

# Stimulation vagale et troubles fonctionnels intestinaux: résultats des études cliniques

Congrès du GFNG

2 Mai 2024

Pauline JOUËT, Hôpital Avicenne, Bobigny

AP-HP

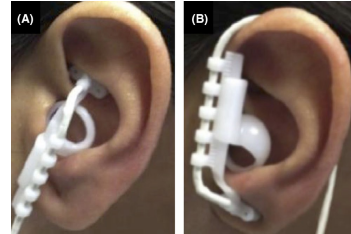


# Troubles fonctionnels

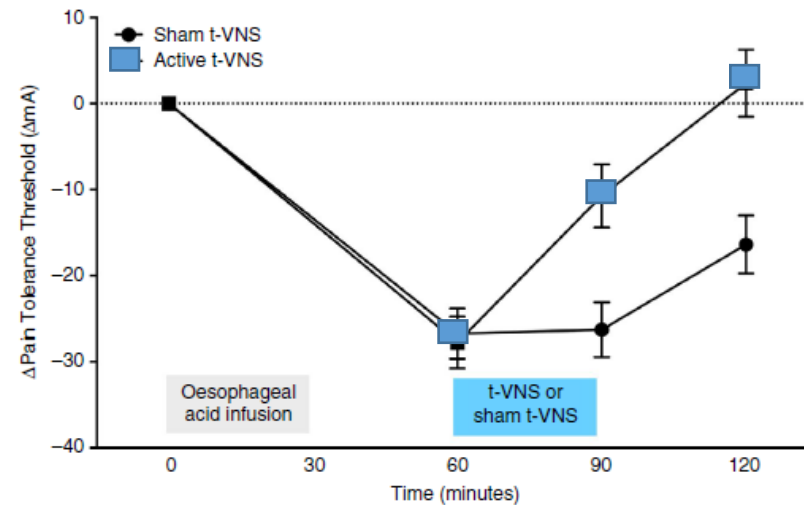
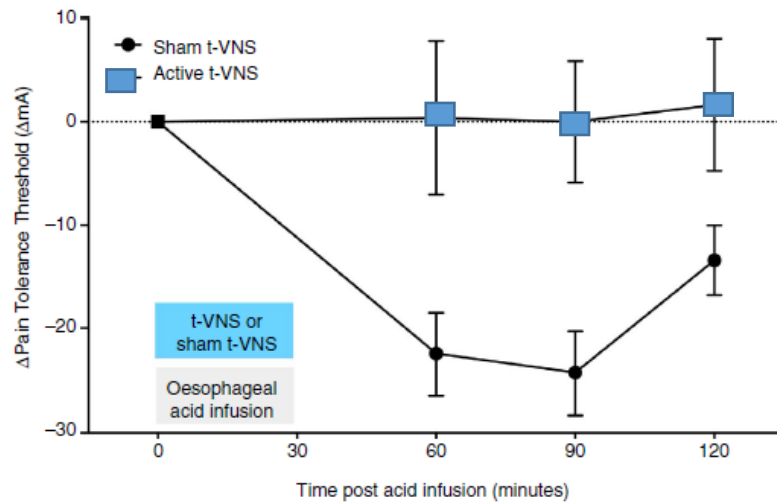
- Œsophage hypersensible
- Dyspepsie
- Gastroparésie
- Douleurs abdominales chroniques fonctionnelles
- Syndrome de l'intestin irritable

# Œsophage hypersensible

- Perfusion d'HCl dans l'œsophage distal → hypersensibilité de l'œsophage proximale à la stimulation électrique
- Sujets sains:
  - Perfusion d'HCl dans l'œsophage distal (0,15M),
  - stimulation du nerf vagal (SNV) vs sham pendant 30min (randomisation en double aveugle)  
Soit durant la perfusion (n = 15) Soit après la perfusion (N = 18)
  - Mesure du seuil de sensibilité à la stimulation électrique dans l'œsophage proximal



Cymba concha et tragus  
Vs lobe de l'oreille

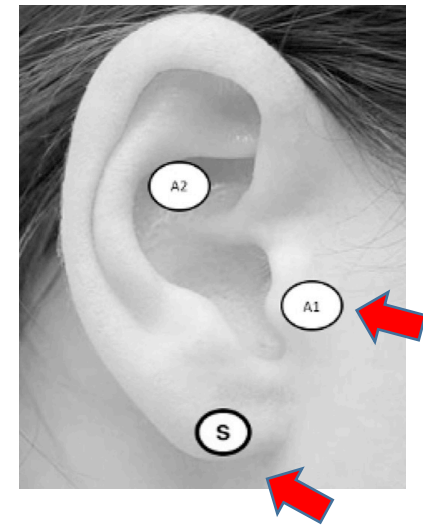


→ La stimulation vagale prévient et corrige l'hypersensibilité œsophagienne induite par l'acidité



# Dyspepsie fonctionnelle

- Étude multicentrique randomisée contrôlée en double aveugle
- 300 patients , dyspepsie Rome IV
- Symptômes au moins modérés:
  - Score FDSD (Fonctionnal Dyspepsia Symptom Diary) modifié (0-50)
  - Score modifié FDSD  $\geq 10$
- Protocole: stimulation 30 minutes X 2/j pendant 4 semaines
  - 10-Hz taVNS (V10 group), n = 101
  - 25-Hz taVNS (V25 group), n = 99
  - sham group, n = 100
- Electrode clip sur Oreille G: tragus ou lobe
- Evaluation:
  - Score FDSD modifié
  - GSRS, Short-Form Nepean Dyspepsia Index (SFNDI)= impact dyspepsie sur QoL , HAD
- Critère principal: taux de réponse définie par diminution du score FDSD  $\geq 5$  à S4



