

Mémoire de Maîtrise en médecine No 869

Effets sur le métabolisme cérébral par
PET au ^{18}F -FDG de la stimulation du nerf
vague chez les patients épileptiques

Effect of vagus nerve stimulation in
epileptic patients: a study of cerebral
metabolism by F-18-FDG PET

Etudiant

Sébastien Houlmann

Tuteur

Prof. John Prior
Service de médecine nucléaire, CHUV

Co-tuteur

Dr Andrea Rossetti, PD MER
Service de neurologie, CHUV

Expert

Dr Jocelyne Bloch Pasche, PD MER
Service de neurochirurgie, CHUV

Lausanne, 15 novembre 2011

Résumé

Contexte : La stimulation du nerf vague est une technique neurochirurgicale qui consiste en l'implantation d'une électrode envoyant des impulsions autour de celui-ci. Depuis l'approbation de la FDA en 1997 aux Etats-Unis, elle est utilisée chez certains patients épileptiques pharmaco-résistants et dont la chirurgie classique n'est pas envisageable. Par exemple lorsque qu'aucun foyer épileptique n'est identifiable, qu'une zone éloquent du cortex est atteinte ou encore qu'il y a de multiples points de départ. On parle généralement de patient « répondeur » lorsqu'une diminution de plus de 50% des crises est observée après l'opération. La proportion de patients répondeurs est estimée entre 20 à 50%, avec une action positive sur l'éveil. Le mécanisme d'action de cette thérapie reste largement inconnu même si quelques ébauches d'hypothèses ont été formulées, notamment une action inhibitrice sur le noyau solitaire du nerf vague qui pourrait avoir comme effet de moduler des projections ascendantes diffuses via le locus coeruleus.

Objectifs : Le but de ce travail est d'observer les effets de la stimulation du nerf vague sur le métabolisme cérébral et potentiellement d'élaborer des hypothèses sur le mécanisme d'action de ce traitement. Il faudra plus précisément s'intéresser au tronc cérébral, contenant le locus coeruleus (métabolisme de la noradrénaline) et aux noyaux du raphé (métabolisme de la sérotonine), deux neurotransmetteurs avec effet antiépileptique. Le but sera également d'établir des facteurs prédictifs sur la façon de répondre d'un patient à partir d'une imagerie cérébrale fonctionnelle avant implantation, notamment au niveau du métabolisme cortical, particulièrement frontal (éveil) sera intéressant à étudier.

Méthodes : Un formulaire d'information ainsi que de consentement éclairé sera remis à chaque patient avant inclusion dans l'étude. Les informations de chaque patient seront également inscrites dans un cahier d'observation (Case Report Form, CRF). Le travail s'organisera essentiellement sur deux populations. Premièrement, chez les patients déjà opérés avec un stimulateur en marche, nous réaliserons qu'une imagerie PET au F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) post-opératoire qui seront comparés à une base de données de patients normaux (collaboration Dr E. Guedj, AP-HM, La Timone, Marseille). Nous confronterons également les images de ces patients entre elles, en opposant les répondeurs (diminution des crises de $\geq 50\%$) aux non-répondeurs. Deuxièmement, les patients non encore opérés auront un examen PET basal avant implantation et 3-6 mois après la mise en marche du stimulateur. Nous évaluerons alors les éventuelles modifications entre ces deux imageries PET, à la recherche de différences entre les répondeurs et non-répondeurs, ainsi que de facteurs prédictifs de bonne réponse dans l'imagerie de base. Toutes les comparaisons d'images seront effectuées grâce avec le programme d'analyse SPM08.

Résultats escomptés : Nous espérons pouvoir mettre en évidence des modifications du métabolisme cérébral au FDG sur la base de ces différentes images. Ces constatations pourraient nous permettre de confirmer ou d'élargir les hypothèses physiologiques quant aux effets du traitement par stimulation vagale. Nous aimerions, de plus, amener à définir des facteurs prédictifs sur la façon de répondre d'un patient au traitement à l'aide du PET au F-18-FDG de départ avant implantation.

Plus value escomptée : Ces résultats pourront donner des pistes supplémentaires quant au fonctionnement de la stimulation vagale chez les patients avec épilepsie réfractaire et servir de base à de nouvelles recherches dans ce domaine. Ils pourraient aussi donner des éléments pronostics avant l'implantation pour aider la sélection des patients pouvant bénéficier de ce type de thérapie.

Les mots clés de notre étude sont : « epilepsy », « vagus nerve stimulation », « positron emission tomography » et « fluorodeoxyglucose F18 ».

Introduction

La stimulation du nerf vague (VNS) est une technique neurochirurgicale qui consiste en l'implantation d'une électrode envoyant des impulsions autour de celui-ci.(1) Cette méthode fut développée dans les années 80 par le Dr. Jacob Zabara, qui postulait qu'un courant électrique intermittent appliqué au nerf vague aurait comme effet de désynchroniser l'activité corticale cérébrale et ainsi réduire la fréquence des crises épileptiques.(2) Après le premier essai en 1988 chez l'être humain et des années de recherche, c'est en 1997 que la FDA donne son approbation pour l'utilisation de la VNS chez certains patients avec épilepsie pharmaco-résistante, et dont la chirurgie curative (de résection) n'est pas envisageable.(3) Par exemple, lorsque aucun foyer épileptique n'est identifiable, qu'une zone éloquente du cortex est atteinte ou encore qu'il y a de multiples points de départ.

On parle généralement de patient « répondeur » lorsqu'une diminution de plus de 50% des crises est observée après l'opération : la proportion de patients qui, une fois implantés avec VNS diminuent leurs crises de façon significative, est estimée entre 20 à 50%.(4) Il a de plus été observé que la VNS peut diminuer non seulement la fréquence des crises, mais également la sévérité, la durée et la période post-critique de celles-ci.(5)

Même si le mécanisme d'action exact de la VNS reste inconnu, plusieurs études ont démontré des hypothèses concordantes avec les connaissances actuelles sur l'épilepsie et le fonctionnement du réseau afférent vagal central.(6) Ainsi Henry et al ont démontré grâce au PET [¹⁵O]H₂O, une augmentation du flux sanguin (CBF) dans le noyau du tractus solitaire (NTS) en aigu lors de VNS.(7) Le NTS est connecté avec le Locus coeruleus (métabolisme de la noradrénaline) et les noyaux du raphé (métabolisme de la sérotonine), deux neurotransmetteurs discutés pour leur effet antiépileptique.(6)(8-11) Ils ont également observé une activation de certains noyaux du thalamus, une région ayant un rôle central dans le fonctionnement cérébral par ces abondantes connexions thalamocorticales et jouant un rôle dans la physiologie de l'éveil ainsi que dans la propagation des crises épileptiques.(12) Ils ont finalement observé une diminution du CBF dans certaines régions du système limbique comme l'amygdale, l'hippocampe et le gyrus cingulaire postérieur, régions impliquées dans la genèse de certaines crises épileptiques. Les études d'imagerie lors de VNS chronique semblent elles montrer moins de changements du métabolisme cérébral. (6,13,14)(15) Même s'il est difficile de comparer toutes ces études entre elles à cause des différences techniques et de l'hétérogénéité des patients (quant à leur histoire, leurs traitements antérieurs et leurs causes de maladie), on peut toutefois penser qu'une stimulation chronique cause des adaptations au niveau neuronal. Ce processus d'adaptation pourrait expliquer l'effet antiépileptique à long terme de la VNS.(6)(15) La VNS est également utilisée aujourd'hui pour les traitements de la dépression sévère après que certaines études aient démontré un effet bénéfique sur l'humeur.(16,17) J.V. Pardo et al ont notamment démontré grâce au PET FDG, une diminution du métabolisme dans le cortex préfrontal ventromédial (VMPFC), région qui est déjà impliquée dans le succès d'autres traitements antidépresseurs.(18)

Aucune étude utilisant le PET FDG pour investiguer le métabolisme cérébral des patients avec épilepsie traités par VNS n'a été réalisée à ce jour à notre connaissance. Nous avons donc voulu, au moyen de cette technique d'imagerie, découvrir les zones cérébrales changeant leur métabolisme après stimulation de plusieurs mois et confronté ces résultats aux hypothèses des mécanismes antiépileptiques de la VNS. Ayant constaté une action positive de la VNS sur l'état d'éveil de la plupart des patients, le cortex frontal et les structures de la ligne médiane ont aussi retenu notre attention au vu de leur action sur l'éveil et l'humeur.

Méthodologie

Les patients inclus dans notre étude sont tous suivis pour des épilepsies réfractaires aux traitements habituels et ont été implantés d'une VNS. Le protocole leur a été présenté grâce à une feuille d'information sur laquelle figurait la description complète de l'étude. Leurs consentements éclairés ont ensuite été récoltés sur une feuille prévue à cet effet.

Notre premier patient âgé de 32 ans, souffre de polymicrogyrie postérieure et a été implanté le 24.11.2010. Son épilepsie est de type focale. Après mise en marche de la VNS, il y a une diminution de la durée de ses crises, une diminution des phases post-critiques, aucun effet sur la fréquence de survenue et son état d'éveil n'est pas modifié.

Notre deuxième patient, âgé de 46 ans, a développé une épilepsie suite à une hypoxie périnatale. Son épilepsie est de type focale. Il a été implanté le 30.03.2011. Après mise en marche de la VNS, on note une diminution de la durée des crises, aucun effet sur la fréquence de survenue de celles-ci et une augmentation de l'éveil.

Notre troisième patiente, âgée de 47 ans, souffre d'une épilepsie focale suite à une sclérose hippocampale gauche (côté dominant), une opération n'a pas été proposée pour les risques d'atteinte du langage. Elle a été implantée le 29.03.2011. Depuis l'activation de la VNS, il y a une diminution de la durée de ses crises, aucun effet sur la fréquence de celles-ci, et une augmentation de son état d'éveil.

Notre dernier patient, âgé de 21 ans, souffre d'une dysplasie corticale pariétale droite et son épilepsie est de type focal. Il a été implanté le 31.05.2012. Après mise en marche de la VNS, il présente un état d'éveil augmenté, une diminution des crises partielles et n'a plus d'épisode durant la journée.

N°	Age	Sexe	Cause d'épilepsie	>50% diminution	Effet sur l'éveil
1	32	M	Polymicrogyrie	Non, mais crises plus courtes	Non
2	46	M	Hypoxie néonatale	Non, mais crises plus courtes	Oui
3	47	F	Sclérose hippocampale	Non, mais effet de l'aimant sur la durée des crises	Oui
4	21	M	Dysplasie corticale	Non, mais disparition des crises la journée	Oui

Tableau 1 : résumé des patients inclus dans l'étude

Le métabolisme du cerveau peut être investigué à l'aide de l'imagerie par émission de positrons (PET) à l'aide du radiopharmaceutique ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG), dont la captation reflète la consommation de glucose dans les cellules.(19) Nos patients avaient tous bénéficié d'un examen PET avant l'implantation de leur VNS, dans le cadre de l'investigation de leur épilepsie. Nous avons donc récupéré les données de ces examens et obtenu des images qui reflètent le métabolisme de leur cerveau avant la mise en marche de la VNS.

Nous avons ensuite programmé un deuxième examen PET/CT dans notre service de médecine nucléaire plusieurs mois après la mise en marche de la VNS. A chaque fois, après une période de jeûne d'au moins 4 heures et une injection intraveineuse de 150 MBq de ¹⁸F-FDG, des images d'émission centrées sur le cerveau ont été acquises à 20 minutes post-injection pour une durée de 20 minutes. Un EEG a été réalisé pendant la phase de captation du FDG afin d'exclure une crise pendant celle-ci pour éviter que cela ne fausse les résultats. Une anamnèse a également été faite afin d'écartier une crise durant les heures précédant l'examen. Aucun patient n'a présenté d'épisode les heures avant ou pendant la phase de captation. Un CT a enfin été acquis pour corriger l'atténuation et pour la coregistration des images. Les réglages du dispositif VNS n'ont pas été modifiés pendant la phase de captation du FDG.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec l'outil d'analyse statistique reconnu SPM8.(20) Les scans ont tous été normalisés au template PET standard de SPM8, créé par le Functional Imaging Laboratory à

partir des images PET de 12 sujets normalisées spatialement au modèle ICBM 152 en pondération T1 du Montreal Neurological Institute. Tous les scans ont été lissés avec un noyau gaussien de 8 mm de largeur à mi-hauteur (FWHM) et les différences d'intensité ont été corrigées en normalisant à la zone de Vermis. Une analyse statistique provisoire incluant les 4 patients a été effectuée (schéma 1, point 4 ; images 9 et 10). Chaque scan a ensuite été comparé statistiquement à l'aide de SPM8 à une base de données PET de patients normaux de l'Hôpital de la Timone à Marseille (schéma1, points 1 et 2 ; images 1-4). Ainsi, après conversion des T-scores, nous avons obtenu une map de Z-scores pour chaque scan. Nous avons ensuite calculé la différence des deux Z-maps de chaque patient, avant et après activation de la VNS, montrant donc les zones d'hyper et d'hypo métabolisme après mise en marche du système pour chaque patient (schéma 1, point 3 ; images 5-8).

