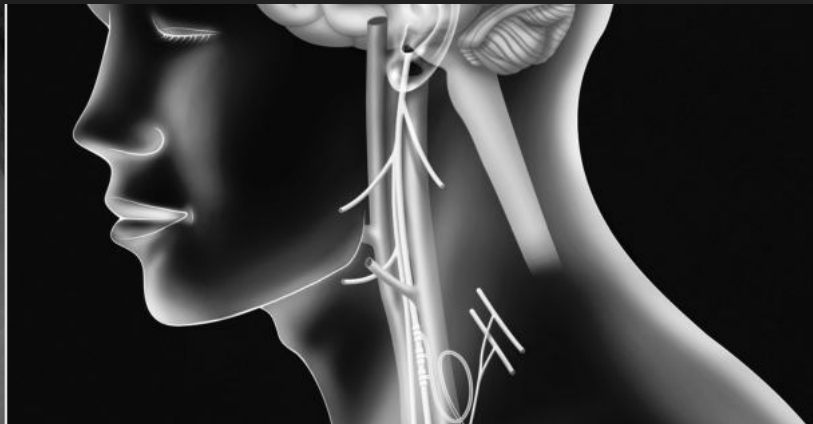




schwa-medico

40 années à vos côtés
dans la rééducation
et le traitement de la
douleur.

KIT NERF VAGUE 3DTS : SOLUTION NON-INVASIVE DE STIMULATION VAGALE



3DTS
NEUROMODULATION



Le kit Nerf Vague 3DTS est compatible avec les dispositifs suivants :

TENS ECO2



TENS ECO PLUS



TENS ECOMODYN



UROSTIM2



Intérêt de la stimulation transcutanée du nerf vague (tVNS) comme traitement anti-douleur et anti-inflammatoire

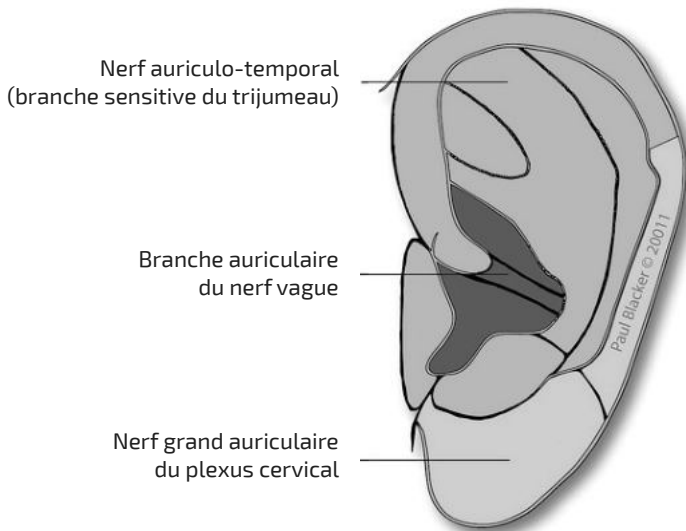
La stimulation du nerf vague (Vagus Nerve Stimulation ou simplement VNS) par électrode implantée est utilisée, depuis 1988 aux Etats-Unis et depuis 1996 en France, dans le traitement des épilepsies réfractaires. Cette stimulation peut aussi être réalisée en externe par voie transcutanée, au niveau de la branche auriculaire gauche : on parle alors de t-VNS (Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation), une stimulation totalement non-invasive. Des effets bénéfiques ont depuis également été rapportés dans d'autres indications : douleurs, inflammations chroniques...

Le nerf vague (aussi appelé parasympathique) est le nerf crânien dont le territoire est le plus étendu (d'où son nom). C'est une voie très importante de la régulation végétative (digestion, fréquence cardiaque...) permettant la transmission des influx nerveux. Le nerf vague assure la liaison entre le système nerveux central et le tube digestif. C'est un nerf mixte comprenant 80 % de fibres afférentes et 20 % de fibres efférentes, qui convoie des informations motrices, sensibles, sensorielles et surtout végétatives parasympathiques. Il possède des propriétés anti-inflammatoires à la fois via ses fibres afférentes capables d'activer l'axe corticotrope en réponse à un stress immunitaire et via ses fibres efférentes. En effet, la libération d'acétylcholine à l'extrémité de ses fibres efférentes est capable d'inhiber la libération de TNF par les macrophages. Cette propriété anti-TNF du nerf vague peut être utilisée dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin mais également dans la polyarthrite rhumatoïde ou d'autres pathologies (psoriasis, iléus post-opératoire, syndrome de l'intestin irritable...).

La neurostimulation vagale, qu'elle soit invasive (neurochirurgicale) ou non invasive (trans-auriculaire) est donc particulièrement intéressante dans une approche thérapeutique non médicamenteuse en alternative aux anti-TNF conventionnels ou en alternative aux thérapies médicamenteuses (Bruno Bonaz. Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble - Propriétés anti-inflammatoires du nerf vague : implications thérapeutiques en gastroentérologie. Hegel Vol. 5 N° 3-2015).

Principales indications pouvant être traitées par stimulation électrique du nerf vague :

- Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) - Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) - Douleurs viscérales et pelviennes - Troubles digestifs - Hypersensibilité - Fibromyalgie - Douleurs neuropathiques - Polyarthrite rhumatoïde - Algie vasculaire de la face - Stress - Acouphènes - Migraine - Epilepsie - Dépression
- Les protocoles de stimulation (paramètres de stimulation, durée et fréquence des séances) sont propres à chaque indication. La durée de chaque séance peut varier de 20 à 60 minutes avec au moins une séance par jour.



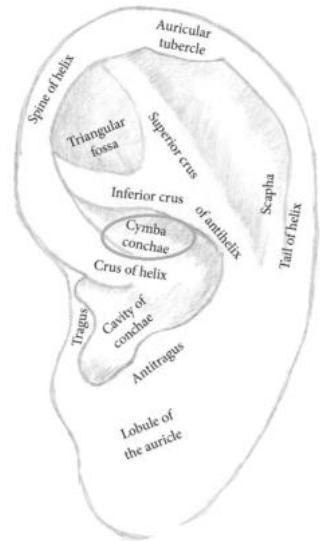
Protocoles de stimulation :

25 Hz - 50 μ s : Epilepsie, Acouphènes, Stress, Dépression, Fibromyalgie, Douleurs pelviennes, Douleurs neuropathiques
 Durée de stimulation : 1 à 2 séances de 45 minutes par jour pendant 4 à 6 semaines minimum.