# Dyspepsie fonctionnelle

Effet significatif sur GSRS, SF-NDI , HAD

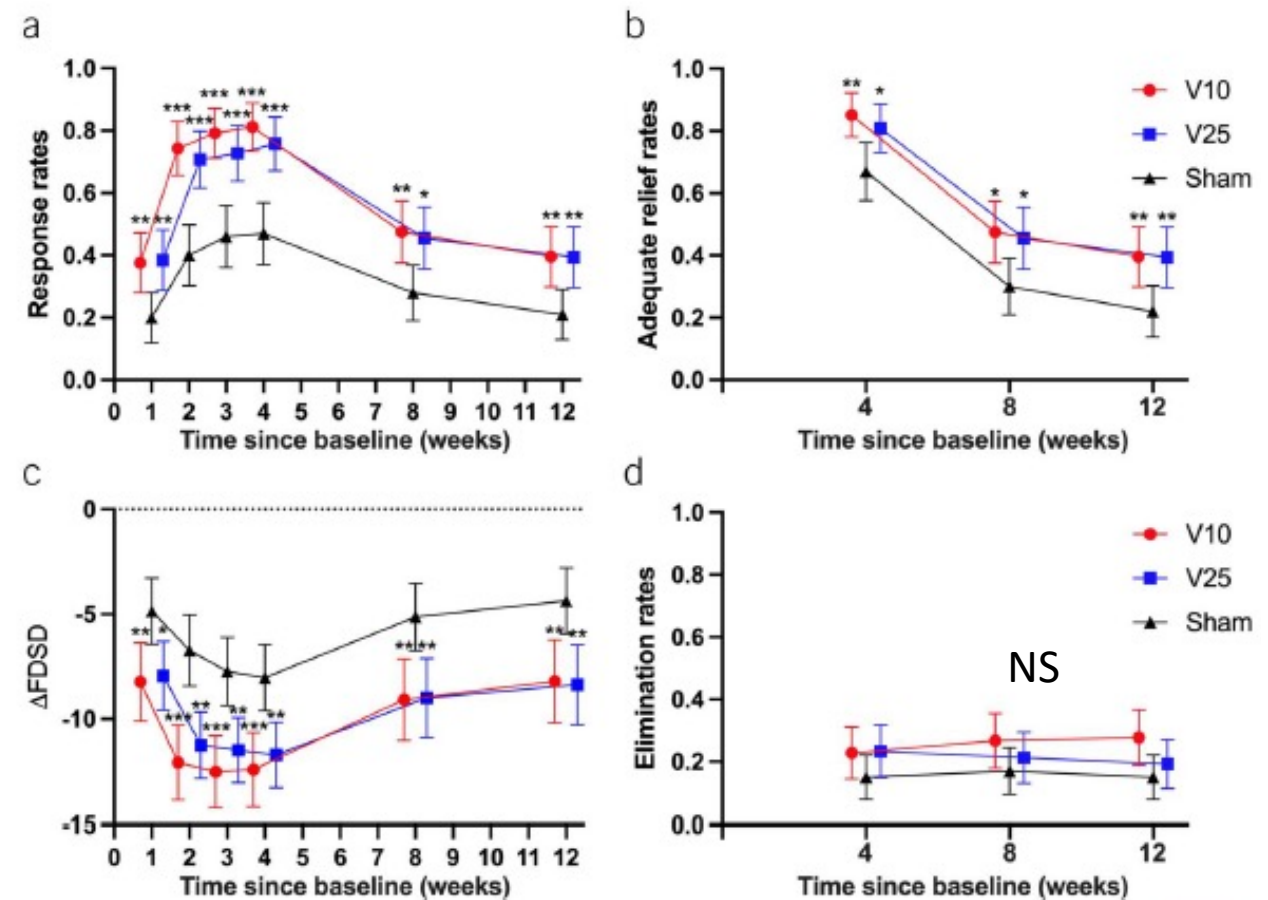
NNT : 3-4

Pas significatif sur satiété précoce/brulures épigastriques

Poursuite de l'effet à S8 et à S12

E2: acouphènes, palpitations, insomnie, douleurs

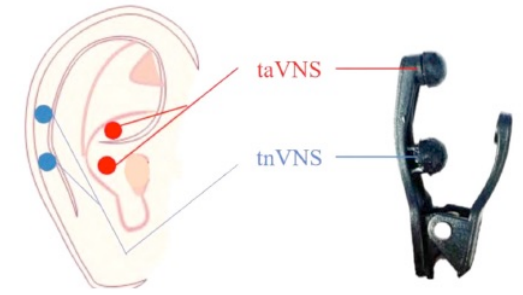
abdominales ( 1-3% E2 minimales )



**Figure 3.** Dynamic changes of clinical outcomes within 12 weeks. (a) Response rate; (b) adequate relief rate; (c) changes of FDSD; (d) elimination rates. \*\*\* $P < 0.001$ , \*\* $P < 0.01$ , \* $P < 0.05$ . FDSD, Functional Dyspepsia Symptom Diary.

→ Amélioration de la dyspepsie et de la qualité de vie pouvant persister 8 semaines après l'arrêt du traitement

# Dyspepsie fonctionnelle



- 90 patients, dyspepsie fonctionnelle (Rome IV)
- stimulation vagale (taVNS) vs sham (tnVNS) , 2 x 30min/j , 5 J/sem, x **4 sem**
- **Suivi 12 semaines après**
- Critères :
  - Overall symptom points (8 item)
  - functional dyspepsia-related quality of life questionnaire (FDQOL),
  - Score HAD, self-rating depression scale (SDS)

**Table 1**  
Comparison of the general data of FD patients between two groups.

Groups	Patients	Gender (cases)		Age (years)			Disease duration (years)		
		Male	Female	Oldest	Youngest	Average (mean ± SD)	Longest	Shortest	Average (mean ± SD)
TaVNS	45	16	29	64	35	50.58 ± 8.75	12	0.5	4.63 ± 3.29
TnVNS	45	12	33	65	36	48.31 ± 9.31	12	0.5	4.51 ± 3.38