Par convention, les zones d'hypermétabolisme sont représentées de manière croissante du rouge au jaune, et les zones d'hypométabolisme d'ordre décroissant du bleu au vert.

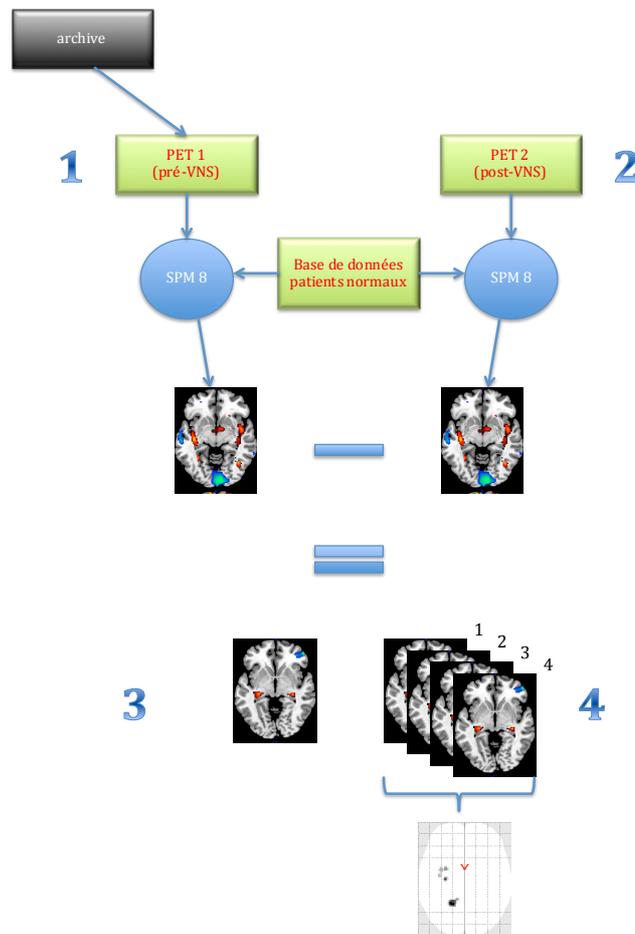


Schéma 1 : explication des étapes de l'étude

Résultats

Nous avons tout d'abord obtenu des résultats qui comparent statistiquement les images des examens avant mise en marche de la VNS avec la base de données de patients normaux (schéma 1, point 2 ; images 1-4). Ces images montrent les différences de métabolisme propres à chaque patient (dus en grande partie à leur maladie) par rapport à un collectif de patients sains.

Patient 1

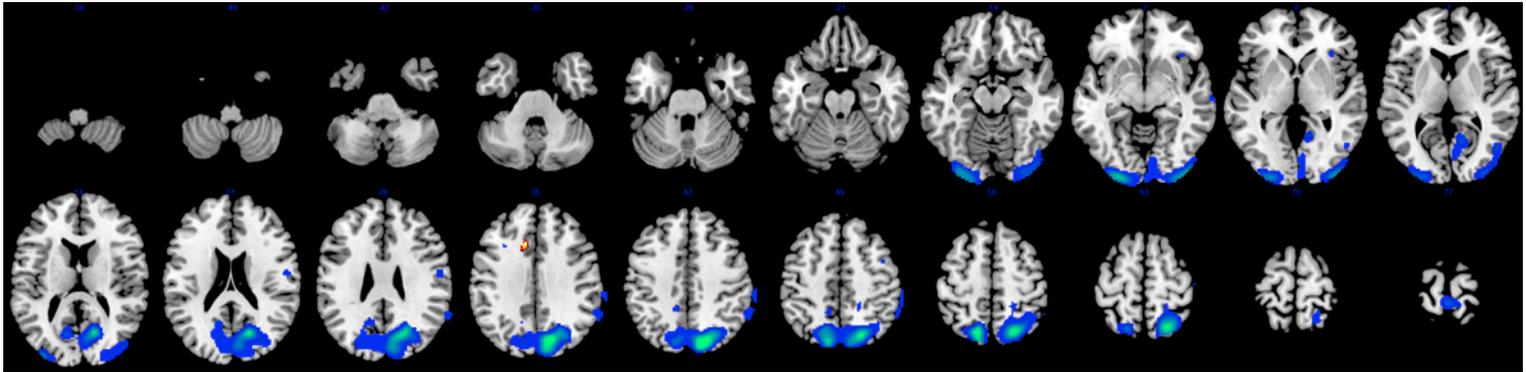


Image 1 : nous avons pris un threshold de $T > |3,79|$, c'est-à-dire $p < 0.001$.

Chez le premier patient, on note un net hypométabolisme occipito-pariétal bilatéral postérieur. On remarque également sur l'image structurale du CT scan une microgyration témoignant de sa maladie.

Patient 2

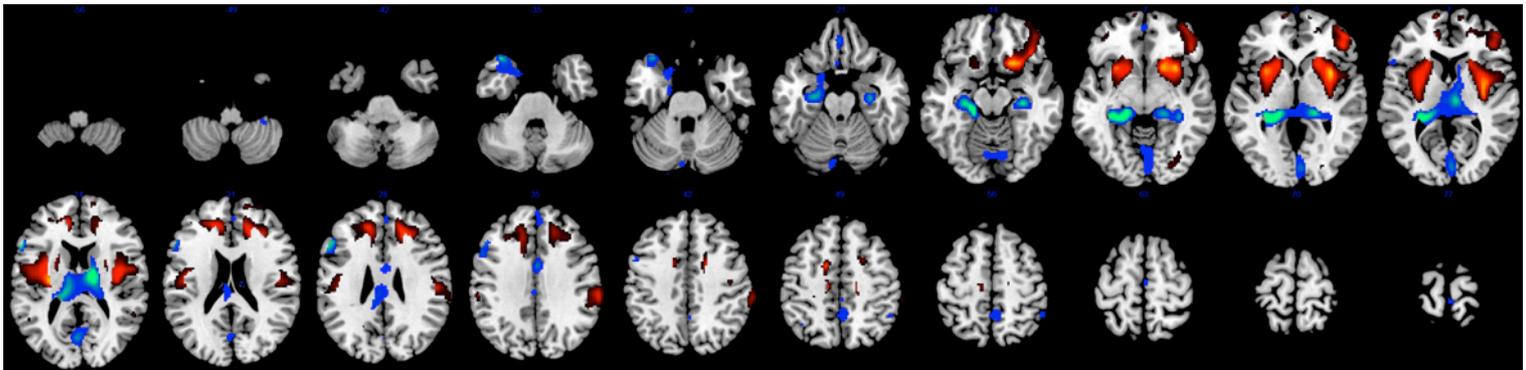


Image 2 : nous avons pris un threshold de $T > |4,30|$, c'est-à-dire $p < 0.001$.

Chez le deuxième patient, on distingue des zones hypométaboliques plus diffuses au niveau cérébral (yc dans les structures temporo-mésiales) ainsi que des zones hypermétaboliques basales et fronto-pariétales. Ces différences pourraient être expliquées par une adaptation cérébrale suite à l'hypoxie périnatale dont il a souffert et qui a causé son épilepsie.

Patient 3

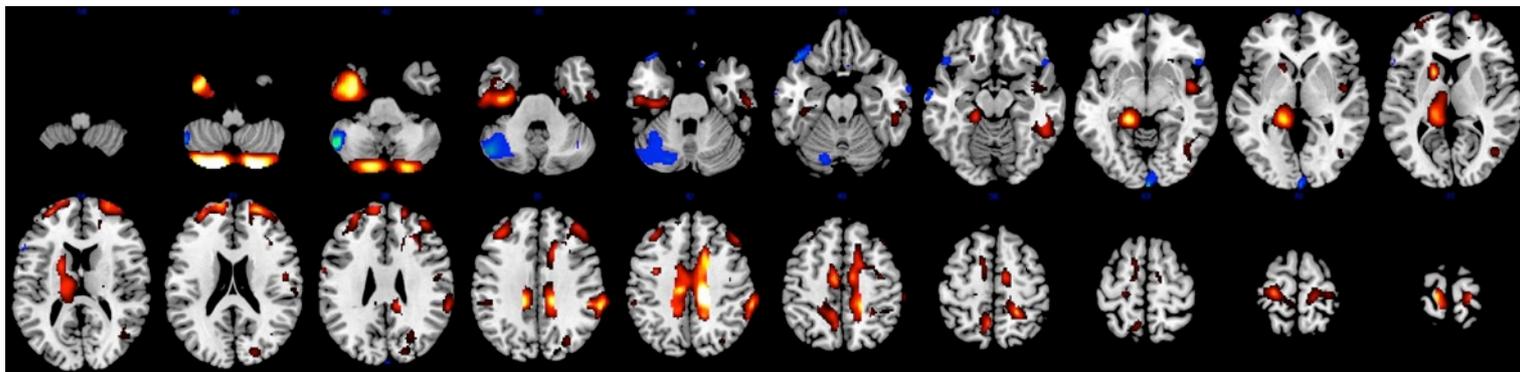


Image 3 : nous avons pris un threshold de $T > |4,14|$, c'est-à-dire $p < 0.001$

On distingue une augmentation nette du métabolisme au niveau paramédian pariétal chez la troisième patiente, qui est elle, atteinte d'une sclérose hippocampale gauche. On constate également quelques zones basales ainsi que cérébelleuses modifiant leur métabolisme.

Patient 4

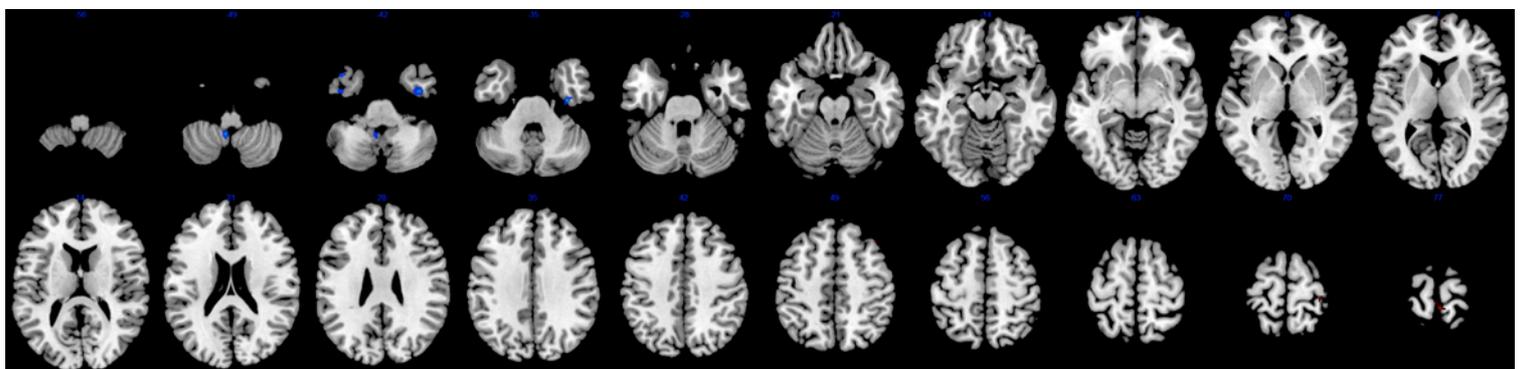
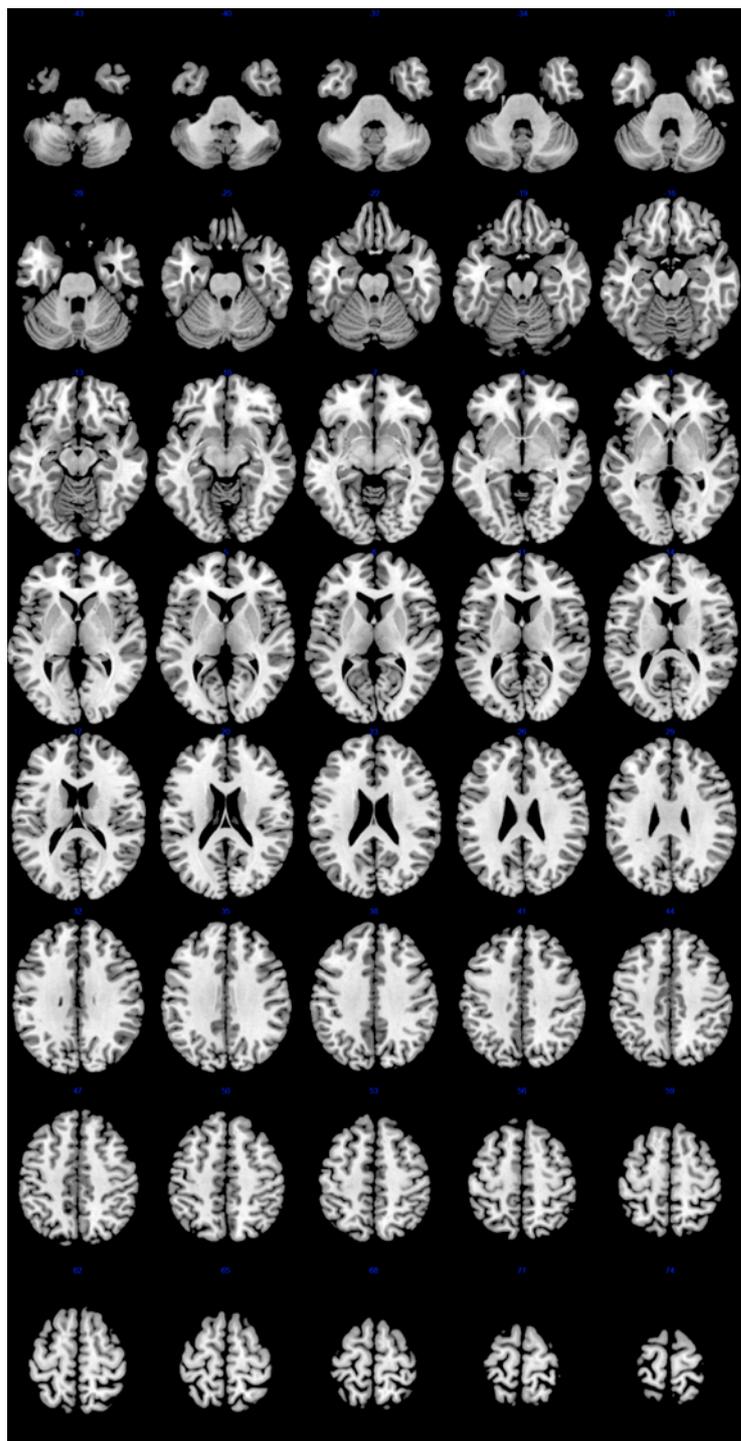