10 Hz - 50 μ s : SII, MICI, maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde
 Durée de stimulation : 1 à 2 séances de 30 à 45 minutes par jour pendant 4 à 6 semaines minimum.

1 Hz - 50 μ s : Migraine
 Durée de stimulation : jusqu'à 4 h par jour en 3 à 4 séances, pendant 8 semaines minimum.





La stimulation se fait toujours dans l'oreille gauche, de préférence dans la zone de la cymba concha.



Nécessaire pour démarrer la stimulation vagale :

- 1 électrode auriculaire (ref. 101135)
- 1 neurostimulateur (voir liste des appareils compatibles en page 7)
- 1 gel conducteur (ref. 108000)

Démarrer une séance :

- Bien humidifier l'électrode auriculaire (101135), notamment les extrémités en contact avec la peau, avec du gel électroconducteur (108000)
- Positionner l'électrode auriculaire dans la zone de la cymba concha de l'oreille gauche comme sur la photo ci-contre.
- Relier le câble de l'électrode auriculaire à l'appareil sur le canal de gauche (canal 1)
- Placer l'interrupteur de l'appareil sur la position ON pour mettre en marche l'appareil avec le bouton .
- Choisir le programme (qui a été recommandé par votre équipe soignante) à l'aide de la touche .
- Régler l'intensité du courant à l'aide des flèches  et  correspondant au canal sélectionné (canal 1).
- Conseil : augmenter l'intensité jusqu'à ressentir de légers fourmillements. L'intensité ressentie ne doit jamais être désagréable et toujours rester confortable. L'intensité de stimulation est propre à chacun. Certaines personnes ressentiront plus le courant que d'autres, c'est normal.
- Eviter de plier ou tordre le câble de l'électrode pour ne pas risquer de l'endommager prématurément.



Contre-indications de la tVNS :

En plus des contre-indications habituelles de la neurostimulation TENS, l'utilisation de la tVNS est aussi contre-indiquée dans les cas suivants :

- Pathologies cardiaques avérées
- Patients asthmatiques

Dispositifs intégrant les protocoles de stimulation vagale (électrode auriculaire en option) :

TENS ECO2



TENS ECO PLUS



TENS ECOMODYN



UROSTIM2



La stimulation vagale, base théorique :

La stimulation vagale ou parasympathique peut moduler la production de neurotransmetteurs (adrénaline, noradrénaline, sérotonine, acétylcholine...). En favorisant la sécrétion d'acétylcholine, elle va provoquer un ralentissement de la fréquence cardiaque, un rétrécissement de la pupille (myosis), un renforcement de la contraction des muscles lisses du tube digestif et une augmentation des sécrétions pancréatiques d'insuline et d'enzymes favorisant la digestion. Toute anomalie de la balance sympatho-vagale, reflet de l'équilibre entre les systèmes sympathique et parasympathique, dans le sens d'un dysfonctionnement du nerf vague notamment, peut avoir un effet pro-inflammatoire. Tout rétablissement de cette balance sympatho-vagale est donc susceptible de contrebalancer un processus pro-inflammatoire. Le stress joue aussi un rôle puisqu'il entraîne une inhibition vagale et une activation du système sympathique favorisant ainsi la réaction pro-inflammatoire. En fonction de l'environnement et des circonstances, la stimulation vagale (stimulation du parasympathique) peut aider l'organisme à retrouver un juste équilibre entre les

systèmes sympathique et parasympathique et donc une bonne balance sympatho-vagale, en réduisant l'activité sympathique. Depuis ses premières applications dans le traitement des épilepsies réfractaires, la neurostimulation vagale a aussi révélé des effets bénéfiques dans d'autres indications, et notamment dans la douleur chronique. Depuis plusieurs années se développent aux Etats-Unis et en Europe des solutions non-invasives de stimulation transcutanée qui facilitent le lancement de nouvelles études et de nouvelles applications.

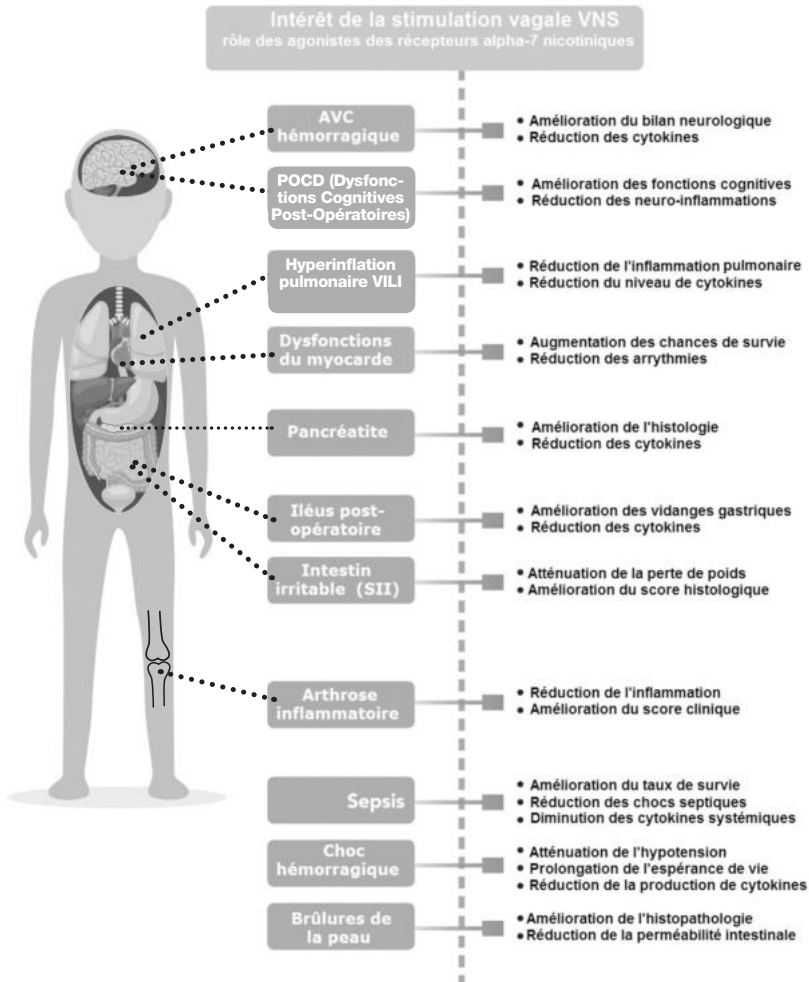
Le double rôle anti-inflammatoire du nerf vague :