# Dyspepsie fonctionnelle

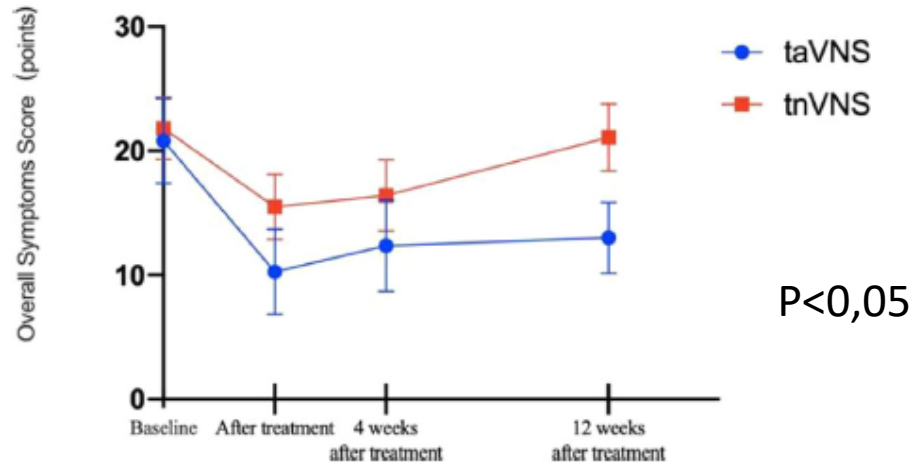


Fig. 2. Comparison of overall symptom score in FD patients between taVNS group and tnVNS group.

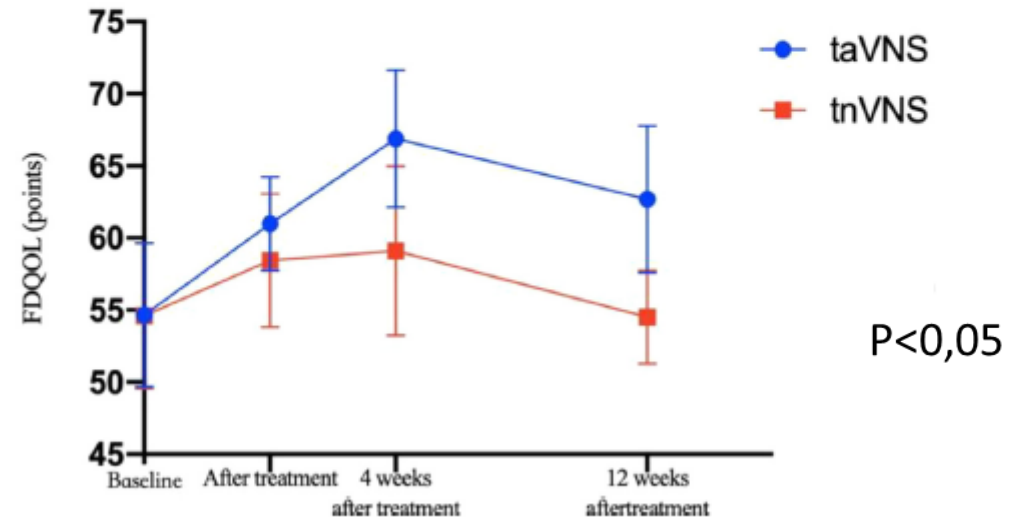


Fig. 3. Comparison of FDQOL in FD patients between taVNS group and tnVNS group.

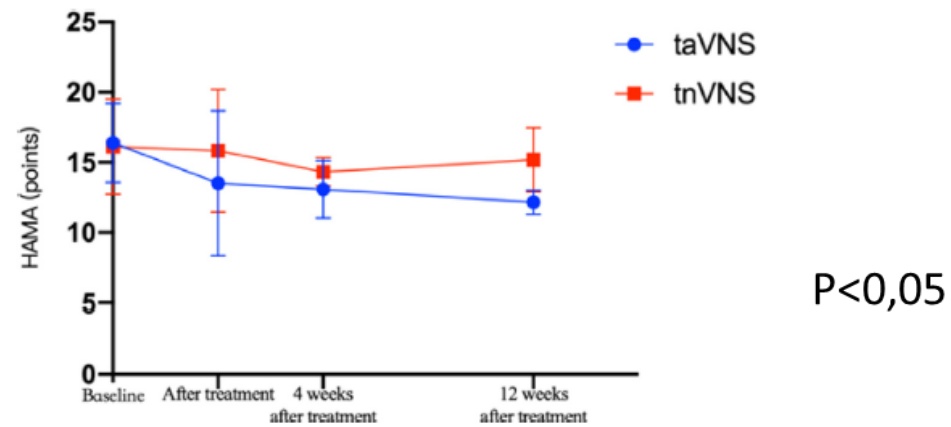


Fig. 4. Comparison of HAMA between taVNS group and tnVNS group.

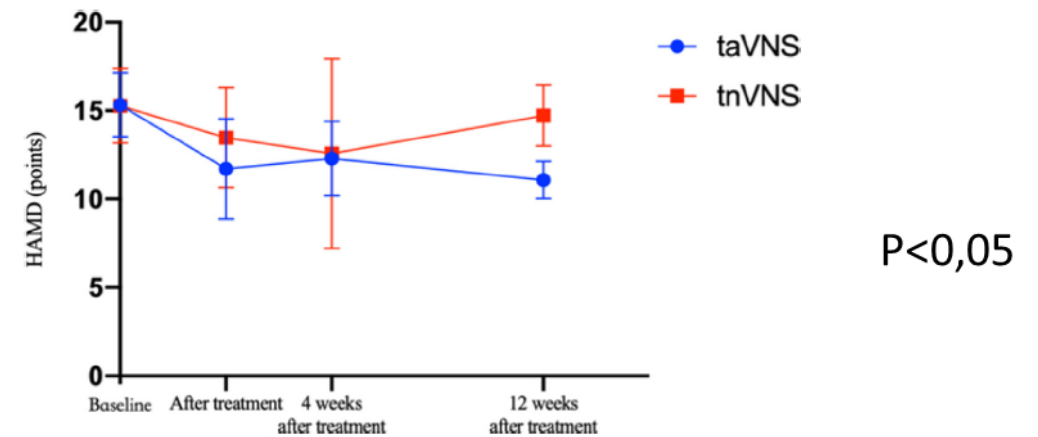


Fig. 5. Comparison of HAMD in FD patients between taVNS group and tnVNS group.