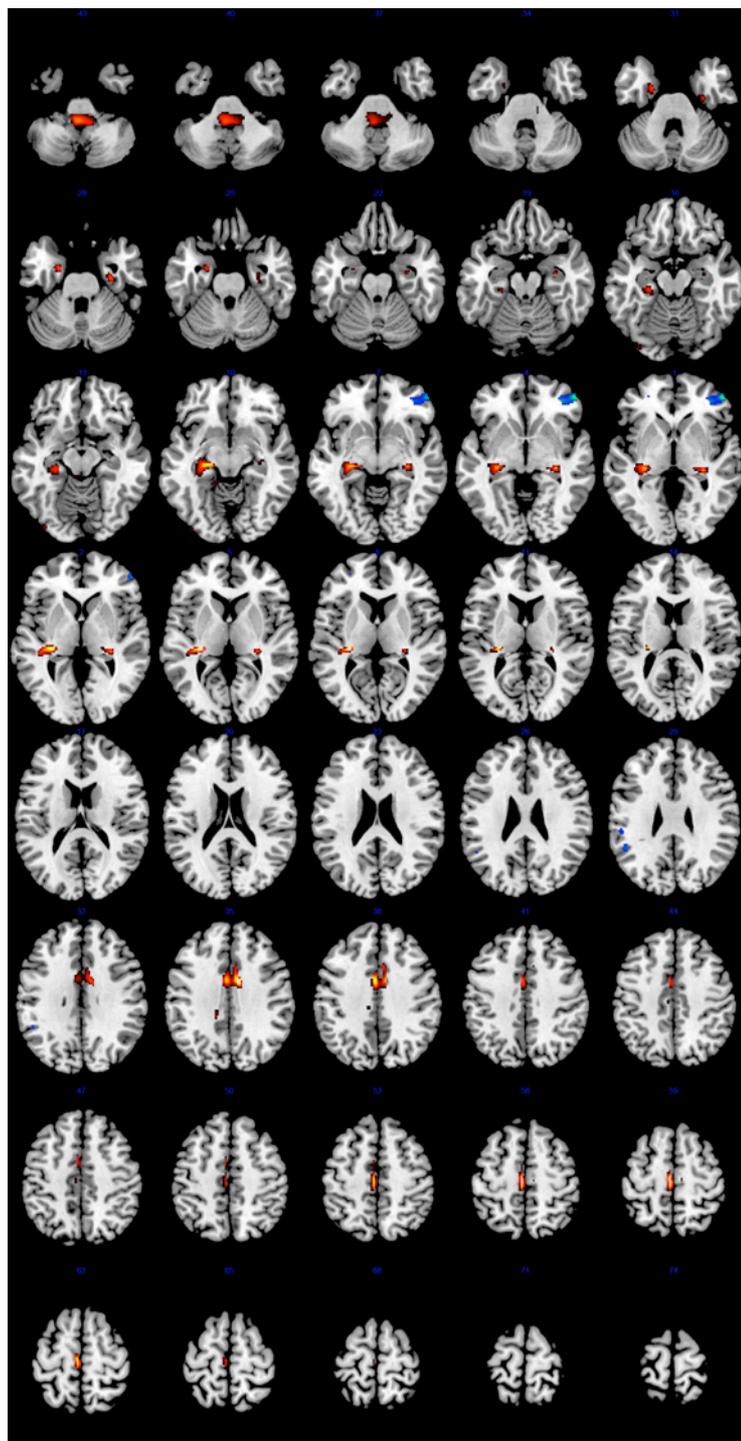
Image 4 : nous avons pris un threshold de $T > |7,17|$, c'est-à-dire $p < 0.001$

On devine sur les images du 4^{ème} patient une discrète zone hypermétabolique paramédiane pariétale corticale droite, qui correspond à son foyer épileptogène.

Patient 1

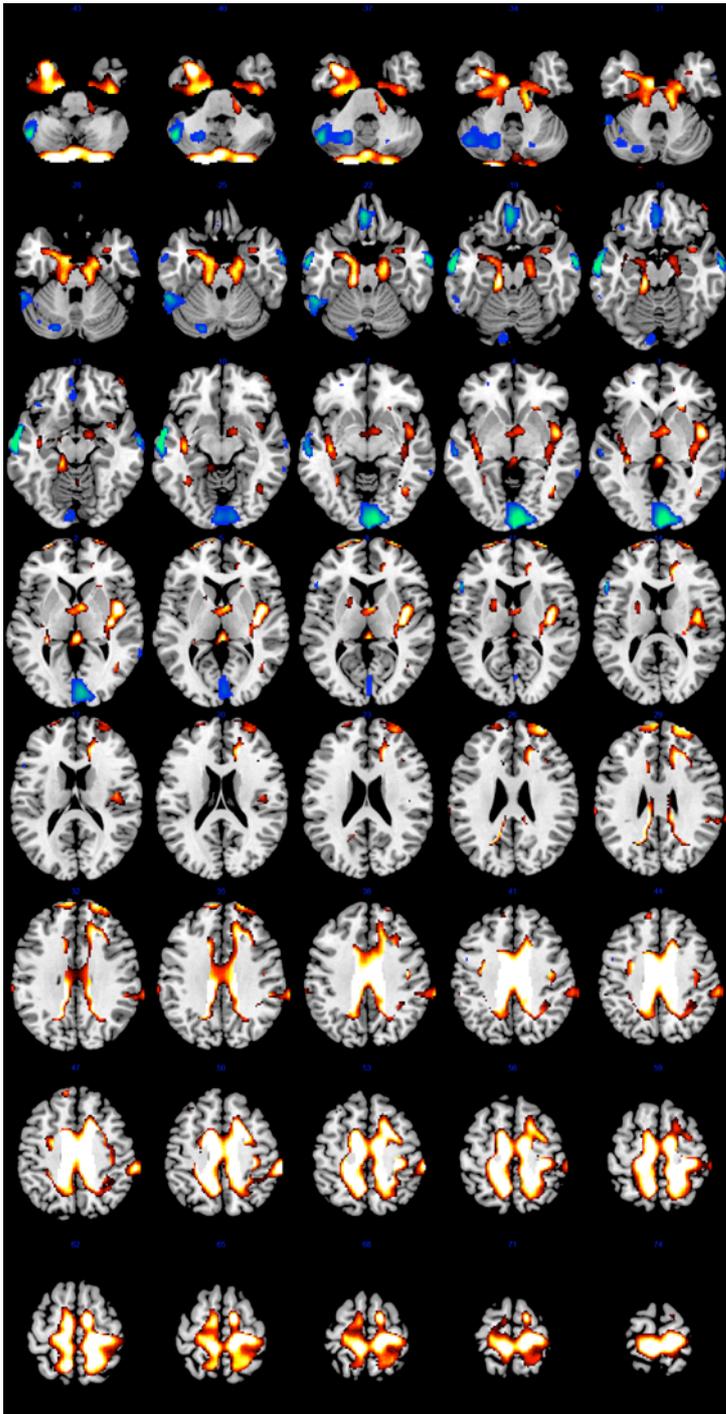


Patient 2

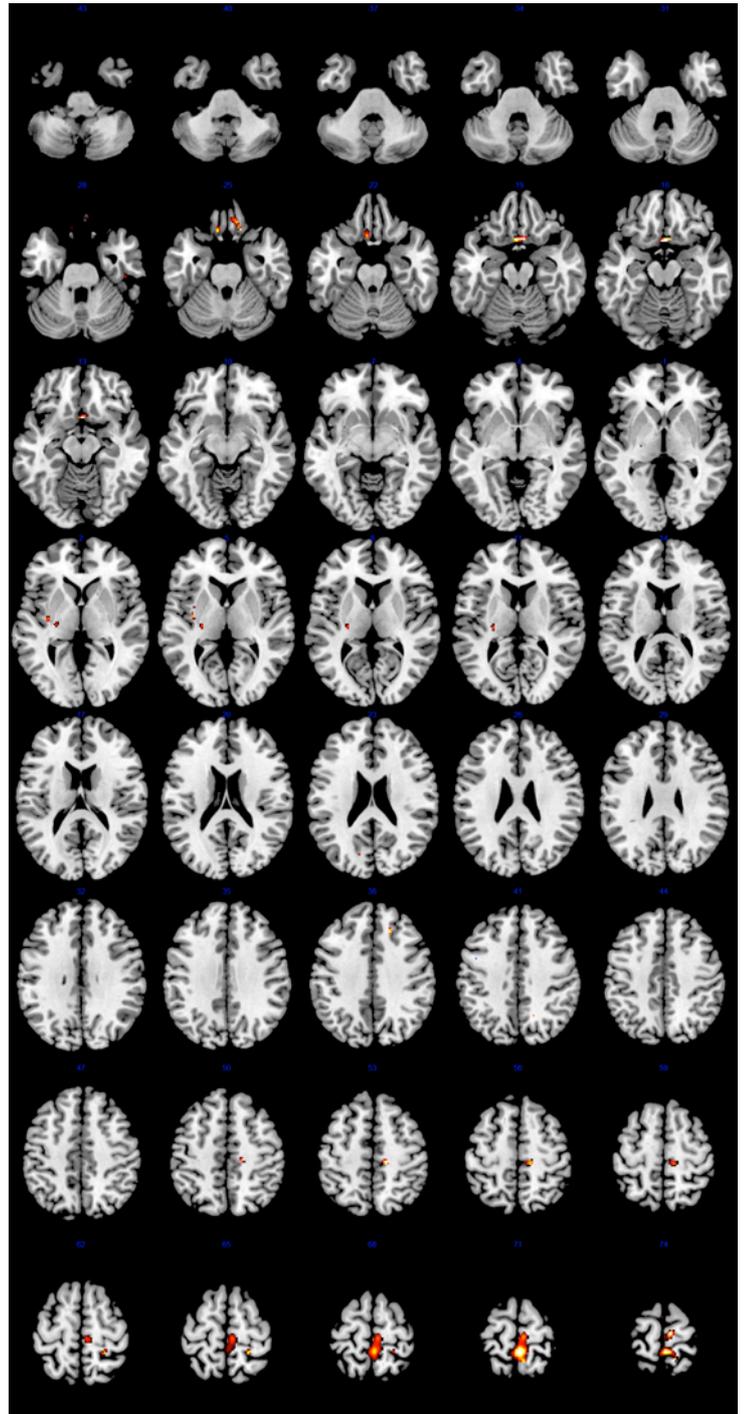


Images 5-6 : résultats après soustraction de l'examen PET pré VNS aux images de l'examen PET post VNS tous deux préalablement comparés à la base de données de patients sains. Nous avons pris un threshold de $Z > |2.05|$, c'est-à-dire $p < 0.02$.