- **d'une part** via la voie classique faisant intervenir les **fibres vagales afférentes** centripètes qui peuvent activer l'**axe corticotrope**.
- **d'autre part** via la **voie cholinergique anti-inflammatoire**, plus récemment décrite. L'effet anti-inflammatoire est dans ce cas lié à l'**activation des efférences vagales** centrifuges. En effet, les terminaisons de ces fibres libèrent, en périphérie, de l'acétylcholine qui, en se liant au **récepteur alpha 7-nicotinique** exprimé en particulier par les macrophages, inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha notamment).

Modèle expérimental de réponse à la stimulation électrique du réflexe inflammatoire :

Stimulation du nerf vague et effet agoniste des récepteurs alpha 7-nicotiniques de l'acétylcholine

Extrait de "Neural Control of Inflammation: Implications for Perioperative and Critical Care", Benjamin E. Steinberg, M.D., Ph.D.; Eva Sundman, M.D., Ph.D.; Niccolo Terrando, Ph.D.; Lars I. Eriksson, M.D., Ph.D., F.R.C.A.; Peder S. Olofsson, M.D., Ph.D. (Anesthesiology 5 2016, Vol.124, 1174-1189).



Stimulation Vagale et Douleurs

De récentes études chez l'Homme et chez l'animal ont mise en évidence l'intérêt de la stimulation vagale comme analgésique. En effet, en traitant des patients épileptiques par stimulation neuro-vagale (plus de 70.000 implantés dans le monde depuis les années 1990), il a parallèlement été constaté un fort effet analgésique sur certaines douleurs chez des patients traités contre l'épilepsie.

Mécanisme : les afférences vagales inhibent les réflexes nocicepteurs au niveau de la moelle épinière ainsi que leur transmission et possèdent de puissantes propriétés anti-inflammatoires. Selon Gebhard et Randich (1992), la stimulation électrique des afférences vagales produirait une modulation biphasique des réflexes nociceptifs spinaux et de la transmission nociceptive spinale. Il s'agit des effets descendants du tronc cérébral qui sont véhiculés par la monoamine spinale et les récepteurs opioïdes. Les études ont aussi révélées que les phénomènes d'antinociception et d'inhibition de la transmission nociceptive spinale obtenue par injection intra-veineuse de morphine étaient également véhiculés par les afférences vagales. En montrant que les afférences vagales jouent un rôle dans la modulation de la douleur, ils suggèrent que ces afférences viscérales occupent une place centrale dans le système analgésique endogène.

L'axe cerveau-intestin comprend des voies nerveuses dites antinociceptives descendantes qui cheminent en même temps que les voies efférentes, à partir des noyaux hypothalamiques. Elles se distribuent au plexus myentérique et modulent l'activité des voies afférentes et plus particulièrement des neurones nocicepteurs qui sont à l'origine des sensations douloureuses. L'activation des voies antinociceptives descendantes pourrait diminuer l'intensité de réponse des neurones afférents et donc la quantité d'influx qui atteint le SNC. Une étude randomisée sur le traitement de la douleur par t-VNS, réalisée en 2011 sur des volontaires sains (Busch et al.) a mis en évidence une réduction significative de la douleur mécanique perçue. Une seconde étude randomisée sur 49 volontaires sains qui a comparé les processus de la douleur

dans la main gauche et la main droite sur 3 jours distincts a montré que la t-VNS réduisait de manière significative la sensation de douleur consécutive à un stimuli mécanique.

En 2015, l'équipe de Largeton a étudié les effets de la stimulation nerveuse transcutanée du parasympathique chez 21 patients douloureux en postopératoire pendant 10 minutes, en salle de réveil. La stimulation transauriculaire a révélé une diminution significative de l'EVA.

Algie Vasculaire de la Face

Une étude prospective randomisée et contrôlée, réalisée par Gaul et al. en 2015 sur 48 patients traités par VNS (transcutanée) dans le traitement d'algie vasculaire de la face (AVF ou Cluster Headache) met en évidence la réduction significative des crises hebdomadaires (réduction de 5.9 attaques par semaine dans le groupe test contre une réduction de 2.1 dans le groupe placebo). Pas d'effet secondaire à relever.

Migraines chroniques

En 2015, Straube a réalisé, en Allemagne, une étude clinique randomisée monocentrique randomisée en double-aveugle, sur l'efficacité de la stimulation transcutanée du nerf vague sur 46 patients souffrant de migraines chroniques. Le groupe « 1 Hz » a permis une réduction moyenne de 7 jours de migraine par mois (36,4%), alors que le groupe « 25 Hz » a seulement atteint une réduction moyenne de 3,3 jours de migraine par mois (17,4%). 29,4% des patients du groupe « 1 Hz » ont atteint ou dépassé 50% d'amélioration dans la réduction du nombre de jours contre seulement 13,6% des patients du groupe « 25 Hz ». L'intensité des crises migraineuses n'a pas significativement évolué dans

aucun des deux groupes. Protocole : 4h de stimulation par jour pendant 3 mois. En 2016, Silberstein a évalué l'efficacité de la stimulation non-invasive du nerf vague dans la prévention de migraines chroniques. Cette étude multicentrique réalisée en double aveugle et contre placebo, durant une période de 6 mois, sur 59 patients (souffrant en moyenne de 21,5 jours de migraine par mois) a mis en évidence une réduction moyenne de 1,4 jours de migraine par mois après 2 mois de traitement (contre une amélioration de 0,2 jour dans le groupe placebo) et une réduction moyenne de 3,6 jours après 8 mois de traitement.