➔ Amélioration des symptômes de dyspepsie de la QoL et de l'anxiété dépression

# Gastroparésie



- Gastroparésie réfractaire au traitement médical, en attente de pace maker gastrique (étude preuve de concept)
- Protocole: autostimulations cervicales bilatérales de 2min x 3/j
  - S1- S2: 2 à gauche et 2 à droite
  - S3: 3 à gauche et 3 à droite
  - Durée stimulation  $\geq$  3 semaines
  - Analyse des symptômes pdt 6 semaines
- Symptômes : GCSI (0-5;  $> 3$ = sévère) , réponse si baisse d'au moins 1 point du GCSI
- 35 patients inclus , 23 ont terminé l'étude
  - 8/23 (35%) améliorés à S3,
  - 2/7 ayant continué au-delà de S3 améliorés par la suite  
→ 10/23 (43%) améliorés entre S3 et S6
  - 100% Rechute une semaine après l'arrêt du traitement

Table 1 Baseline characteristics

Characteristic	Total n=23	Responders n=10	Non-responders n=13
Age (mean $\pm$ SD), years	39 $\pm$ 14	37 $\pm$ 10	41 $\pm$ 17
Sex, n (%)			
Male	6 (26)	2 (20)	4 (31)
Aetiology, n (%)			
Idiopathic	15 (65)	6 (60)	9 (69)
Diabetic	6 (26)	3 (30)	3 (23)
Postsurgical	2 (9)	1 (10)	1 (8)
Duration of symptoms (mean $\pm$ SD), years	4.1 $\pm$ 3.7	4.1 $\pm$ 3.1	4.0 $\pm$ 4.2
Patients on jejunal feed, n (%)	7 (30)	2 (20)	5 (38)
Severity of symptoms before treatment (mean $\pm$ SD), Gastroparesis Cardinal Symptom Index score	2.9 $\pm$ 0.9	3.2 $\pm$ 0.7	2.6 $\pm$ 1.0



# Gastroparésie

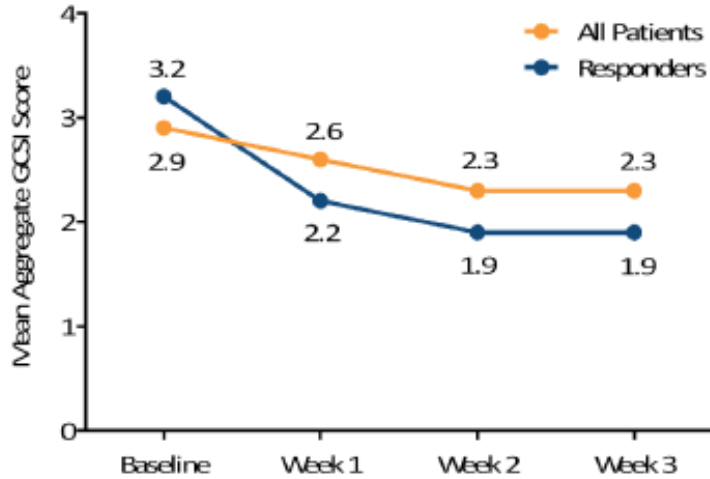
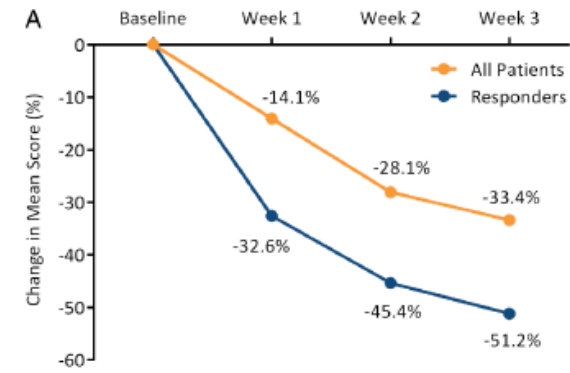


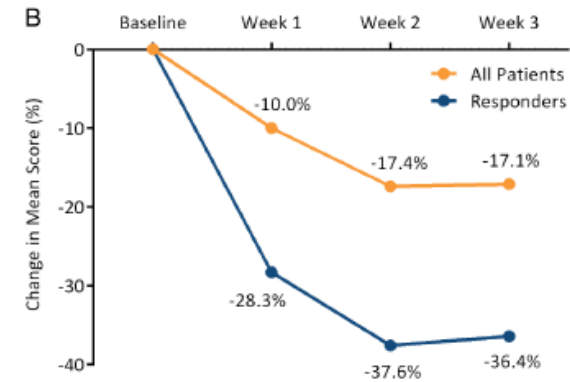
Figure 2 Mean aggregate Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI) scores in all patients (n=23) and responders (n=10).

E2: irritation de la peau (1) inconfort cervical (1)

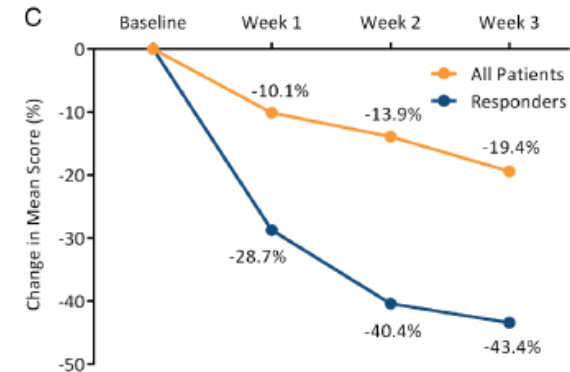
- ➔ Intérêt possible de la stimulation en cas de gastroparésie
- ➔ À confirmer dans une étude en aveugle randomisée



Nausées



Satiété précoce/  
plénitude  
post prandiale



Ballonnements

Figure 3 Percentage change in mean subscale score for nausea/vomiting (A), postprandial fullness/early satiety (B) and bloating (C) for all patients (n=23) and responders (n=10).