Patient 3



patient 4



Images 7-8 : résultats après soustraction de l'examen PET pré VNS aux images de l'examen PET post VNS tous deux préalablement comparés à la base de données de patients sains. Nous avons pris un threshold de $Z > |2.05|$, c'est-à-dire $p < 0.02$.

Par la suite, nous avons soustrait la série des images du premier examen (avant mise en marche VNS) à celle du deuxième examen (post mise en marche VNS), toutes deux préalablement comparée à la base de données de patients sains afin de mettre en évidence les changements métaboliques engendrés par la stimulation vagale (schéma 1, point 3). On obtient des résultats très différents selon les patients (images 5-8). On notera que notre premier patient n'a pas changé son métabolisme cérébral de façon significative. Les patients 2 et 3 ont en commun un hypermétabolisme de certaines zones pariétales. On observe pour finir chez le quatrième patient quelques discrètes zones hypermétaboliques diffuses, en particulier à la base du cerveau et au vertex.

Zones hypermétaboliques

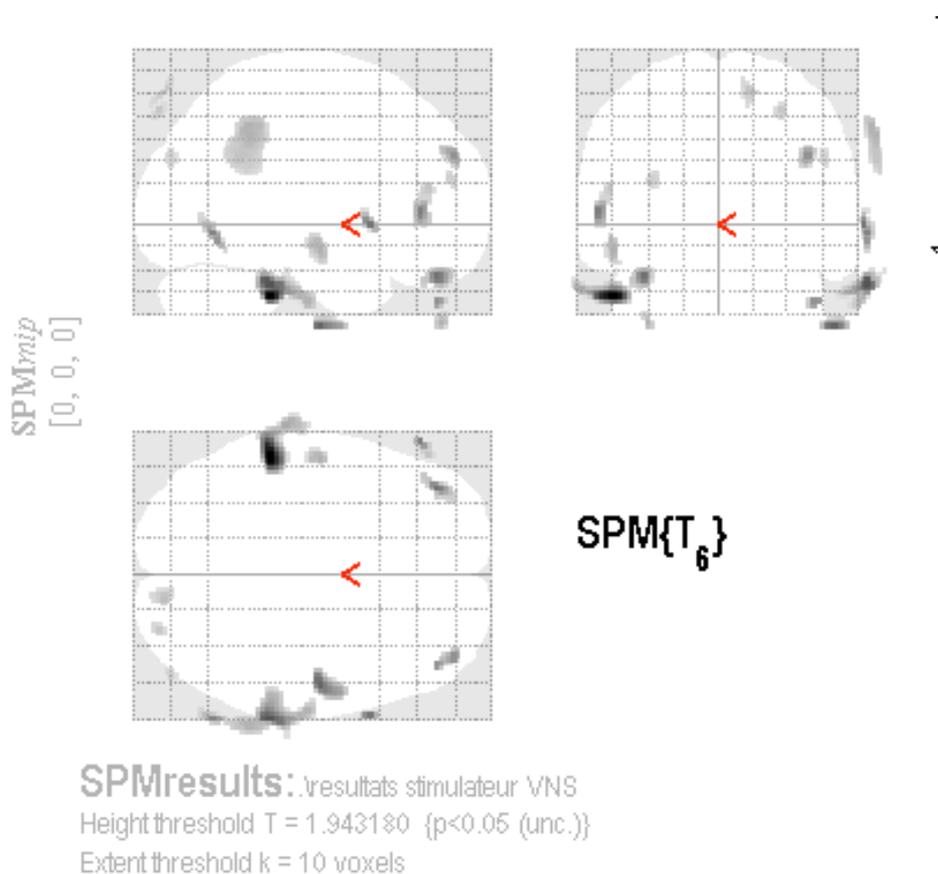


Image 9 : somme statistique des quatre patients, montrant les zones hypermétaboliques

Zones hypométaboliques

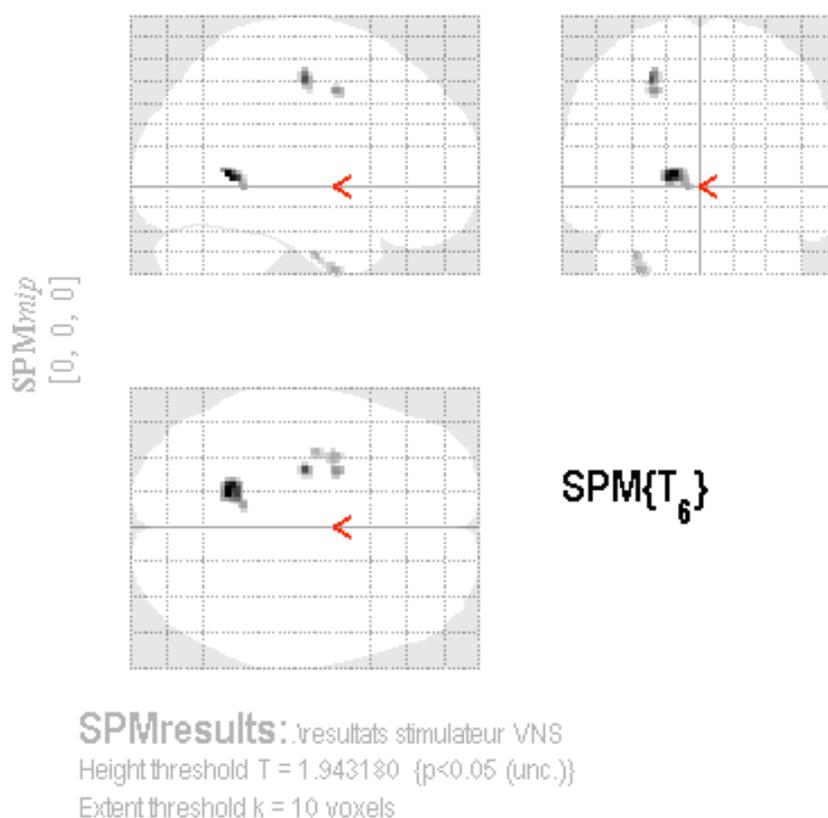


Image 10 : somme statistique des quatre patients, montrant les zones hypométaboliques

Les données des quatre patients montrant les différences de métabolisme après mise en marche de la VNS ont par la suite été sommées statistiquement et nous avons obtenu les deux cartes cérébrales ci-dessus, qui montrent les zones d'hyper et d'hypo métabolisme induit par la VNS (schéma 1, point 4). Il faut signaler qu'au vu du trop faible nombre de patients inclus à ce jour dans l'étude, il n'est pas possible d'en extraire des conclusions qui soient statistiquement valables.

Discussion

Suite au petit nombre de patients inclus dans notre étude, il est difficile d'interpréter nos résultats et d'en tirer des conclusions robustes. Nous espérons dans l'avenir inclure encore une dizaine de patients et ainsi pouvoir déterminer des zones cérébrales modifiant leur fonctionnement, en sommant statistiquement les résultats PET de tous nos patients.

En examinant les premiers résultats séparément, on se rend compte qu'avant la VNS, chaque patient avait déjà son métabolisme cérébral modifié, en comparaison avec le groupe de patients sains. Les images des patients étaient radicalement différentes les unes des autres. On explique cela par le fait que l'épilepsie est une maladie hétérogène qui peut être causée par une multitude d'anomalies et de pathologies sous-jacentes. Ainsi chacun des quatre sujets souffre d'une maladie différente, ayant comme conséquence une décharge neuronale électrique paroxystique (épilepsie), mais modifiant le fonctionnement cérébral de manière propre.

Lorsque l'on regarde ensuite les images du deuxième examen PET (post-VNS) soustrait au premier (pré-VNS) pour chaque patient (schéma 1, étape 3 ; images 5-8), on s'aperçoit là aussi d'une grande hétérogénéité dans le bouleversement du métabolisme cérébral induit par la stimulation vagale. On peut donc supposer que la VNS modifie le fonctionnement du cerveau de façon différente selon la maladie sous-jacente. Il faut de plus relever, que chacun des patients a un régime médicamenteux antiépileptique différent (activateur GABAergique, inhibiteur glutamatergique, inhibiteur excitabilité neuronale), ainsi qu'un réglage de stimulation VNS personnel, ce qui pourrait donc être également susceptible de modifier le fonctionnement des systèmes neuronaux et moduler la réponse métabolique cérébrale de façon différente. Notons que ces quatre patients sont considérés comme non-répondeurs, il s'agit donc d'une analyse des effets de la VNS lorsque celle-ci ne diminue pas la fréquence des crises de façon significative.

Par la suite, on remarque globalement que trois patients ont modifié de façon significative leur métabolisme cérébral après la VNS, tandis qu'un ne l'a pas modifié. Il est intéressant de noter que ce dernier est le seul qui ne rapporte aucune action de la VNS sur son état d'éveil. On pourrait ainsi postuler une corrélation fonctionnelle avec l'action sur l'éveil par une modification métabolique cérébrale visible à l'examen PET FDG.

En examinant les images du patient 3, on observe une augmentation du métabolisme dans certaines zones pariétales et frontales. Ces zones ont été décrites dans plusieurs études comme étant liées à l'état de conscience.(21,22) Ainsi, cela pourrait être une première explication de l'augmentation de l'état d'éveil chez certains patients. On observe également sur les images de ce patient une diminution du métabolisme dans le cortex préfrontal ventro-médial (VMPC, aire de Brodmann 11). Comme expliqué dans l'introduction, le VMPC est déjà corrélé au VNS chez les patients dépressifs. Le VMPC est décrit dans certaines études comme ayant un rôle dans l'attention, ce qui pourrait expliquer là aussi l'augmentation de l'éveil chez certains patients.(23) Cette aire cérébrale est intensément connectée au système limbique ainsi qu'à certains noyaux autonomiques du tronc cérébral, ce qui pourrait expliquer l'action de la VNS sur cette région.(24) Ces résultats n'étant observés que chez un patient sur les trois ayant leur état d'éveil augmenté, il est encore prématuré de les prendre en considération. Mais lorsque nous aurons plus de données, il sera intéressant d'analyser si ces hypothèses se confirment.

Conclusion

Pour le moment, nous avons pu postuler une corrélation de l'action positive sur l'éveil de la VNS avec des changements métaboliques cérébraux visibles au PET scan. Les quatre patients qui ont, à ce jour, été inclus dans notre étude sont tous considérés comme non-répondeurs. Par conséquent, il est difficile de tirer des conclusions quant au mécanisme de la VNS sur l'épilepsie. Nous prévoyons par la suite, d'obtenir un collectif de patients plus vaste, comprenant des sujets répondeurs et ainsi de pouvoir comparer les images de leur métabolisme à ceux des non-répondeurs pour essayer d'y trouver des régions d'intérêt. La VNS étant une option thérapeutique de dernière ligne, elle est rarement réalisée chez des patients, on compte environ 2-3 opérations par année au CHUV. Le collectif de patients implantés est modeste et comprend des patients retardés mentalement par leur maladie. Ils ne peuvent par conséquent pas participer à l'étude pour des raisons d'éthique. Nous avons été limités par le temps et le faible nombre de patients pouvant être inclus, c'est pourquoi, les résultats obtenus sont pour le moment intermédiaires.