Douleurs pelvi-périnéales

Napadow (2012) a étudié les effets de la neurostimulation vagale par voie transauriculaire dans le traitement des douleurs pelvi-périnéales liées à une endométriose. Pour optimiser les résultats, il a choisi l'hypothèse de ne stimuler électriquement que durant la phase d'expiration respiratoire. Il a évalué la douleur profonde évoquée après stimulation auriculaire vagale en phase d'expiration et la douleur évoquée après stimulation auriculaire non-vagale, en comparant l'intensité de la douleur profonde (deep tissue pain intensity), la sommation temporelle (douleur augmentant avec la répétition) et l'anxiété. Les résultats ont révélé une réduction significative de l'intensité de la douleur (EVA), de la sommation temporelle (QST) et de l'anxiété avec le procédé de stimulation vagale active, dont les résultats étaient supérieurs de 50% aux résultats obtenus avec la stimulation non-vagale (placebo). Pour Napadow, cette technique nonmédicamenteuse et non-invasive est prometteuse autant pour ses effets antinociceptifs que pour son effet sur la sensibilisation centrale.

Fibromyalgie

Lange et al. a mené une étude clinique en 2011 sur 14 patients souffrant de fibromyalgie réfractaire, qui ont été implantés avec un stimulateur VNS. 12 patients ont terminé la phase d'étude initiale des 3 mois et 11 patients sont revenus pour les visites de contrôle après 5, 8 et 11 mois de stimulation. L'efficacité thérapeutique a été jugée sur la réduction de la douleur, l'amélioration du bien-être et les capacités physiques des patients. A 3 mois, 5 patients (36%) avaient atteint les critères d'efficacité fixés. L'efficacité thérapeutique semblait s'améliorer avec le temps puisqu'après 8 mois 57% des patients remplissaient les critères, et après 11 mois 50% des patients.

Douleurs gastro-intestinales

(Syndrome de l'intestin irritable, côlon irritable, maladie de Crohn)

Selon Clarençon, qui a appliqué l'électrostimulation vagale chez le rat, les données expérimentales préliminaires montrent l'intérêt d'activer la voie cholinergique par stimulation nerveuse pour obtenir un effet anti-inflammatoire au niveau du tube digestif. La VNS pourrait être envisagée comme thérapeutique potentielle des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (colite radique, MICI : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) chez l'Homme. Il y a actuellement plusieurs études cliniques en cours sur la stimulation du nerf vague comme traitement des troubles inflammatoires chroniques de l'intestin et la maladie de Crohn chez l'Homme, et notamment deux études en France, dont les premiers résultats préliminaires sont très encourageants :

- NCT01569503 : La stimulation du nerf vague comme nouvelle approche dans le traitement de la Maladie de Crohn. Etude VNS menée par le professeur Bonaz du CHU Grenoble sur 7 patients implantés.

- NCT02420158 : Exploration de la balance sympathovagale chez les patients présentant un syndrome de l'intestin irritable, et évaluation de l'effet d'une stimulation transcutanée du nerf vague sur les symptômes et la qualité de vie - Etude StVSII » menée par le professeur Mion aux Hôpitaux Civils de Lyon (étude avec l'appareil Urostim2, Schwa-Medico). Selon Bonaz, « Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), c'est-à-dire la maladie de Crohn (CD) et la colite ulcéreuse, touchent plus de 2 millions de personnes en Europe. La physiopathologie de la MII implique des facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux. Le traitement est médico-chirurgical mais suspensif. Les agents anti-TNF α ont révolutionné le traitement de la MII mais ont des effets secondaires. En outre, un pourcentage non négligeable de patients atteints de MII arrêtent ou prennent épisodiquement leur traitement. Par conséquent, une thérapie non médicale visant à diminuer le TNF α , à travers une voie physiologique dépourvue d'effets secondaires majeurs et avec un bon rapport coût-efficacité, serait intéressante.

Le nerf vague possède deux propriétés anti-inflammatoires : à travers son axe afférent (c'est-à-dire l'axe hypothalamique-hypophysaire-surrénalien) d'une part et les fibres efférentes (voie anti-inflammatoire cholinergique) d'autre part.

Selon Bonaz, « nous avons montré qu'il y avait une relation inverse entre le tonus vagal et le taux plasmatique de TNF α chez les patients atteints de maladie de Crohn et nous avons montré, pour la première fois, que la stimulation nerveuse chronique de la voie vagale a des propriétés anti-inflammatoires dans un modèle de colite de rat et dans une étude pilote réalisée chez sept patients avec une maladie de Crohn modérée. Chez deux de ces patients il n'y a pas eu d'amélioration après 3 mois de stimulation du nerf vague, mais cinq d'entre eux étaient en rémission profonde, au niveau clinique, biologique et endoscopique, à 6 mois de suivi. Le tonus vagal a été rétabli. Aucun effet secondaire important n'a été observé. Ainsi, la stimulation du nerf vague fournit une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de la maladie de Crohn ». (Bonaz, Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease, J Intern Med. 2017 Jul;282(1):46-63).

Polyarthrite rhumatoïde

Depuis plusieurs années, plusieurs chercheurs et médecins américains ont démontré que les circuits réflexes neuraux inhibaient la production de cytokine et l'inflammation dans des modèles animaux et humains. L'un des mécanismes inhibiteur de cytokine est appelé « le réflexe inflammatoire » (mis en évidence par Tracey en 2000).