# Douleurs abdominales fonctionnelles chez des adolescents



- Etude randomisée contrôlée en double aveugle vs sham
- Patients:
  - Adolescents (11-18 ans) avec douleurs abdominales fonctionnelles (Rome III)
  - EVA  $\geq 3/10$  au moins 2 jours par semaine
- Protocole:
  - **Stimulation auriculaire (4 aiguilles) vs sham (0 stimulation)**
  - Cycles de 2h on/off pendant 5/7j pendant 4 semaines
- Stratifiée selon sexe/nausées
- Critères d'efficacité : scores de douleurs abdominales à S3  
douleur abdo maximale  
PFSD composite score (Pain Frequency-Severity-Duration) (0-70)



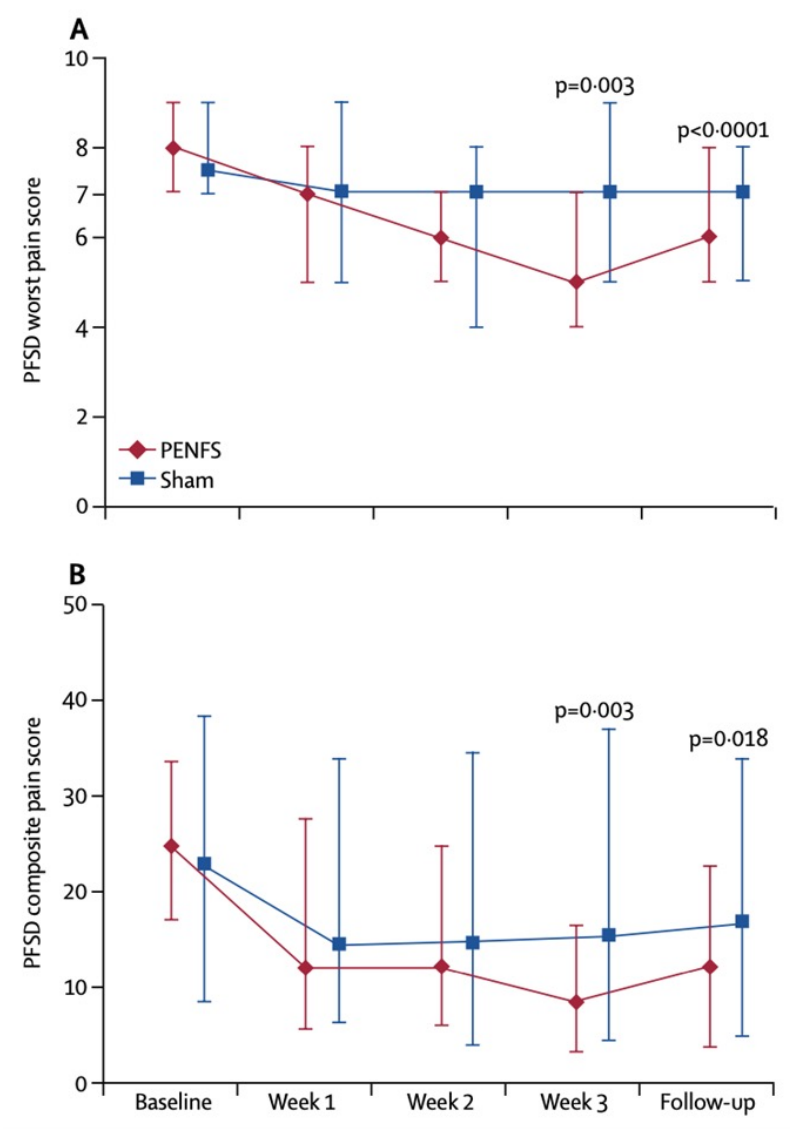
# Douleurs abdominales fonctionnelles chez des adolescents



	PENFS	Sham
Age (years)	15.3 (13.5-16.6)	15.6 (14.7-17.2)
Girls	51/57 (91%)	43/47 (91%)
Boys	6/57 (11%)	4/47 (9%)
Ethnic origin		
White	49/57 (86%)	44/47 (94%)
African American	6/57 (11%)	2/47 (4%)
Hispanic	1/57 (2%)	1/47 (2%)
Asian	1/57 (2%)	0/47 (0)
Attending public school*	40/48 (83%)	33/43 (77%)
Married parents*	36/55 (65%)	33/46 (72%)
Number of medications previously trialed	4 (2-8)	6 (3-11)
Did not respond to medical therapy	39/57 (68%)	39/47 (83%)
Concurrent medication		
Tricyclic antidepressant	12/57 (21%)	10/47 (21%)
Selective serotonin reuptake inhibitor	12/57 (21%)	19/47 (40%)
Cyproheptadine	10/57 (18%)	5/47 (11%)
Gabapentin	5/57 (9%)	6/47 (13%)
Normal screening laboratory results	57/57 (100%)	46/47 (98%)
Normal abdominal imaging†	40/57 (70%)	31/47 (66%)
Normal endoscopy with or without colonoscopy	41/57 (72%)	33/47 (70%)
Rome III classification‡		
Irritable bowel syndrome	28/57 (49%)	23/47 (49%)
Functional dyspepsia	15/57 (26%)	11/47 (23%)
Abdominal migraine	18/57 (32%)	14/47 (30%)
Functional abdominal pain	1/57 (2%)	0/47 (0)
Functional abdominal pain syndrome	8/57 (14%)	9/47 (19%)