Bibliographie

1. Novy J, Pollo C, Schaller K, Vulliémou S. [« Palliative » surgical procedures in refractory epilepsy]. *Rev Med Suisse*. 2010 mai 5;6(247):916, 918-20.
2. Connor DE Jr, Nixon M, Nanda A, Guthikonda B. Vagal nerve stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy: a review of the current literature. *Neurosurg Focus*. 2012 mars;32(3):E12.
3. Siddiqui F, Herial NA, Ali II. Cumulative effect of vagus nerve stimulators on intractable seizures observed over a period of 3 years. *Epilepsy Behav*. 2010 juill;18(3):299-302.
4. El Tahry R, De Herdt V, Raedt R, Van Dycke A, Meurs A, Dewaele F, et al. Evolution in VNS therapy for refractory epilepsy, experience with Demipulse devices at Ghent University Hospital. *Seizure*. 2010 nov;19(9):531-5.
5. Ardesch JJ, Buschman HPJ, Wagener-Schimmel LJJ, van der Aa HE, Hageman G. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: a long-term follow-up study. *Seizure*. 2007 oct;16(7):579-85.
6. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology*. 2002 sept 24;59(6 Suppl 4):S3-14.
7. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia*. 1998 sept;39(9):983-90.
8. Browning RA, Wang C, Faingold CL. Effect of norepinephrine depletion on audiogenic-like seizures elicited by microinfusion of an excitant amino acid into the inferior colliculus of normal rats. *Exp Neurol*. 1991 mai;112(2):200-5.
9. Dailey JW, Yan QS, Adams-Curtis LE, Ryu JR, Ko KH, Mishra PK, et al. Neurochemical correlates of antiepileptic drugs in the genetically epilepsy-prone rat (GEPR). *Life Sci*. 1996;58(4):259-66.
10. Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Seizure suppression by systemic epinephrine is mediated by the vagus nerve. *Epilepsy Res*. 2000 févr;38(2-3):171-5.
11. Stanton PK, Mody I, Zigmond D, Sejnowski T, Heinemann U. Noradrenergic modulation of excitability in acute and chronic model epilepsies. *Epilepsy Res. Suppl*. 1992;8:321-34.
12. Henry TR, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Bakay RA, Faber TL, et al. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology*. 1999 avr 12;52(6):1166-73.
13. Garnett ES, Nahmias C, Scheffel A, Firnau G, Upton AR. Regional cerebral blood flow in man manipulated by direct vagal stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1992 oct;15(10 Pt 2):1579-80.
14. Ko D, Heck C, Grafton S, Apuzzo ML, Couldwell WT, Chen T, et al. Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H₂(15)O blood flow imaging. *Neurosurgery*. 1996 août;39(2):426-430; discussion 430-431.
15. Henry TR, Bakay RAE, Pennell PB, Epstein CM, Votaw JR. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia*. 2004 sept;45(9):1064-70.
16. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav*. 2000 avr;1(2):93-9.
17. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2000 déc;42(2-3):203-10.
18. Pardo JV, Sheikh SA, Schwindt GC, Lee JT, Kuskowski MA, Surerus C, et al. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism. *Neuroimage*. 2008 août 15;42(2):879-89.
19. Lee EM, Park GY, Im KC, Kim ST, Woo C-W, Chung JH, et al. Changes in glucose metabolism and metabolites during the epileptogenic process in the lithium-pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsia*. 2012 mai;53(5):860-9.
20. SPM - Statistical Parametric Mapping [Internet]. [cité 2011 mars 8]. Available de: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
21. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*. 2005 déc;9(12):556-9.
22. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001 janv 10;2(10):685-94.
23. Geday J, Gjedde A. Attention, emotion, and deactivation of default activity in inferior medial prefrontal cortex. *Brain Cogn*. 2009 mars;69(2):344-52.
24. Öngür D, Price JL. The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cereb. Cortex*. 2000 janv 3;10(3):206-19.

1. Titre de l'étude :

**XX/11 : Etude des effets sur le métabolisme cérébral par PET/CT au F-18-FDG
de la stimulation du nerf vague chez les patients avec épilepsie**

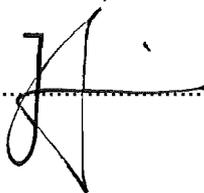
2. Date de l'envoi du protocole : 07.11.2011
Date prévue du début de l'étude : hiver 2011-2012

3. Investigateurs et lieu de l'étude :

– Investigateur responsable :

Pr John Prior, PhD MD, Service de médecine nucléaire, CHUV, CH-1011 Lausanne

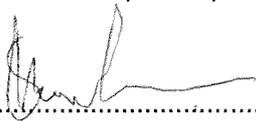
Signature :



– Investigateurs et co-investigateurs :

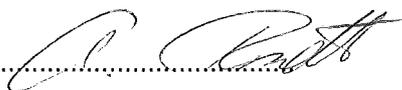
M. Sébastien Houlmann, BMed, Faculté de biologie et médecine, UNIL, CH-1015 Lausanne

Signature :



Dr Andrea Rossetti, MD PD, MER, Service de neurologie, CHUV, CH-1011 Lausanne

Signature :



– Lieu de l'étude :

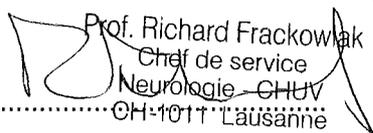
Service de médecine nucléaire, CHUV, Lausanne

– Chef de service dont dépendent les patients inclus dans l'étude :

Pr Richard Frackowiak, Service de neurologie, CHUV, CH-1011 Lausanne

Signature :

Prof. Richard Frackowiak
Chef de service
Neurologie - CHUV
CH-1011 Lausanne



4. Mise en perspective de l'étude

4.1. Introduction

Ce protocole est établi dans le cadre du travail de master de M. Sébastien Houlmann, actuellement étudiant en 4^{ème} année de médecine à la faculté de Biologie et Médecine de Lausanne.

4.2. Etat des connaissances

Le but de ce travail est d'observer les effets de la stimulation du nerf vague (VNS) sur le métabolisme cérébral et d'élaborer des hypothèses sur le mécanisme d'action de ce traitement par imagerie PET/CT au ¹⁸F-FDG. L'objectif sera également d'établir des facteurs prédictifs sur la façon de répondre d'un patient à partir de l'imagerie fonctionnelle PET/CT.

La VNS est une technique qui consiste en l'implantation d'une électrode envoyant des impulsions autour du nerf vague. Depuis son approbation par la FDA en 1997 aux Etats-Unis, elle est utilisée chez certains patients épileptiques pharmaco-résistants et pour lesquels la chirurgie classique n'est pas envisageable(1), par exemple lorsqu'aucun foyer épileptique n'est identifiable, qu'une zone éloquente du cortex est atteinte ou encore en présence de multiples points de départ. Cette technique est également utilisée chez certains patients dépressifs majeurs(2, 3).

Neuroimagerie par PET/CT au ¹⁸F-fluorodeoxyglucose

Le métabolisme du cerveau peut être investigué à l'aide de l'imagerie par émission de positons (PET) à l'aide du radiopharmaceutique ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG), dont la captation reflète la consommation de glucose dans les cellules. Il a déjà été démontré dans la littérature, grâce au PET/CT (¹⁸F-FDG) que certaines parties du cerveau changent leur métabolisme après mise en marche de la stimulation du nerf vague. Une étude chez des patients dépressifs traités par stimulation du nerf vague (4) a, par exemple, mis en évidence des changements de métabolisme dans le cortex préfrontal ventromédial (VMPFC) qui s'étend du cingulum subgénéral au pôle frontal. D'autres études utilisant l'imagerie fonctionnelle ou chez des animaux ont également rapporté une action inhibitrice sur le noyau solitaire du nerf vague qui pourrait avoir comme effet de moduler des projections ascendantes diffuses via le locus coeruleus(5, 6).

Ces résultats nous incitent donc à nous demander si des modifications similaires -ou d'autres- seront retrouvées chez les patients épileptiques traités par cette méthode, aucune étude par PET/CT au ¹⁸F-FDG n'ayant été réalisée à notre connaissance chez ces derniers. Ces résultats pourraient nous permettre alors d'établir les hypothèses physiologiques ainsi que pronostiques quant à cette opération. Ils pourraient également compléter les données existantes quant à l'influence de la VNS sur différentes structures cérébrales, notamment le système réticulaire activateur ou le système limbique(7).

4.3. Hypothèse

Il est largement admis qu'un patient épileptique est dit « répondeur » lorsqu'on observe une diminution de plus de 50% des crises épileptiques chez celui-ci. La proportion de patients qui répond à ce critère après l'implantation varie selon les études et se situe entre 20 à 50%(8). Il n'y a pas de facteurs cliniques prédictifs de la réponse d'un patient reconnus universellement(1). Nous formulons l'hypothèse que des différences de métabolisme cérébral seront observées entre les patients qui répondent à la thérapie et ceux qui n'y répondent pas, et que certaines caractéristiques du métabolisme cérébral avant initiation de la thérapie, ainsi que des modifications à 3 - 6 mois pourraient être prédictives de la diminution des crises. De plus, la modification du métabolisme de multiples régions cérébrales a été démontrée chez les patients avec épilepsie ou dépression traités par VNS(4, 7), il sera donc intéressant d'évaluer ce que nous montrera un examen par PET/CT au ¹⁸F-FDG.

4.4. But de l'étude

Le but de cette étude est d'observer les effets de la stimulation du nerf vague (VNS) sur le métabolisme cérébral et d'élaborer des hypothèses sur le mécanisme d'action de ce traitement par imagerie PET/CT

au ¹⁸F-FDG.

4.5. Objectifs

Outre l'observation des effets de la stimulation du nerf vague sur le métabolisme cérébral et l'élaboration d'hypothèses sur le mécanisme d'action de ce traitement par imagerie PET/CT au ¹⁸F-FDG, l'objectif sera également d'établir des facteurs prédictifs sur la façon de répondre d'un patient à partir de l'imagerie fonctionnelle PET/CT.

4.6. Critères de jugement

Le but de cette étude sur petit groupe de patients est d'évaluer les corrélats métaboliques cérébraux par PET/CT au ¹⁸F-FDG durant un traitement par VNS chez des patients épileptiques en comparant d'une part, les images des patients répondeurs aux non-répondeurs et d'autre part, celles d'avant à celles d'après la mise en marche de la VNS. Plus spécifiquement, les points suivants seront investigués :

1. L'identification de caractéristiques métaboliques initiales ou précoces (à 3 à 6 mois) pouvant servir de biomarqueurs avec valeur prédictive de la bonne ou mauvaise réponse au traitement ;
2. L'identification de modifications métaboliques significatives au cours du temps en réponse à la thérapie et pouvant donner des indices sur la physiologie de la VNS ;
3. L'identification d'associations entre les effets métaboliques du traitement et l'intensité de la régression des crises épileptiques
4. Comparaison des images PET/CT entre patients bénéficiant de la VNS et base de données de sujets sains

4.7 Justification

Il n'existe pas à l'heure actuelle de facteurs cliniques prédictifs reconnus universellement de la réponse au traitement par VNS de patients épileptiques. Cette étude pourra contribuer non seulement à la compréhension des mécanismes du traitement par VNS mais également à l'élaboration de facteurs cliniques prédictifs de la réponse d'un patient (1) au traitement par VNS utiles pour de futurs patients.

5. Plan général

Il s'agit d'une étude clinique observationnelle, prospective et monocentrique.

La durée de l'étude est estimée à une année.

6. Sélection des sujets

6.1 Estimation du nombre de patients

Il s'agit d'étudier une population de patients épileptiques réfractaires à la pharmacothérapie. Nous aurons deux populations distinctes de patients à étudier. La première comportera des patients bénéficiant déjà d'une VNS et la deuxième sera composée de patients chez qui une VNS est programmée. Actuellement, 2 à 3 patients subissent cette intervention chaque année au CHUV. 7 patients déjà opérés sont suivis dans l'Unité d'épileptologie/EEG du Service de Neurologie et pourraient être inclus dans une partie de l'étude. Nous estimons à 12, le nombre maximal de personnes que nous pourrions inclure dans notre étude. Un calcul de puissance traditionnel n'est guère réalisable lors de l'utilisation de programmes d'analyse de type SPM (statistical parameter programming), étant donné le nombre important de voxels impliquées (>150'000), la complexité de l'analyse et le nombre important de tests statistiques réalisés. Néanmoins, on peut estimer qu'une bonne reproductibilité des analyses peut être atteinte avec 10-20 sujets déjà, ceci sans accroître le taux de faux négatifs, tout en permettant de détecter des changements dans le métabolisme de base de l'ordre de 4-13% déjà (9).

6.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion :

- Age >18 ans ;
- Epilepsie pharmaco-résistante et chirurgie classique non envisageable ;
- Patients bénéficiant d'une VNS ou pour lesquels une VNS est programmée.

Critères d'exclusion :

- Claustrophobie ne permettant pas au patient de rester 20 minutes sans sédation dans le PET/CT.
- Grossesse ;
- Toute maladie psychiatrique, oncologique (système nerveux central), neurodégénérative, ou persistance d'utilisation/dépendance aux substances pouvant affecter la fonction cérébrale (mémoire, niveau de conscience, capacités cognitives) et empêchant le sujet de participer et de bénéficier d'une psychothérapie.

6.3 Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés par le neurologue qui les informera, dans son service respectif au CHUV, de l'existence de cette étude. En cas d'intérêt de la part du patient, le neurologue présentera les feuilles « information au patient » et « consentement éclairé » et pourra procéder à la visite de pré-inclusion dans le même temps. Le consentement du patient sera recueilli au plus tard le jour de l'examen PET/CT.

Notre étude comportera donc un collectif de patients ayant déjà été implantés et un collectif de patients chez qui l'opération est programmée.