Selon van Maanen aussi, les neurotransmetteurs, et notamment les récepteurs alpha7-nicotiniques, joueraient un rôle prépondérant dans la modulation des inflammations. Selon Koopman, qui a réalisé une étude avec un dispositif implanté chez 17 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la neurostimulation vagale permettrait d'inhiber la production de TNF dans les cellules du sang périphérique et de réduire les inflammations. Il a observé un déséquilibre de la balance sympathico-vagale chez de nombreux patients atteints de pathologies auto-immunes y compris de polyarthrite rhumatoïde et suggère que ce déséquilibre serait déjà présent chez l'individu avant le développement de l'arthrite. Selon lui, le système nerveux autonome contrôlerait les inflammations. La stimulation des voies cholinergiques anti-inflammatoires, soit par la stimulation électrique des afférences vagales soit par une activation pharmacologique des récepteurs alpha7-nicotiniques, améliorerait les signes et les symptômes cliniques de l'arthrite, en réduisant la production de cytokine, protégeant ainsi l'articulation contre une destruction progressive du cartilage. Selon Das, l'acétylcholine, qui est le principal neurotransmetteur du nerf vague, inhiberait l'inflammation en supprimant la production de cytokines pro-inflammatoires à travers un mécanisme dépendant du récepteur alpha-7-nicotinique de l'acétylcholine, et plus particulièrement de sa sous-unité (alpha7nAChR) qui expliquerait pourquoi la stimulation du nerf vague est anti-inflammatoire par nature. Selon Levine, la sévérité de l'arthrite induite par le collagène peut être réduite par la neurostimulation (vagale) de la voie cholinergique anti-inflammatoire.

Iléus post-opératoire

Par ailleurs, selon de Jonge (2003), des données montrent qu'au cours de l'iléus post-opératoire il y a une activation des macrophages péritonéaux lors de la mobilisation des viscères qui entraîne un iléus via une libération de TNF par ces macrophages. La stimulation du NV qu'elle soit pharmacologique, par des agonistes alpha7 nicotiques notamment, ou par neurostimulation, s'accompagne d'une inhibition de l'iléus post-opératoire.

Acouphènes

En 2015, une étude coréenne (Hyun Joon) a démontré que la stimulation du nerf vague couplée à de la musicothérapie peut être efficace dans la réduction des acouphènes. Trente patients souffrant d'acouphènes chroniques réfractaires depuis plus de 12 mois ont été inclus en stimulant avec un appareil TENS ECO2 la conque auriculaire de l'oreille gauche pendant 30 minutes par jour en association avec de la musicothérapie. Chez 16 patients sur les 25 (soit 64%) ayant répondu au questionnaire final, l'intensité de l'acouphène a diminué après 10 séances de thérapie (EVA avant – EVA après) : 3 patients rapportant une diminution de -4, 3 patients rapportent une diminution de -2, 4 patients rapportent une diminution de -2 et 6 patients une diminution de 1.

L'équipe finlandaise de Lehtimäki et Ylikoski a démontré que le stress mental associé à une dysbalance du système nerveux autonome conduit à une réduction de l'activité du parasympathique. Cette étude menée sur 24 patients souffrant d'acouphènes modérés à sévères a associé la stimulation de la branche auriculaire du nerf vague avec une thérapie musicale. Protocole : une seule séance de 60 minutes en continu. Chez 23 patients sur les 24, les acouphènes avaient été diagnostiqués comme étant liés au stress mental. Après la séance de 60 minutes, le stress a pu être réduit chez

23 patients sur les 24 (mesuré par la Variabilité de la Fréquence Cardiaque). Ylikoski a ainsi pu mettre en évidence que la t-VNS avait un réel impact sur les acouphènes liés au stress, avec une bonne tolérance et sans réel effet secondaire.

Stimulation vagale et Dépression

Après avoir été appliquée initialement dans le traitement l'épilepsie, la stimulation vagale invasive est utilisée depuis plus de 20 ans aux Etats-Unis dans le traitement des dépressions réfractaires. Les solutions de stimulation non-invasives par voie transcutanée permettent d'élargir le champ des applications.

- Das, U. N. (2007). Vagus nerve stimulation, depression, and inflammation. *Neuropsychopharmacology*, 32(9), 2053-2054.
- Oldani et al (2015). Long-term Effects of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-resistant Depression: A 5-year Follow up Case Series. *Brain stimulation*
- Fang et al (2016). Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder. *Biological psychiatry*
- Rong et al (2016). Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: A nonrandomized controlled pilot study. *Journal of affective disorders*.
- Trevizol et al (2015). Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) protocol for the treatment of major depressive disorder: A case study assessing the auricular branch of the vagus nerve. *Epilepsy & Behavior*,
- Hein et al (2013). Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. *Journal of Neural Transmission*. Etude randomisée sur 37 patients traités par tVNS.
- Shiozawa et al (2014). Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Arquivos de neuro-psiquiatria*.

Publications sur la stimulation vagale :

Voici une liste des principales études récentes montrant l'intérêt de la stimulation vagale.

Stimulation Vagale en général :

- Ben-Menachem et al (2015) « Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability », *European Journal of Neurology*, vol. 22, p. 1260-1268
- Clancy et al (2014). "Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity". *Brain stimulation*
- Frangos et al (2015) « Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans." *Brain stimulation*. "central projections of the ABVN are consistent with the "classical" central vagal projections and can be accessed non-invasively via the external ear"
- Capone et al (2015). "The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability". *Journal of Neural Transmission*. Our findings confirm that tVNS is a safe and effective way to stimulate vagus nerve".
- La Marca et al. Effects of auricular electrical stimulation on vagal activity in healthy men: evidence from a three-armed randomized trial. *Clinical Science* (2010) 118, 537–546
- Ellrich. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation. *European Neurological Review*, 2011;6(4):254–6
- Howland. Vagus Nerve Stimulation. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2014 June ; 1(2): 64–73
- Peuker, E. T., and Filler, T. J. (2002). The nerve supply of the human auricle. *Clin. Anat.* 15, 35–37.

Stimulation Vagale et réflexe anti-inflammatoire :

- Tracey, K. J. (2002). The inflammatory reflex. *Nature*, 420(6917), 853-859.
- Wang et al (2003). Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 421(6921), 384-388.