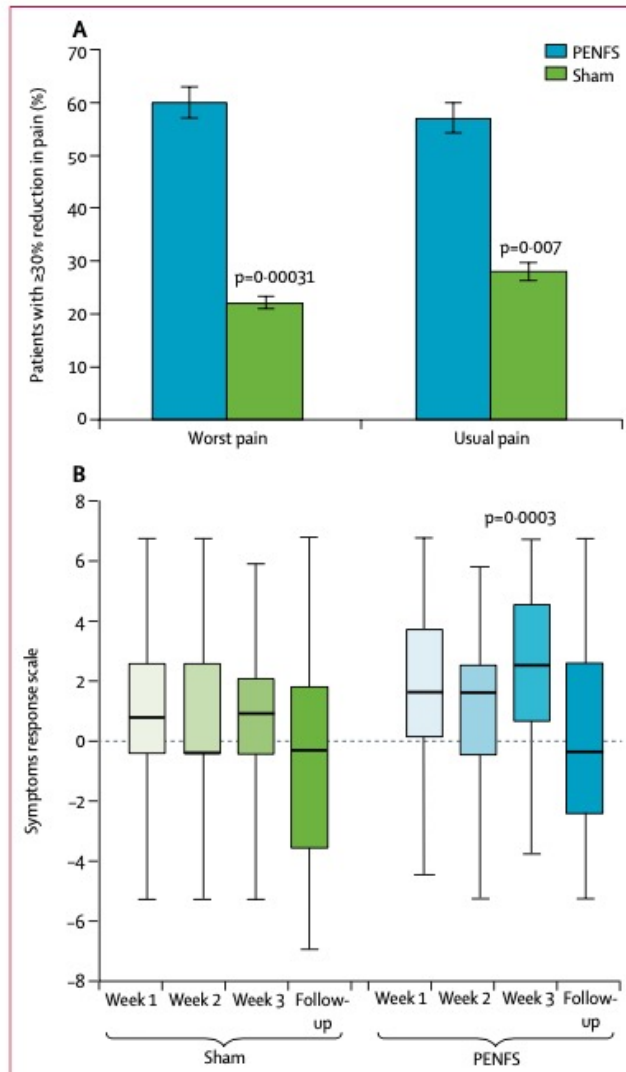
Inclusion: 06/2015 et 11/2017  
n = 115

Pain Frequency-Severity-Duration



**Figure 3: Weekly PFSD pain scores from baseline to extended follow-up**  
Data are median (IQR). (A) Change in PFSD worst pain score between PENFS group and timepoints. (B) Change in PFSD total pain score between PENFS group and timepoints. PENFS=percutaneous electrical nerve field stimulation. PFSD=Pain-Frequency-Severity-Duration.

# Douleurs abdominales fonctionnelles chez des adolescents



- 10 effets secondaires
  - Inconfort auriculaire (n=6; 3 PENFS, 3 sham)
  - Allergie au sparadrap (n=3; 1 PENFS, 2 sham),
  - Malaise dû à une phobie des aiguilles (n=1 sham group).
- Pas d'effets secondaires sévères

→ La stimulation auriculaire (aiguille) entraîne une diminution des douleurs abdominales fonctionnelles chez des adolescents



# SII chez des adolescents

- N = 23 sham et n = 27 stimulation auriculaire
- Suivi à S3 et à S8-12 après la fin du traitement



**Table 1.** Baseline Group Characteristics

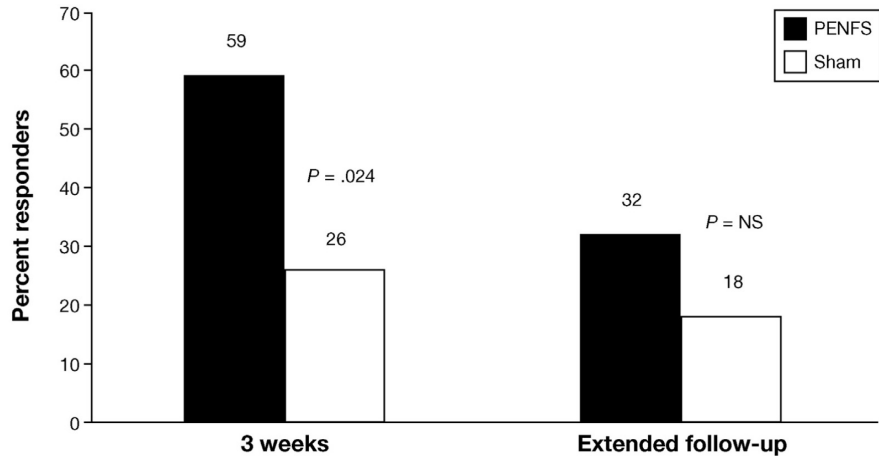
Group characteristic	PENFS (n = 27)	Sham (n = 23)	<i>P</i> value
Age, <i>y</i>	15.3 (13.8–16.7)	15.6 (14.2–17.2)	.53
BMI, <i>kg/m</i> <sup>2</sup>	22.4 (20.0–29.2)	23.4 (20.9–26.1)	.33
Female	24/27 (89)	21/23 (91)	1
Race			.43
Caucasian	22/27 (81)	21/23 (91)	
African American	5/27 (19)	2/23 (9)	
Medications trialed	4 (2–8)	6 (2–10)	.28
Patients who failed neuromodulator drugs	19/27 (70)	20/22 (91)	.15
Baseline PFSD composite score	24.5 (14–34)	24.0 (8–39)	.95
Baseline FDI score	20.0 (6–31)	22.0 (11–33)	.77
IBS subtype			.16
Constipation	7/27 (26)	10/23 (43)	
Diarrhea	3/27 (11)	5/23 (22)	
Mixed	17/27 (63)	8/23 (35)	

Values are median (interquartile range) or n/n (%).

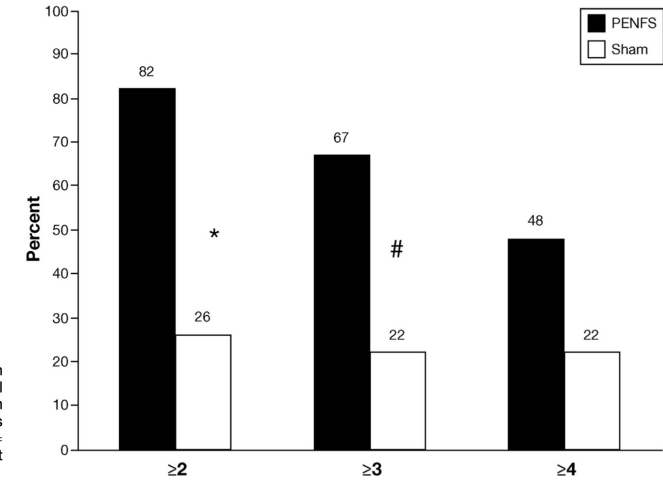
BMI, body mass index; FDI, Functional Disability Inventory; IBS, irritable bowel syndrome; PENFS, percutaneous electrical nerve field stimulation; PFSD, Pain Frequency-Severity-Duration scale.