7. Déroulement de l'étude et investigations prévues

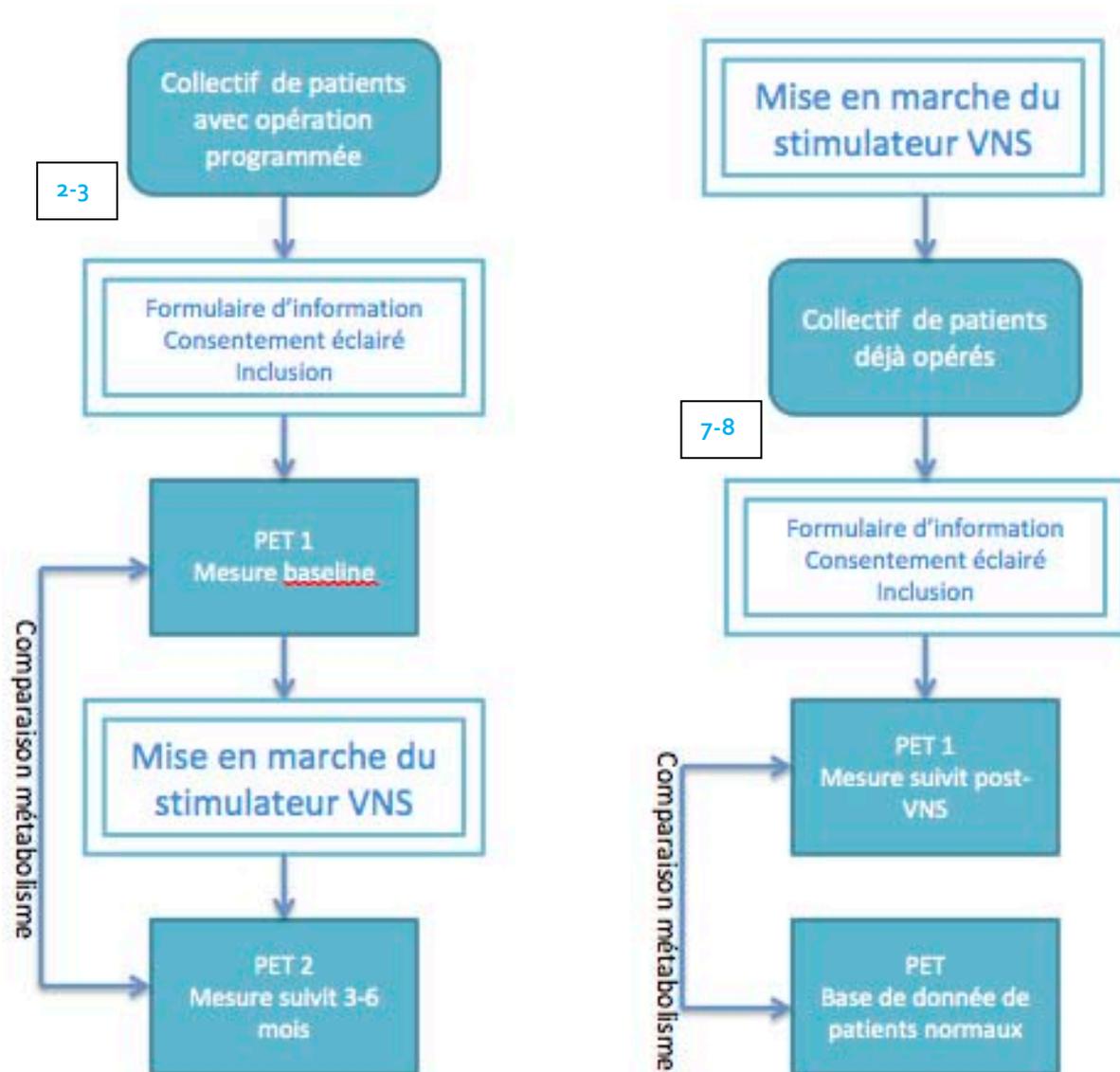
Pour les patients avec indication pour une VNS : l'opération peut avoir lieu avant le premier PET/CT (baseline) pour autant que celui-ci soit réalisé avant la mise en marche du stimulateur. Un deuxième PET/CT de suivi sera programmé dans les 3 à 6 mois après le premier.

Pour les patients ayant déjà bénéficié d'une VNS : un seul PET/CT de suivi sera programmé.

Examen PET/CT au ¹⁸F-FDG : le patient se présente à jeun (d'au moins 4 heures ainsi qu'une période de 24h sans prise de médicaments) au Service de médecine nucléaire pour une durée de maximum 2 heures durant lesquelles une dose de 150 MBq de ¹⁸F-FDG sera injectée par voie intraveineuse et des images d'émission centrées sur le cerveau seront acquises à 40 minutes post-injection pour une durée de 20 minutes.

Les images acquises durant l'examen PET/CT seront évaluées par un médecin spécialiste en médecine nucléaire et par un radiologue et donneront lieu à un rapport écrit. Dans le cas improbable où une anomalie suspecte serait découverte, elle serait reportée directement au médecin neurologue en charge du patient ainsi qu'à son médecin traitant.

Figure 1. Schéma général de l'étude. Les imageries PET/CT dans chacun des 2 groupes font l'objet du présent protocole



Analyse statistique des images

L'analyse statistique des images fera appel aux techniques SPM (*Statistical Parameter Mapping*) (10) dans lesquelles des analyses statistiques sont réalisées sur une base de voxel (« *volume element* ») pour l'ensemble du cerveau. Après normalisation, correction pour les différences d'activité reportées à l'ensemble du cerveau, et lissage, les images seront analysées à la recherche d'effets spécifiques de la réponse à la VNS en utilisant d'une part une comparaison avec des sujets sains et d'autre part une comparaison entre avant et après l'implantation du stimulateur. Afin d'aider à la recherche d'association entre la mesure de diminution des crises et les modifications régionales du métabolisme cérébral on comparera les images des patients répondants (>50% de diminution des crises) à celles des non-répondants (< de 50% de diminution des crises).

Conduite de l'étude

Cet essai clinique sera conduit selon les termes du protocole, les normes ICH-GCP et les exigences réglementaires suisses.

Comme cette recherche clinique inclut l'utilisation de sources radioactives non scellées délivrant une dose supérieure à 5 mSv, une demande d'autorisation sera adressée à l'OFSP, Division de Radioprotection, dès acceptation de ce protocole par la Commission d'éthique de la recherche clinique de la Faculté de biologie et de médecine.

8. Rôle du personnel infirmier

Aucun travail en sus des activités habituelles n'est prévu pour le personnel infirmier.

9. Evaluation des risques

9.1. ¹⁸F-FDG

Aucun risque n'est attendu du fait de l'injection de ¹⁸F-FDG. Aucune interaction médicamenteuse n'a été décrite à ce jour. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables graves suite à l'injection intraveineuse de ¹⁸F-FDG à ce jour.

9.2. Dosimétrie

La dose effective reçue par patient due à l'injection de ¹⁸F-FDG est de 19 µSv/MBq, ce qui correspond à une dose de 2.85mSv pour une activité injectée de 150 MBq. Une acquisition CT centrée sur le cerveau sera également réalisée pour corriger de l'atténuation liée aux tissus mous des photons émis par le ¹⁸F-FDG. Cette acquisition entrainera une exposition supplémentaire de 0.32 mSv par examen. La dose effective totale correspondant aux patients passant un examen PET/CT au ¹⁸F-FDG est donc estimée à 3.17mSv tandis qu'elle est estimée à 6.34mSv pour ceux passant un deuxième PET/CT, ce qui est environ 1 et 2 fois la dose moyenne annuelle d'irradiation reçue en Suisse (3.4 mSv) et représente 16% et 32% de la dose légalement admissible (20mSv) chez les travailleurs exposés professionnellement aux radiations (comme le personnel travaillant dans un service de radiologie ou médecine nucléaire) (11). A titre indicatif, la dose effective totale pour les 2 PET est inférieure à celle qui serait reçue par un scanner CT du thorax (8 mSv) (12). Le risque de cette exposition additionnelle est considéré comme très petit (13).

Femmes en âge de procréer

La grossesse est une contre-indication à la réalisation d'un PET/CT, raison pour laquelle un test de grossesse est réalisé avant l'examen PET/CT de manière systématique chez toute femme en âge de procréer, y compris celles prenant une contraception.

10. Couverture d'assurance (RC)

Bien que la participation à cette étude n'engendre pas de risque supplémentaire pour les patients, le CHUV s'engage à réparer tout dommage éventuel dans le cadre de cet essai clinique. A cet effet, le CHUV a constitué une auto-assurance en responsabilité civile, valable depuis le 01.01.2008, dont une attestation pour cet essai clinique sera demandée dès l'approbation de ce protocole par la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain.

11. Financement et rétribution

Cette étude ne bénéficie pas de soutien financier. Les PET/CT ne seront pas facturés au patient ou à son assurance. En effet, les PET/CT seront réalisés tôt le matin, avant les premiers patients, la demi-vie du ¹⁸F-FDG étant de moins de 110 minutes, aucun produit supplémentaire à celui livré quotidiennement au Service de médecine nucléaire ne sera nécessaire. En principe, l'examen PET/CT sera combiné à une consultation de contrôle en neurologie de sorte à éviter des trajets supplémentaires aux patients. Si cela devait s'avérer impossible, les patients se verraient rembourser les trajets supplémentaires dus à l'étude et recevraient une carte de parking.

12. Contrôle et assurance de la qualité

Recueil et traitement de données personnelles

La gestion des données comporte l'inscription des données du patient dans le cahier d'observation (CRF) et l'archivage des données d'imagerie sous forme électronique sur le PACS du CHUV et sur CD-ROM. Les documents papiers seront conservés, dans des classeurs dans un bureau fermé à clé, pour une période de 10 ans après la fin de l'étude. Toute la collecte, l'évaluation et documentation de cette étude sera faite par du personnel médical (médecins, techniciens, physiciens, étudiants) soumis au secret médical et sera traitée de manière confidentielle.

Les données cliniques spécifiques à l'étude ne seront pas utilisées à d'autres fins que celles décrites dans le présent protocole.

L'ensemble des données originales recueillies sera consultable par les membres habilités de la commission d'éthique et des autorités compétentes (OFSP) dans le cadre de visites d'inspection.

Publication des résultats et confidentialité

Les résultats de l'étude seront publiés en respectant la confidentialité des données de patients (numéro d'inclusion attribué de manière chronologique aux patients inclus dans l'étude). La codification étant connue du personnel médical en charge de l'étude.

13. Références

1. Siddiqui F, Herial NA, Ali, II. Cumulative effect of vagus nerve stimulators on intractable seizures observed over a period of 3years. *Epilepsy Behav.* 2010 Jul;18(3):299-302.
2. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000 Feb 15;47(4):287-95.
3. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry.* 2000 Feb 15;47(4):276-86.
4. Pardo JV, Sheikh SA, Schwindt GC, Lee JT, Kuskowski MA, Surerus C, et al. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism. *Neuroimage* 2008 Aug 15;42(2):879-89.
5. Novy J, Pollo C, Schaller K, Vulliemoz S. ["Palliative" surgical procedures in refractory epilepsy]. *Rev Med Suisse* 2010 May 5;6(247):916, 8-20.
6. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998 Jul;39(7):709-14.
7. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002 Sep 24;59(6 Suppl 4):S3-14.

8. El Tahry R, De Herdt V, Raedt R, Van Dycke A, Meurs A, Dewaele F, et al. Evolution in VNS therapy for refractory epilepsy, experience with Demipulse devices at Ghent University Hospital. *Seizure* 2010 Nov;19(9):531-5.
9. Andreasen NC et al., Sample Size and Statistical Power in [15O]H₂O Studies of Human Cognition. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1996;16:804-8.
10. SPM - Statistical Parametric Mapping [Internet]. [cité 2011 Mar 8];Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>. 2011.
11. ORaP. Citations: RS 814.501 (Ordonnance du 22 juin 1994 sur la radioprotection (ORaP)) [Internet]. [cité 2011 Mar 9];Available from: http://www.admin.ch/ch/fr/rs/8/z814_501.html
12. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. 2009 Dec 14;169(22):2078-86.
13. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol*. 2008 May;81(965):362-78.

Formulaire d'information au participant / à la participante

Patients avec VNS en place

Ce protocole d'étude a reçu un avis positif de la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain en date du 05.12.2011.

Numéro de l'essai clinique	424/11
Titre de l'essai clinique	Etude des effets sur le métabolisme cérébral par PET/CT au ¹⁸ F-FDG de la stimulation du nerf vague chez les patients avec épilepsie
Promoteur	Pr John Prior, PhD MD, Chef du service de Médecine nucléaire, CHUV, CH-1011 Lausanne
Lieu de l'essai	Service de Médecine Nucléaire, CHUV.
Médecin-Investigateur	Dr

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à la présente étude car vous êtes actuellement suivi(e) par l'unité d'épileptologie/EEG du service de neurologie du CHUV pour une épilepsie résistante aux traitements médicamenteux standards et avez été opéré pour une implantation d'un stimulateur du nerf vague (VNS).