- Borovikova et al (2000) "Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin". *Nature*, 405(6785), 458-462.
- Borovikova et al (2000) Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Auton. Neurosci.* 85:141–147
- Olofsson et al (2015) "Single-pulse and unidirectional electrical activation of the cervical vagus nerve reduces tumor necrosis factor in endotoxemia". *Bioelectron Med*, 2, 37-42.
- Tracey et al (2007). Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *The Journal of clinical investigation*, 117(2), 289-296.
- Ulloa, L. (2005). The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(8), 673-684.
- Lerman et al (2016). Non-invasive Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Decreases Whole Blood Culture-Derived Cytokines and Chemokines: A Randomized, Blinded, Healthy Control Pilot Trial.
- Oke SL, Tracey KJ (2009). The Inflammatory Reflex and the Role of Complementary and Alternative Medical Therapies. *Ann N Y Acad Sci* 1172: 172-180.
- Popa C (2007). The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res* 48(4): 751-762.

Douleurs chroniques

- Busch et al. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception - an experimental study. *Brain Stimul.* 2013 Mar;6(2):202-9.
- Kirchner et al. [Vagus nerve stimulation - a new option for the treatment of chronic pain syndromes?]. *Schmerz.* 2001 Aug;15(4):272-7. [Article in German]
- Kirchner, A., Birklein, F., Stefan, H., Handwerker, H.O. Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology.* 2000;55:1167–1171.
- Multon et al. Pain control by vagus nerve stimulation: from animal to man...and back. *Acta Neurol Belg.* 2005 Jun;105(2):62-7.
- Ness et al. Low intensity vagal nerve stimulation lowers human thermal pain thresholds. *Pain.* 2000 May;86(1-2):81-5.

- Ellrich et al. Analgesic Effects of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (136). Poster sessions. North American Neuromodulation Society; 15th Annual Meeting, December 8–11, 2011, Las Vegas, USA
- Chakravarthy et al. Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management. *Curr Pain Headache Rep.* 2015 Dec;19(12):54.
- Randich et al. Vagal afferent modulation of nociception. *Brain Res Brain Res Rev.* 1992 May-Aug;17(2):77-99.
- Aicher SA, Lewis SJ, Randich A. Antinociception produced by electrical stimulation of vagal afferents: independence of cervical and subdiaphragmatic branches. *Brain Res* 1991;542:63–70.
- Bohotin C, Scholsem M, Multon S, Martin D, Bohotin V, Schoenen J. Vagus nerve stimulation in awake rats reduces formalin-induced nociceptive behaviour and fos-immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis. *Pain* 2003;101:3–12.
- Ren K, Randich A, Gebhart GF. Electrical stimulation of cervical vagal afferents. I. Central relays for modulation of spinal nociceptive transmission. *J Neurophysiol* 1990;64:1098–1114.
- Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev* 2004;46:295–309
- Millan, M.J. Descending control of pain. *Prog Neurobiol.* 2002;66:355–474.
- Suzuki R, Rahman W, Hunt SP, Dickenson AH. Descending facilitatory control of mechanically evoked responses is enhanced in deep dorsal horn neurones following peripheral nerve injury. *Brain Res* 2004;1019:68–76.
- Terayama R, Guan Y, Dubner R, Ren K. Activity-induced plasticity in brain stem pain modulatory circuitry after inflammation. *Neuroreport* 2000;11:1915–1919
- Largeton et al. Effets sur la douleur de la stimulation nerveuse transcutanée du parasymphatique au niveau de l'oreille. *Anesthésie & Réanimation.* Volume 1, Supplement 1, September 2015, Pages A394-A395

Fibromyalgie

- Lange et al (2011). Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in fibromyalgia: a phase I/II proof of concept trial. *Pain Medicine*, 12(9), 1406-1413. Etude sur 14 patients.

Douleurs gastro-intestinales (Syndrome de l'intestin irritable, côlon irritable, maladie de Crohn)

- Bonaz (2015). Propriétés anti-inflammatoires du nerf vague : implications thérapeutiques en gastroentérologie. *Hegel Vol. 5 N° 3-2015*.
- Bonaz et al (2013) Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:208–21.
- Julien Meregnani (2009) Effet anti-inflammatoire de l'électrostimulation vagale appliqué à un modèle de colite expérimentale. *Sciences du Vivant [q-bio]*. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2009.
- Marshall et al. Bioelectrical Stimulation for the Reduction of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology* 2015;8 55–59 doi:10.4137/CGast.S31779.
- Levine (2012). Vagus Nerve Stimulation Reduces Inflammation of the Small Intestinal Mucosa in the Indomethacin-Induced Enteropathy Model: P.193. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18, S92.
- Browning et al. The Vagus Nerve in Appetite Regulation, Mood, and Intestinal Inflammation. *Gastroenterology* 2017;152:730–744.
- Matteoli G, Boeckxstaens G. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis. *Gut* 2013; 62:1214. Review of the role of the inflammatory reflex in the gut, and potential for treating inflammatory bowel disease and other GI inflammatory disorders.
- Pellissier et al. Relationship between vagal tone, cortisol, TNF-alpha, epinephrine and negative affects in Crohn's disease and irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2014;9:e105328.
- Clarençon et al. Effet anti-inflammatoire de l'électrostimulation vagale chez le rat : application à un modèle de colite expérimentale. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*.

Douleurs viscérales et pelviennes

- Zurowski et al. Effects of vagus nerve stimulation in visceral pain model. *Folia Med Cracov.* 2012;52(1- 2):57-69.
- Chen et al. Subdiaphragmatic vagal afferent nerves modulate visceral pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294: G1441–G1449, 2008.
- Zhang et al. Vagus nerve stimulation modulates visceral pain-related affective memory. *Behav Brain Res.* 2013 Jan 1;236(1):8-15.
- Browning KN (2015) Role of central vagal 5-HT3 receptors in gastrointestinal physiology and pathophysiology. *Front. Neurosci.*9:413.
- Napadow (2012). Evoked Pain Analgesia in Chronic Pelvic Pain Patients Using Respiratory-Gated Auricular Vagal Afferent Nerve Stimulation. *Pain medicine*, 13(6), 777-789. Etude sur 15 patientes .
- Udoji (2013) « New directions in the treatment of pelvic pain », *Pain management*, Vol 3, N°5. Review

Iléus post-opératoire

- Gao et al. Role of the vagus nerve on the development of postoperative ileus. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Apr;395(4):407-11 .
- Lubbers et al. Controlling postoperative ileus by vagal activation. *World J Gastroenterol* 2010; 16(14): 1683 -1687.
- de Jonge et al. Postoperative ileus is maintained by intestinal immune infiltrates that activate inhibitory neural pathways in mice. *Gastroenterology* 2003 Oct;125(4):1137-47.

