélectionnés. Les résultats montrent une bonne tolérance à la SNV et ne suggèrent pas d'effet significativement supérieur à un traitement conventionnel tant au niveau des troubles moteurs (DMS = -0.08 ; p = 0.71), des paramètres de marches (mobilité fonctionnelle DMS = -0.30 ; p = 0.44, la longueur de pas DMS = 0.54 ; p = 0.08, vitesse de marche DMS = 0.57 ; p = 0.23) qu'au niveau de la cognition.

**Conclusion :** La SNV semble montrer une efficacité comparable aux traitements conventionnels sur les troubles moteurs, les paramètres de marche et la cognition des patients souffrant de démence. La SNV semble par ailleurs être bien tolérée par les patients.