Le but principal de l'étude est d'observer les effets du stimulateur sur le cerveau grâce à un examen radiologique (PET/CT au ¹⁸F-FDG) du cerveau afin de mieux comprendre son fonctionnement ainsi que de trouver des facteurs prédictifs de la réponse à la thérapie (VNS).

Informations générales sur l'essai clinique

Cet essai est mené uniquement au CHUV et est réalisé conformément aux lois suisses en vigueur et dans le respect de principes reconnus au plan international.

Une douzaine de patients seront inclus dans l'étude et répartis en 2 groupes : patients bénéficiant déjà d'un stimulateur du nerf vague et patients chez lesquels l'implantation du stimulateur est programmée.

Caractère volontaire de la participation

Votre participation à cette étude est volontaire. Renoncer à y prendre part n'aura aucune incidence sur votre suivi médical ultérieur ou de vos rapports avec l'équipe médicale et infirmière présente ou future. Le même principe s'applique si vous annulez votre consentement initial. Vous pouvez donc renoncer en tout temps à votre participation. Vous n'êtes tenu(e) de justifier ni l'annulation de votre consentement ni un désistement éventuel. Si vous arrêtez de participer à l'étude, les données recueillies jusqu'alors continueront toutefois à être utilisées. L'investigateur peut également décider de vous exclure de l'étude dans l'intérêt de votre santé.

Déroulement de l'essai

Avant de débiter les examens nécessaires à cette étude, vous aurez bénéficié d'un entretien avec votre neurologue durant lequel vous aurez été informé(e) oralement du déroulement de cette étude et reçu une copie du présent document.

Dans cette étude, nous allons comparer des images cérébrales (PET/CT) après la mise en marche du stimulateur avec des images d'une banque de données de sujets sans VNS. Nous pourrions ainsi évaluer les changements du métabolisme cérébral induits par la stimulation.

Si vous acceptez de participer à la recherche, vous devrez effectuer un examen PET/CT au ^{18}F -FDG lors d'une visite de suivi au CHUV.

Lorsque vous vous présentez pour l'examen, vous devrez être à jeun depuis au moins 4 heures, et vous n'aurez pas pris de médicaments depuis 24h. Vous pourrez par contre boire de l'eau à volonté.

L'examen se déroule de la manière suivante : un cathéter (petit tuyau en plastique) sera posé dans une veine du bras afin d'administrer du glucose faiblement radioactif (le ^{18}F Fluoro-deoxyglucose ou ^{18}F -FDG); vous devez rester ensuite au repos pendant environ 40 minutes. Des images seront enregistrées dans la machine PET/CT pour une durée de 20 minutes. Au cours de cet examen, vous devrez rester allongé(e) sur le dos, le plus immobile possible, pendant que vous passerez au centre d'un tunnel court. Pour cette raison, il est important de préciser aux médecins si vous êtes claustrophobe.

Obligations incombant au participant et au médecin-investigateur

En tant que participant(e) à l'essai clinique, vous êtes tenu(e) :

- de suivre les instructions médicales de votre médecin-investigateur et de vous conformer au plan de l'étude ;
- d'informer précisément votre médecin-investigateur d'éventuels effets indésirables constatés.

Le médecin-investigateur peut quant à lui décider de vous exclure de l'étude dans l'intérêt de votre santé.

Avantages pour les participants

Il n'est attendu aucun avantage direct de votre participation à cet essai clinique. Néanmoins, votre participation pourrait permettre à d'autres patients de bénéficier des résultats de l'étude dans le futur.

Dans le cas peu vraisemblable où l'imagerie révélerait une anomalie, votre neurologue ainsi que votre médecin traitant en seraient informés, afin d'effectuer des examens complémentaires.

Risques et désagréments

Cette étude ne présente que de faibles risques supplémentaires par rapport au traitement standard. En effet, les examens PET/CT viennent en supplément du traitement que vous auriez si vous ne participiez pas à cette étude.

Risques liés au PET/CT : vous serez exposé aux radiations comme lors d'autres examens radiologiques. La dose totale reçue durant cette étude correspondant à 0,8 fois la dose moyenne d'irradiation naturelle reçue annuellement en Suisse (4.0 mSv). A titre de comparaison, la dose totale pour un examen PET/CT correspond à environ la moitié de celle reçue lors d'un scanner du thorax. Le risque additionnel lié à une telle exposition est considéré comme très faible.

Les risques liés à l'injection de ^{18}F -FDG : il n'est pas attendu d'effet indésirable lors de l'injection du ^{18}F -FDG.

Les risques pour les femmes en âge de procréer : la grossesse et l'allaitement sont une contre-indication à la participation à l'étude. Si vous êtes une femme enceinte ou que vous allaitez, vous ne devez pas participer à cette étude. Un test de grossesse sera réalisé systématiquement avant l'examen PET/CT chez les femmes en âge de procréer.

Découvertes pertinentes

Le médecin-investigateur s'engage à vous informer de toute découverte pouvant nuire à votre avantage ou à la sécurité de l'étude et donc influencer sur votre consentement à participer à l'essai clinique. Ces informations vous seront communiquées par écrit le cas échéant.

Confidentialité des données

Des données personnelles vous concernant sont recueillies pendant l'essai clinique et traitées de manière confidentielle par du personnel médical soumis au secret médical. Les membres des autorités compétentes procédant à des inspections (OFSP) peuvent consulter les données brutes vous concernant de même que la Commission d'éthique compétente. Reste que leur confidentialité est strictement garantie pendant toute la durée de l'étude et lors des contrôles précités. Votre nom ne pourra donc en aucun cas être publié dans des rapports ou des publications qui découleraient de cet essai clinique.

Frais et dédommagement

Aucun frais ne sera à votre charge ni à celle de votre assurance pour l'examen d'imagerie PET/CT. L'examen d'imagerie PET/CT réalisé dans cette étude sera pris en charge par le service de médecine nucléaire du CHUV.

Dans la mesure du possible, l'examen PET/CT sera organisé le jour d'une consultation de contrôle en neurologie. Un dédommagement pour votre participation à l'étude est toutefois prévu si le PET/CT devait être organisé un autre jour et ce, sous forme de remboursement du trajet pour vous rendre à l'examen PET/CT ainsi qu'une carte de parking visiteurs du CHUV.

Réparation des dommages subis

Tout dommage éventuel lié à la participation à cette étude est couvert par l'auto-assurance en responsabilité civile de l'Etat de Vaud. Si pendant ou à la l'issue de cette étude, vous deviez souffrir de problèmes de santé ou constater des dommages d'une autre nature, veuillez vous adresser au Prof. J. Prior au 021 314 43 52 (médecin investigateur) qui engagera pour vous la procédure requise.

Interlocuteurs

N'hésitez pas à poser toutes questions vous venant à l'esprit avant et pendant l'étude, le médecin responsable y répondra volontiers. En cas de besoin, vous pouvez aussi atteindre pendant les heures ouvrables le **Pr John Prior (médecine nucléaire, 021.314.43.52)** ou le **Dr Andrea Rossetti (neurologie, 021 314 .11.90)**. En cas d'absence ou en dehors des heures ouvrables, vous pouvez atteindre le **médecin de garde** pour la Médecine nucléaire au **021 314.11.11**.

Madame, Monsieur,

Veillez lire attentivement ce formulaire.

N'hésitez pas à poser des questions si certains aspects vous semblent peu clairs ou si vous souhaitez obtenir des précisions.

Formulaire de consentement éclairé

Patients avec VNS en place

Ce protocole d'étude a reçu un avis positif de la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain en date du 05.12.2011.

Numéro de l'essai clinique	Etude 424/11
Titre de l'essai clinique	Etude des effets sur le métabolisme cérébral par PET/CT au ¹⁸ F-FDG de la stimulation du nerf vague chez les patients avec épilepsie.
Promoteur	Pr John Prior, PhD MD, Chef du service de Médecine nucléaire, CHUV, CH-1011 Lausanne
Lieu de l'essai	Service de Médecine Nucléaire. CHUV.
Médecin-Investigateur	Dr

Patient/e : Homme Femme

Nom et prénom :

Date de naissance ://

- Je déclare avoir été informé(e), oralement et par écrit, par le médecin signataire des objectifs et du déroulement de l'étude précitée, des effets présumés, des avantages et des inconvénients possibles ainsi que des risques éventuels.
- Je certifie avoir lu et compris l'information écrite aux patients qui m'a été remise sur l'étude précitée (« Formulaire d'information au/ à la patient/e »), datée du 07.11.2011. J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées en relation avec ma participation à cet essai clinique. Je conserve l'information écrite aux patients et reçois une copie de ma déclaration écrite de consentement.
- J'ai eu suffisamment de temps pour prendre ma décision en mon âme et conscience.
- Je suis informé(e) que l'auto-assurance en responsabilité civile de l'état de Vaud couvre les dommages éventuels découlant de l'étude.

- J'accepte que les spécialistes compétents du mandataire de l'étude, les représentants des autorités et de la Commission d'éthique cantonale puissent consulter mes données brutes, afin de procéder à des examens et à des contrôles, à condition toutefois que leur confidentialité soit strictement assurée.
- Je prends part de façon volontaire à cette étude clinique. Je peux, à tout moment et sans avoir à fournir de justification, révoquer mon consentement à participer à cette étude, sans pour cela subir quelque inconvénient que ce soit dans mon suivi médical ultérieur. Dans ce cas, je prendrai part à un examen médical final pour ma propre sécurité.
- Je suis conscient(e) du fait que les exigences et les restrictions mentionnées dans l'information aux patients devront être respectées pendant la durée de l'étude. Le médecin-investigateur peut m'exclure à tout moment de l'essai clinique dans l'intérêt de ma santé. De mon côté, je m'engage à informer le médecin-investigateur de tout traitement concomitant auprès d'un autre médecin ainsi que de la prise de médicaments (prescrits par le médecin ou achetés par moi-même).

J'accepte de participer à l'étude des effets sur le métabolisme cérébral par PET/CT au 18F-FDG de la stimulation du nerf vague chez les patients épileptiques	Oui <input type="checkbox"/>
	Non <input type="checkbox"/>

Lieu, date	Signature du patient/de la patiente
----------------------------	---

Attestation du médecin-investigateur : J'atteste par ma signature avoir expliqué à ce/cette patient/e la nature, l'importance et la portée de l'étude. Je déclare satisfaire à toutes les obligations en relation avec cet essai clinique. Si je devais prendre connaissance, à quelque moment que ce soit durant la réalisation de l'étude, d'informations susceptibles d'influer sur le consentement du/de la patient/e à participer à l'étude, je m'engage à l'en informer immédiatement.

Lieu, date	Signature du médecin-investigateur
----------------------------	--

Formulaire d'information au participant / à la participante

Patients avec indication pour VNS

Ce protocole d'étude a reçu un avis positif de la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain en date du 05.12.2011.

Numéro de l'essai clinique	424/11
Titre de l'essai clinique	Etude des effets sur le métabolisme cérébral par PET/CT au ¹⁸ F-FDG de la stimulation du nerf vague chez les patients avec épilepsie
Promoteur	Pr John Prior, PhD MD, Chef du service de Médecine nucléaire, CHUV, CH-1011 Lausanne
Lieu de l'essai	Service de Médecine Nucléaire, CHUV
Médecin-Investigateur	Dr

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à la présente étude car vous êtes actuellement suivi(e) par l'unité d'épileptologie/EEG du service de neurologie du CHUV pour une épilepsie résistante aux traitements médicamenteux standards pour laquelle l'implantation d'un stimulateur du nerf vague (VNS) est programmée.

Le but principal de l'étude est d'observer les effets du stimulateur sur le cerveau grâce à un examen radiologique (PET/CT au ¹⁸F-FDG) du cerveau afin de mieux comprendre son fonctionnement ainsi que de trouver des facteurs prédictifs de la réponse à la thérapie (VNS).

Informations générales sur l'essai clinique

Cet essai est mené uniquement au CHUV et est réalisé conformément aux lois suisses en vigueur et dans le respect de principes reconnus au plan international.

Une douzaine de patients seront inclus dans l'étude et répartis en 2 groupes : patients bénéficiant déjà d'un stimulateur du nerf vague et patients chez lesquels l'implantation du stimulateur est programmée.

Caractère volontaire de la participation

Votre participation à cette étude est volontaire. Renoncer à y prendre part n'aura aucune incidence sur votre suivi médical ultérieur ou de vos rapports avec l'équipe médicale et infirmière présente ou future. Le même principe s'applique si vous annulez votre consentement initial. Vous pouvez donc renoncer en tout temps à votre participation. Vous n'êtes tenu(e) de justifier ni l'annulation de votre consentement ni un désistement éventuel. Si vous arrêtez de participer à l'étude, les données recueillies jusqu'alors continueront toutefois à être utilisées. L'investigateur peut également décider de vous exclure de l'étude dans l'intérêt de votre santé.