Polyarthrite rhumatoïde

- Koopman et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. 8284–8289 | *PNAS* | July 19, 2016 | vol. 113 | no. 29.
- Koopman et al. Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis. *J Intern Med* 2017; 282: 64–75.
- Bruchfeld A, et al. Whole blood cytokine attenuation by cholinergic agonists ex vivo and relationship to vagus nerve activity in rheumatoid arthritis. *J Intern Med.* 2010; 268:94–101. [PubMed: 20337855] .

- Goldstein et al. Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway Activity and High Mobility Group Box-1 (HMGB1) Serum Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. | *Mol. Med.* 13 (3-4) 210-215, March-April 2007 .
- Koopman (2012). Pilot study of stimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway with an implantable vagus nerve stimulation device in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 64(10 Suppl), S195.
- Koopman (2014). Vagus nerve stimulation: a new bioelectronics approach to treat rheumatoid arthritis ? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 28(4), 625-635.
- Koopman FA, Tang MW, Vermeij J et al. Autonomic dysfunction precedes development of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *EBioMedicine* 2016; 6: 231–7.
- Sundman (2014). Neural control of the immune system. *Advances in physiology education*, 38(2), 135-139.
- Levine al. Neurostimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates disease in rat collagen-induced arthritis. *PLoS ONE* 2014; 9: e104530.
- van Maanen (2009). The cholinergic anti-inflammatory pathway: towards innovative treatment of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 5(4), 229-232.
- van Maanen et al. Role of the cholinergic nervous system in rheumatoid arthritis: aggravation of arthritis in nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit gene knockout mice. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1717–23.
- Das, U. N. (2011). Can vagus nerve stimulation halt or ameliorate rheumatoid arthritis and lupus?. *Lipids in health and disease*, 10(1), 1.
- Thayer, J. F., & Sternberg, E. M. (2010). Neural aspects of immunomodulation: focus on the vagus nerve. *Brain, behavior, and immunity*, 24(8), 1223-1228.
- Zhang et al. Inhibition of the development of collagen-induced arthritis in Wistar rats through vagus nerve suspension: a 3-month observation. *Inflamm Res* 2008; 57: 322–8.
- Straub et al. Involvement of the hypothalamic–pituitary–adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 493–507.
- Waldburger et al. Acetylcholine regulation of synoviocyte cytokine expression by the alpha7 nicotinic receptor. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3439–49.

- Zitnik RJ. Treatment of chronic inflammatory diseases with implantable medical devices. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 1): i67–70.
- Kerlund et al. Anti-inflammatory effects of a new tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitor (CNI-1493) in collagen-induced arthritis (CIA) in rats. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 32–41.
- Holman AJ, Ng E. Heart rate variability predicts antitumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis. *Auton Neurosci* 2008; 143: 58–67
- Sharma P, Makharia GK, Ahuja V, Dwivedi SN, Deepak KK. Autonomic dysfunctions in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 853–61.
- Adlan AM, Lip GY, Paton JF, Kitas GD, Fisher JP. Autonomic function and rheumatoid arthritis – a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 283–304.

Migraines chroniques

- Silberstein, S., DaSilva, A. and Calhoun, A. (2015). Prevention of chronic migraine headache with noninvasive vagus nerve stimulation: results from the prospective, double blind, randomized, sham-controlled pilot EVENT study. In: 17th Congress of the International Headache Society, Valencia, Spain
- A.J. Mosqueira, L. López-Manzanares, B. Canneti, A. Barroso, E. García-Navarrete, A. Valdivia, J. Vivancos. Vagus nerve stimulation in patients with migraine
- Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain*. 2003;4(9):530-4.
- Kinfe, T. M., Pinteá, B., Muhammad, S., Zaremba, S., Roeske, S., Simon, B. J., & Vatter, H. (2015). Cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for preventive and acute treatment of episodic and chronic migraine and migraine-associated sleep disturbance: preliminary findings from a prospective observational cohort study. *The journal of headache and pain*.
- Garcia et al. Modulation of brainstem activity and connectivity by respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation in migraine patients. *Pain*: August 2017 - Volume 158 - Issue 8 - p 1461–1472

- Magis, D., Gerard, P. and Schoenen, J. (2012) Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) for headache prophylaxis: initial experience. In: The European Headache and Migraine Trust International. Congress, London.
- Yuan, H. and Silberstein, S. (2015b) Vagus nerve stimulation and headache. Headache.

Algie vasculaire de la face

- Gaul et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalgia* 2016, Vol. 36(6) 534–546
- Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalgia*. 2005
- Nesbitt et al. (2015) Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology* 84: 1249–1253.
- Oshinsky et al. (2014) Noninvasive vagus nerve stimulation as treatment for trigeminal allodynia. *Pain* 155: 1037–1042.

Acouphènes (Tinnitus) :

- Tian-Tian Li (2015) « Transcutaneous electrical stimulation at auricular acupoints innervated by auricular branch of vagus nerve pairing tone for tinnitus: study protocol for a randomized controlled clinical trial », *Trials*, vol. 16, p. 101.
- Hoare et al. Electrical Stimulation of the Ear, Head, Cranial Nerve, or Cortex for the Treatment of Tinnitus: A Scoping Review. *Neural Plasticity*. Volume 2016, Article ID 5130503, 15 pages
- Lee et al (2014). Effectiveness of transcutaneous electrical stimulation for chronic tinnitus, *Acta Oto-Laryngologica*, 134:2, 159-167
- Hyun Joon et al. Feasibility and Safety of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Paired with Notched Music Therapy for the Treatment of Chronic Tinnitus. *J Audiol Otol* 2015;19(3):159-167
- De Ridder et al. Placebo-controlled vagus nerve stimulation paired with tones in a patient with refractory tinnitus: a case report. *Otol Neurotol*. 2015Apr;36(4):575-80.