# SII chez des adolescents



**Figure 1.** Percent with  $\geq 30\%$  improvement in worst pain severity in PENFS vs sham after 3 weeks ( $P = .024$ ) and at extended follow-up 8–12 weeks after end of therapy ( $P = .33$ ).



**Figure 2.** Percent with improvement in global symptoms using Symptom Response Scale scores  $\geq 2$  ( $*P \leq .001$ ),  $\geq 3$  ( $\#P = .002$ ), and  $\geq 4$  ( $P = .077$ ) at 3 weeks.

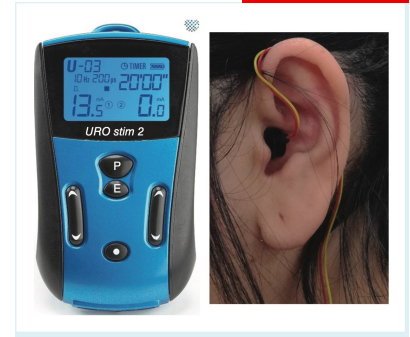


NNT= 3 pour diminuer d’au moins 30% la douleur max

Transit: pas de différence sur le nombre de patients avec normalisation de la consistance des selles (5 actif vs 7 sham)

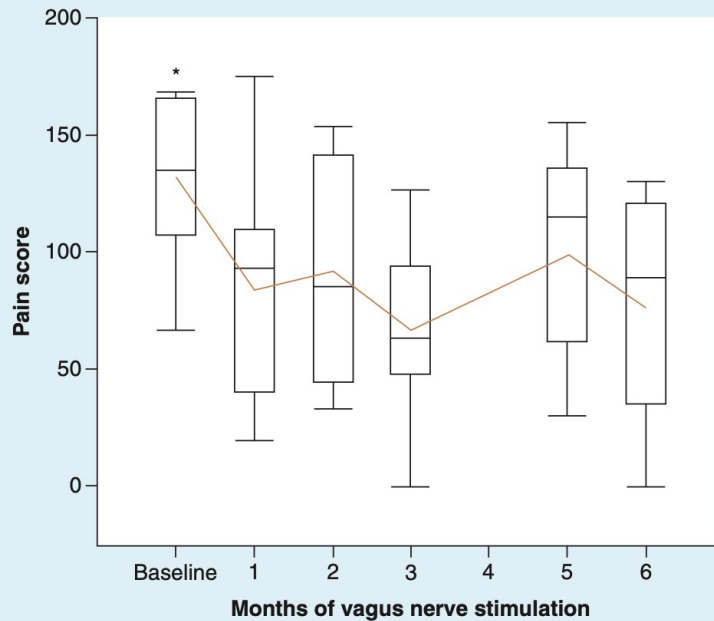
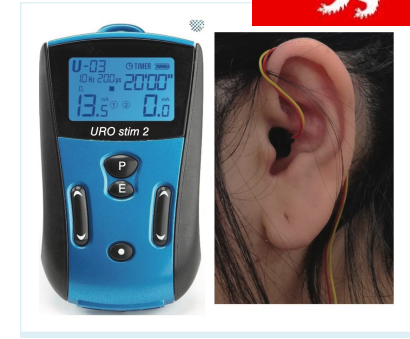
- ➔ La stimulation auriculaire diminue les douleurs abdo du SII chez l’adolescent
- ➔ Approuvé par la FDA 7/06/2019

# SII chez l'adulte: effets sur symptômes et paramètres biologiques



- Etude pilote, 12 SII, Rome IV (F), IBS-SSS score > 150
- Stimulation auriculaire gauche (concha) au moins 3h/j , 5j par semaine, pendant 6 mois
- Age 49 (28-70 ans)
- 3 arrêts avant 3 mois ( 2 sans motivation, 1 pb de mise en place de l'oreillette)
- Évaluation: 9 SII (4 -D, 5 -C)
- Diminution significative de l'IBS SSS score à M3 et M6 (M3 = M6) vs baseline
- Réponse clinique (diminution d'au moins 30% du score): 5 à M3, 4 à M6
- Diminution ou arrêt des traitements : laxatifs 3/5, lopéramide ½, antispasmodiques 3/6
- Demande de poursuite du traitement après 6 mois : 3 patients.

# SII chez l'adulte



→ Amélioration des symptômes de SII chez l'adulte sans modification des paramètres bio

Figure 2. Evolution of abdominal pain score (severity and frequency of abdominal pain of the irritable bowel syndrome severity scoring system), at baseline and during 6 months of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (whisker plots representing minimal and maximal scores, interquartile and median values). Baseline values were significantly higher than all the scores obtained during vagus nerve stimulation period (\* $p < 0.03$ ).

Pas de modification:

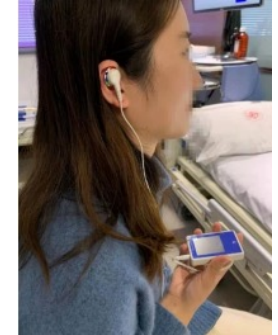
- transit mesuré par la Smartpill à 6 mois vs baseline
- QoI
- Questionnaires psychologiques (anxiété, dépression, coping, ..)
- Paramètres bio: usCRP, calpro, Interleukines (6,8,10,17) et TNF  $\alpha$



# SII-C adultes



- 42 SII-C (32 F),
- randomisation stimulation auriculaire (sans aiguille) vs sham;
- 30min deux fois/jour durée 4 semaines
- Critère: CSBM, EVA (0-10)
- Réponse à S4:
  - augmentation d'au moins 1 CSBM/sem
  - Diminution  $\geq 30\%$  des scores hebdo de douleurs abdo max pendant au moins 50% de la période de traitement