Déroulement de l'essai

Avant de débiter les examens nécessaires à cette étude, vous aurez bénéficié d'un entretien avec votre neurologue durant lequel vous aurez été informé(e) oralement du déroulement de cette étude et reçu une copie du présent document.

Dans cette étude, nous allons comparer les images cérébrales (PET/CT) avant et après la mise en marche du stimulateur. Nous pourrions ainsi évaluer les changements provoqués par la stimulation.

Si vous acceptez de participer à la recherche, vous devrez donc effectuer deux examens PET/CT au ¹⁸F-FDG. Le premier PET/CT aura lieu soit avant l'implantation du stimulateur soit avant sa mise en marche et le second, après un délai de 3 à 6 mois.

Lorsque vous vous présentez pour l'examen, vous devrez être à jeun depuis au moins 4 heures, et vous n'aurez pas pris de médicaments depuis 24h. Vous pourrez par contre boire de l'eau à volonté.

L'examen se déroule de la manière suivante : un cathéter (petit tuyau en plastique) sera posé dans une veine du bras afin d'administrer du glucose faiblement radioactif (le ¹⁸Fluoro-deoxyglucose ou ¹⁸F-FDG); vous devez rester ensuite au repos pendant environ 40 minutes. Des images seront enregistrées dans la machine PET/CT pour une durée de 20 minutes. Au cours de cet examen, vous devrez rester allongé(e) sur le dos, le plus immobile possible, pendant que vous passerez au centre d'un tunnel court. Pour cette raison, il est important de préciser aux médecins si vous êtes claustrophobe.

Obligations incombant au participant et au médecin-investigateur

En tant que participant(e) à l'essai clinique, vous êtes tenu(e) :

- de suivre les instructions médicales de votre médecin-investigateur et de vous conformer au plan de l'étude ;
- d'informer précisément votre médecin-investigateur d'éventuels effets indésirables constatés.

Le médecin-investigateur peut quant à lui décider de vous exclure de l'étude dans l'intérêt de votre santé.

Avantages pour les participants

Il n'est attendu aucun avantage direct de votre participation à cet essai clinique. Néanmoins, votre participation pourrait permettre à d'autres patients de bénéficier des résultats de l'étude dans le futur.

Dans le cas peu vraisemblable où l'imagerie révélerait une anomalie, votre neurologue ainsi que votre médecin traitant en seraient informés, afin d'effectuer des examens complémentaires.

Risques et désagréments

Cette étude ne présente que de faibles risques supplémentaires par rapport au traitement standard. En effet, les examens PET/CT viennent en supplément du traitement que vous auriez si vous ne participiez pas à cette étude.

Risques liés au PET/CT : vous serez exposé aux radiations comme lors d'autres examens radiologiques. La dose totale reçue durant cette étude correspondant à 1,6 fois la dose moyenne d'irradiation naturelle reçue annuellement en Suisse (4.0 mSv). A titre de comparaison, la dose totale pour les 2 examens PET/CT est légèrement inférieure à celle reçue lors d'un scanner du thorax. Le risque additionnel lié à une telle exposition est considéré comme très faible.

Les risques liés à l'injection de 18F-FDG : il n'est pas attendu d'effet indésirable lors de l'injection du ¹⁸F-FDG.

Les risques pour les femmes en âge de procréer : la grossesse et l'allaitement sont une contre-indication à la participation à l'étude. Si vous êtes une femme enceinte ou que vous allaitez, vous ne devez pas participer à cette étude. Un test de grossesse sera réalisé systématiquement avant l'examen PET/CT chez les femmes en âge de procréer.

Découvertes pertinentes

Le médecin-investigateur s'engage à vous informer de toute découverte pouvant nuire à votre avantage ou à la sécurité de l'étude et donc influencer sur votre consentement à participer à l'essai clinique. Ces informations vous seront communiquées par écrit le cas échéant.

Confidentialité des données

Des données personnelles vous concernant sont recueillies pendant l'essai clinique et traitées de manière confidentielle par du personnel médical soumis au secret médical. Les membres des autorités compétentes procédant à des inspections (OFSP) peuvent consulter les données brutes vous concernant de même que la Commission d'éthique compétente. Reste que leur confidentialité est strictement garantie pendant toute la durée de l'étude et lors des contrôles précités. Votre nom ne pourra donc en aucun cas être publié dans des rapports ou des publications qui découleraient de cet essai clinique.

Frais et dédommagement

Aucun frais ne sera à votre charge ni à celle de votre assurance pour les examens d'imagerie PET/CT. Les examens d'imagerie PET/CT réalisés dans cette étude seront pris en charge par le service de médecine nucléaire du CHUV.

Dans la mesure du possible, les examens PET/CT seront organisés le jour d'une consultation de contrôle en neurologie. Un dédommagement pour votre participation à l'étude est toutefois prévu si les PET/CT devaient être organisés un autre jour et ce, sous forme de remboursement du trajet pour vous rendre à l'examen PET/CT ainsi qu'une carte de parking visiteurs du CHUV.

Réparation des dommages subis

Tout dommage éventuel lié à la participation à cette étude est couvert par l'auto-assurance en responsabilité civile de l'Etat de Vaud. Si pendant ou à la l'issue de cette étude, vous deviez souffrir de problèmes de santé ou constater des dommages d'une autre nature, veuillez vous adresser au Prof. J. Prior au 021 314 43 52 (médecin investigateur) qui engagera pour vous la procédure requise.

Interlocuteurs

N'hésitez pas à poser toutes questions vous venant à l'esprit avant et pendant l'étude, le médecin responsable y répondra volontiers. En cas de besoin, vous pouvez aussi atteindre pendant les heures ouvrables le **Pr John Prior (médecine nucléaire, 021.314.43.52)** ou le **Dr Andrea Rossetti (neurologie, 021 314 .11.90)**. En cas d'absence ou en dehors des heures ouvrables, vous pouvez atteindre le **médecin de garde** pour la Médecine nucléaire au **021 314.11.11**.

Madame, Monsieur,

Veuillez lire attentivement ce formulaire.

N'hésitez pas à poser des questions si certains aspects vous semblent peu clairs ou si vous souhaitez obtenir des précisions.

Formulaire de consentement éclairé

Patients avec indication pour VNS

Ce protocole d'étude a reçu un avis positif de la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain en date du 05.12.2011.

Numéro de l'essai clinique	Etude 424/11
Titre de l'essai clinique	Etude des effets sur le métabolisme cérébral par PET/CT au ¹⁸ F-FDG de la stimulation du nerf vague chez les patients avec épilepsie.
Promoteur	Pr John Prior, PhD MD, Chef du service de Médecine nucléaire, CHUV, CH-1011 Lausanne
Lieu de l'essai	Service de Médecine Nucléaire. CHUV.
Médecin-Investigateur	Dr

Patient/e : Homme Femme

Nom et prénom :

Date de naissance ://

- Je déclare avoir été informé(e), oralement et par écrit, par le médecin signataire des objectifs et du déroulement de l'étude précitée, des effets présumés, des avantages et des inconvénients possibles ainsi que des risques éventuels.
- Je certifie avoir lu et compris l'information écrite aux patients qui m'a été remise sur l'étude précitée (« Formulaire d'information au/ à la patient/e »), datée du 07.11.2011. J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées en relation avec ma participation à cet essai clinique. Je conserve l'information écrite aux patients et reçois une copie de ma déclaration écrite de consentement.
- J'ai eu suffisamment de temps pour prendre ma décision en mon âme et conscience.
- Je suis informé(e) que l'auto-assurance en responsabilité civile de l'état de Vaud couvre les dommages éventuels découlant de l'étude.

- Je sais que mes données personnelles ne seront transmises que sous une forme anonyme à des institutions externes à des fins de recherche. J'accepte que les spécialistes compétents du mandataire de l'étude, des autorités et de la Commission d'éthique cantonale puissent consulter mes données brutes, afin de procéder à des examens et à des contrôles, à condition toutefois que leur confidentialité soit strictement assurée.
- Je prends part de façon volontaire à cette étude clinique. Je peux, à tout moment et sans avoir à fournir de justification, révoquer mon consentement à participer à cette étude, sans pour cela subir quelque inconvénient que ce soit dans mon suivi médical ultérieur. Dans ce cas, je prendrai part à un examen médical final pour ma propre sécurité.
- Je suis conscient(e) du fait que les exigences et les restrictions mentionnées dans l'information aux patients devront être respectées pendant la durée de l'étude. Le médecin-investigateur peut m'exclure à tout moment de l'essai clinique dans l'intérêt de ma santé. De mon côté, je m'engage à informer le médecin-investigateur de tout traitement concomitant auprès d'un autre médecin ainsi que de la prise de médicaments (prescrits par le médecin ou achetés par moi-même).

J'accepte de participer à l'étude des effets sur le métabolisme cérébral par PET/CT au 18F-FDG de la stimulation du nerf vague chez les patients épileptiques		Oui <input type="checkbox"/>
		Non <input type="checkbox"/>
Lieu, date	Signature du patient/de la patiente	

Attestation du médecin-investigateur : J'atteste par ma signature avoir expliqué à ce/cette patient/e la nature, l'importance et la portée de l'étude. Je déclare satisfaire à toutes les obligations en relation avec cet essai clinique. Si je devais prendre connaissance, à quelque moment que ce soit durant la réalisation de l'étude, d'informations susceptibles d'influer sur le consentement du/de la patient/e à participer à l'étude, je m'engage à l'en informer immédiatement.

Lieu, date	Signature du médecin-investigateur	
----------------------------	--	--



Initiales du patient : _____

CAHIER D'OBSERVATION

Protocole : Etude des effets sur le métabolisme cérébral par PET/CT au F-18-FDG de la stimulation du nerf vague chez les patients avec épilepsie

PATIENT

Première initiale du prénom + première initiale du nom : _____

Numéro d'inclusion du patient dans l'étude : _____

Date de naissance : ___ / ___ / ___



Initiales du patient : _____

CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Critères d'inclusion	Oui	Non
Epilepsie pharmaco-résistante et chirurgie classique non envisageable		
Patients bénéficiant d'une VNS ou pour lesquels une VNS est programmée		
Patient >18ans		

Critères d'exclusion	Oui	Non
Claustrophobie ne permettant pas au patient de rester 20 minutes dans le PET/CT		
Grossesse		
Toute maladie psychiatriques, oncologique (système nerveux central), neurodégénérative , ou persistance d'utilisation/dépendance aux substances pouvant affecter la fonction cérébrale (mémoire, niveau de conscience, capacités cognitives) et empêchant le sujet de participer et de bénéficier d'une psychothérapie		

Formulaire de consentement signé

Date de signature : __ / __ / ____

PARTICIPATION A UN AUTRE PROJET DE RECHERCHE CLINIQUE

Oui	Non



Initiales du patient : _____

DONNEES DE BASE DU PATIENT

Poids (kg) : _____

Taille (m) : _____

Tension artérielle (T.A.) habituelle : _____

Fréquence cardiaque (F.C.) habituelle : _____

HISTOIRE MEDICALE

Anamnèse : _____

Epilepsie

Date du diagnostique d'épilepsie: __ / __ / ____

Type d'épilepsie: _____

Médication: _____

VNS

Date d'implantation du VNS : __ / __ / ____

Date de mise en marche du VNS : __ / __ / ____

Réglage du VNS (date): _____ / ____
/ ____

Complications post-opératoires : _____



Initiales du patient : _____

RESULTATS

	Fréquence des crises	Type de crises	Effet de l'aimant
Avant mise en marche VNS			
Après mise en marche VNS			

EXAMEN PET/CT AU ¹⁸F-FDG avant mise en marche du VNS (concerne uniquement les patients avec implantation programmée)

Effectué date : __ / __ / ____ heure : __ h __

Résultats :

EXAMEN PET/CT AU ¹⁸F-FDG après mise en marche du VNS (concerne tous les patients)

Effectué date : __ / __ / ____ heure : __ h __

Résultats :



Initiales du patient : _____

Suivi des signes vitaux au cours de l'administration du ¹⁸F-FDG

Descriptif	Heure : __h__				
T.A.					
F.C.					
(autre) :					
(autre) :					



Initiales du patient : _____

TRAITEMENT (autre que le traitement de l'épilepsie)

Nom	Indication	Date de début	Date de fin	Dose	Voie d'administration

EFFETS SECONDAIRES (autres que les éventuels effets relevés lors de l'administration du ¹⁸F-FDG)

Descriptif	Date début	Date fin (si connue)	Common Toxicity Criteria (sévérité)	Traitement (oui/non) Si oui, le reporter ci-dessus	Remarque éventuelle