- Hyvärinen et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Tinnitus-Related Beta- and Gamma-Band Activity. *Ear & Hearing* 2015;36:e76–e85)
- Lehtimäki et al, (2013) Transcutaneous vagus nerve stimulation in tinnitus: a pilot study, *Acta Oto-Laryngologica*, 133:4, 378-382

Obésité :

- Banni (2012), Berthoud (2008), Vijgen (2013) sur 13 patients, Gil (2011), Bodenlos (2007)
- Burneo et al. Weight loss associated with vagus nerve stimulation. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):463-4.
- Pavlov & Tracey. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 December ; 8(12)
- Bodenlos. Vagus nerve stimulation and food intake: effect of body mass index. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 May;8(3):590-5.
- Bodenlos et al. Vagus nerve stimulation and emotional responses to food among depressed patients. *J Diabetes Sci Technol*. 2007 Sep;1(5):771-9.
- Gil. Electrical vagus nerve stimulation decreases food consumption and weight gain in rats fed a high-fat diet. *J Physiol Pharmacol*. 2011 Dec;62(6):637-46.
- Parekh et al. The role and influence of gut microbiota in pathogenesis and management of obesity and metabolic syndrome *Frontiers in Endocrinology* -April 2014 | Volume 5 | Article 47.
- Pardo et al. Weight loss during chronic, cervical vagus nerve stimulation in depressed patients with obesity: an observation. *Int J Obes (Lond)*. 2007 November ; 31(11): 1756–1759
- Vijgen et al. (2013) Vagus Nerve Stimulation Increases Energy Expenditure: Relation to Brown Adipose Tissue Activity. *PLoS ONE* 8(10): e77221. ▪ Tracey KJ (2005) Fat meets the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Exp Med* 202(8): 1017-1021. 3. ▪ Val-Laillet et al. Chronic vagus nerve stimulation decreased weight gain, food consumption and sweet craving in adult obese minipigs. *Appetite* 2010.

Hypertension Artérielle et pathologies cardiaques

- Gierthmuehlen et al. Effect of selective vagal nerve stimulation on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rats under metoprolol medication. *Hypertens Res.* 2016 Feb;39(2):79-87
- Gierthmuehlen et al. Blood pressure control with selective vagal nerve stimulation and minimal side effects. *J Neural Eng.* 2014 Jun;11(3):036011
- Kreuzer et al. (2012). Transcutaneous vagus nerve stimulation: retrospective assessment of cardiac safety in a pilot study. *Frontiers in psychiatry.*

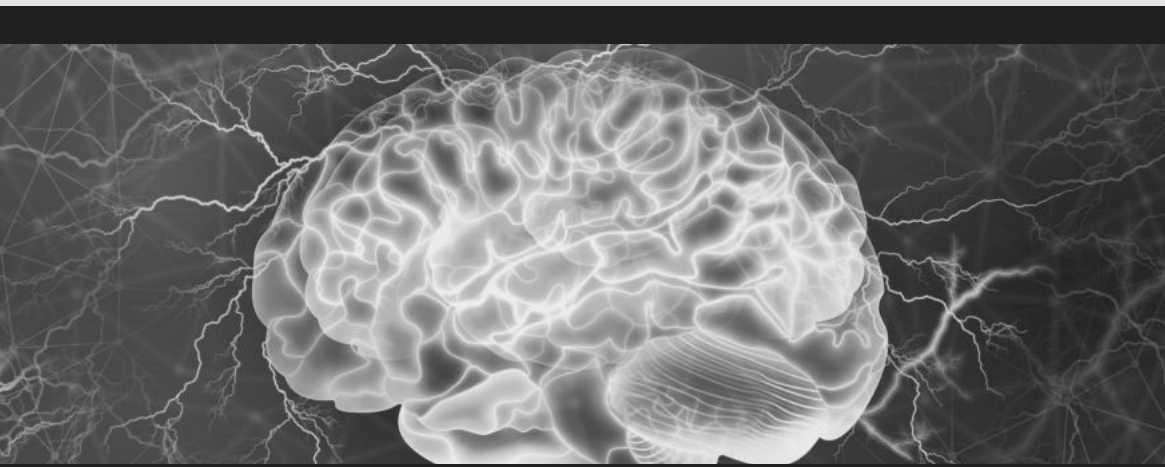
SCHWA-MEDICO : expert en neurostimulation non-invasive.

Depuis plus de 40 ans, avec plus d'un million et demi de stimulateurs fabriqués et vendus, schwa-medico vous garantit un service performant en termes de conseil, de fiabilité dans les produits et dans le SAV.

Dans le domaine de la technique médicale, la compétence est liée à la qualité des produits mais également au service proposé, aussi bien avant qu'après la vente. C'est dans cet esprit que nous nous efforçons sans cesse de coller aux exigences du marché d'aujourd'hui et de demain, grâce à une écoute au plus près des besoins des patients et des équipes soignantes. Nos services techniques, chargés de la production électronique et du service après-vente, basés à Rouffach en Alsace, sont compétents et expérimentés pour répondre au mieux à vos demandes.

Grâce à notre équipe commerciale de délégués médicaux d'une part et à nos nombreux points de vente partenaires de proximité (revendeurs de matériel médical et pharmacies) d'autre part, chaque patient a la possibilité de s'équiper dans les plus brefs délais.

L'équipe schwa-medico France



schwa-medico

schwa-medico France
30 rue Joffre - 68250 ROUFFACH
Tel. 03 89 49 73 61
Fax : 03 89 49 72 43

E-Mail: info@schwa-medico.fr
schwa-medico.fr



MONATH-ELECTRONIC
30 rue du Maréchal Joffre
68250 Rouffach-France