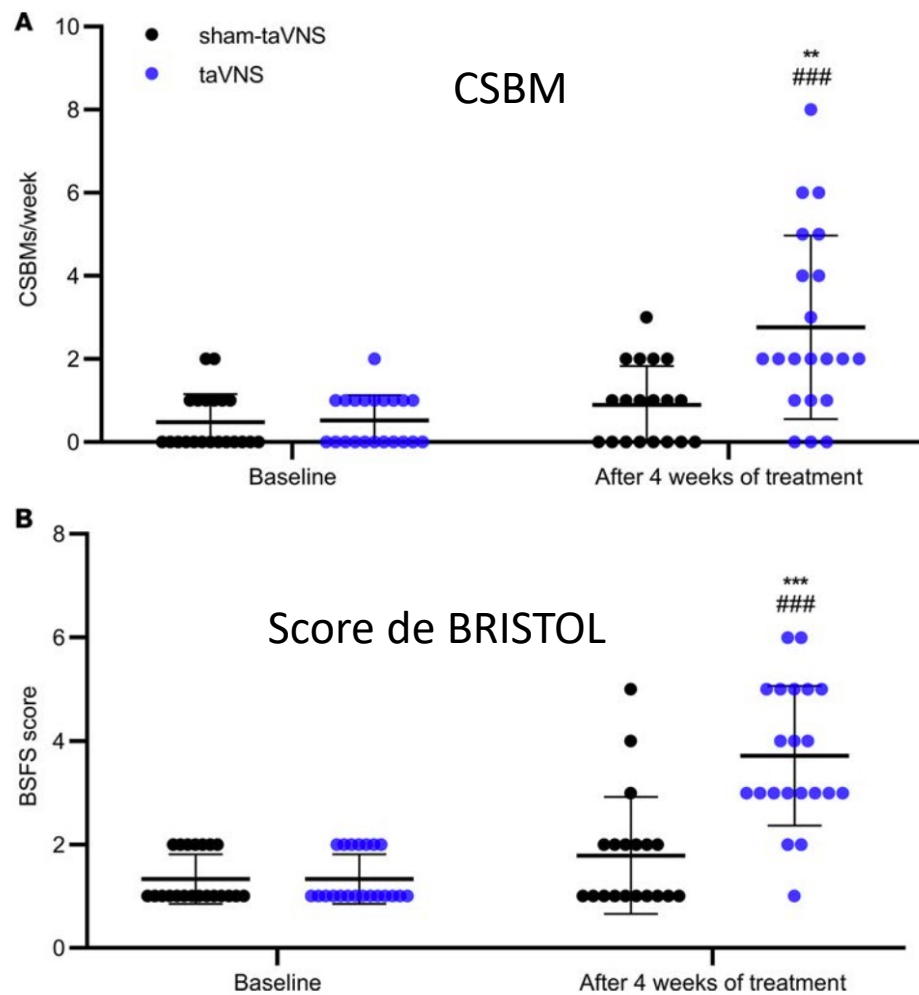
Cymba Concha bilatérale

**Table 1. Demographic data and disease characteristics at baseline**

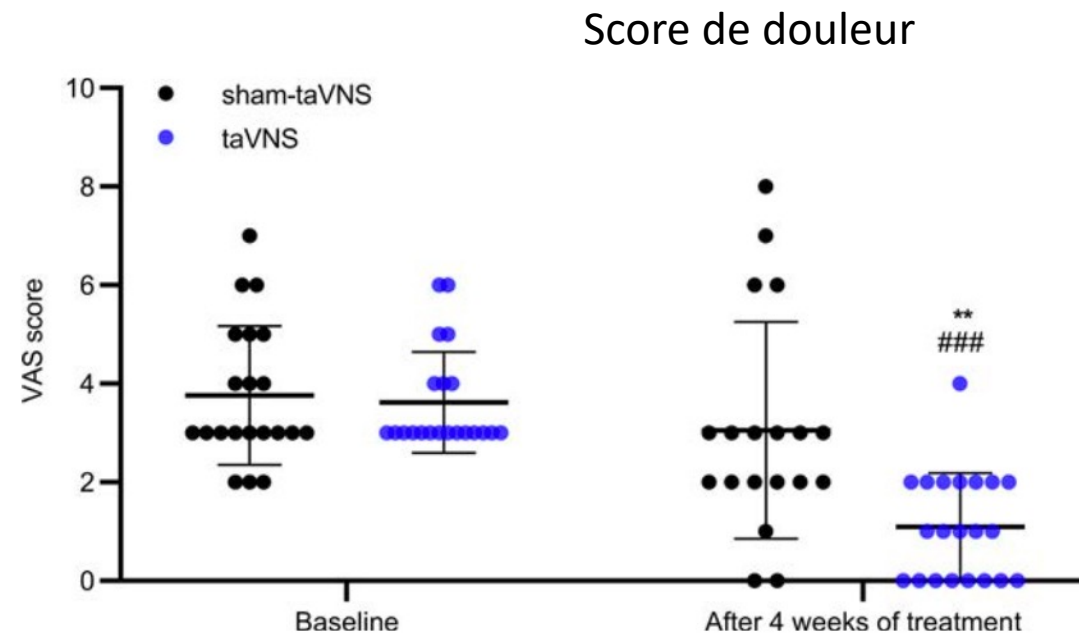
	taVNS	Sham-taVNS	P value
Mean age (years)	41.5 ± 15.4	49.6 ± 15.6	0.098
Sex, M/F	4/17	6/15	0.469
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.8 ± 2.6	20.8 ± 2.7	0.260
Disease duration (months)	8.9 ± 8.5	13.3 ± 10.9	0.150
CSBMs/week	0.5 ± 0.6	0.5 ± 0.7	0.811
VAS pain score	3.6 ± 1.0	3.8 ± 1.4	0.709
BSFS score	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.5	1.000
IBS-QOL score	69.7 ± 16.8	72.6 ± 17.5	0.582
IBS-SSS score	284.8 ± 63.2	287.6 ± 49.6	0.871
SAS score	45.0 ± 6.9	49.4 ± 9.2	0.085
SDS score	47.5 ± 10.4	52.0 ± 11.5	0.193



# SII-C adultes

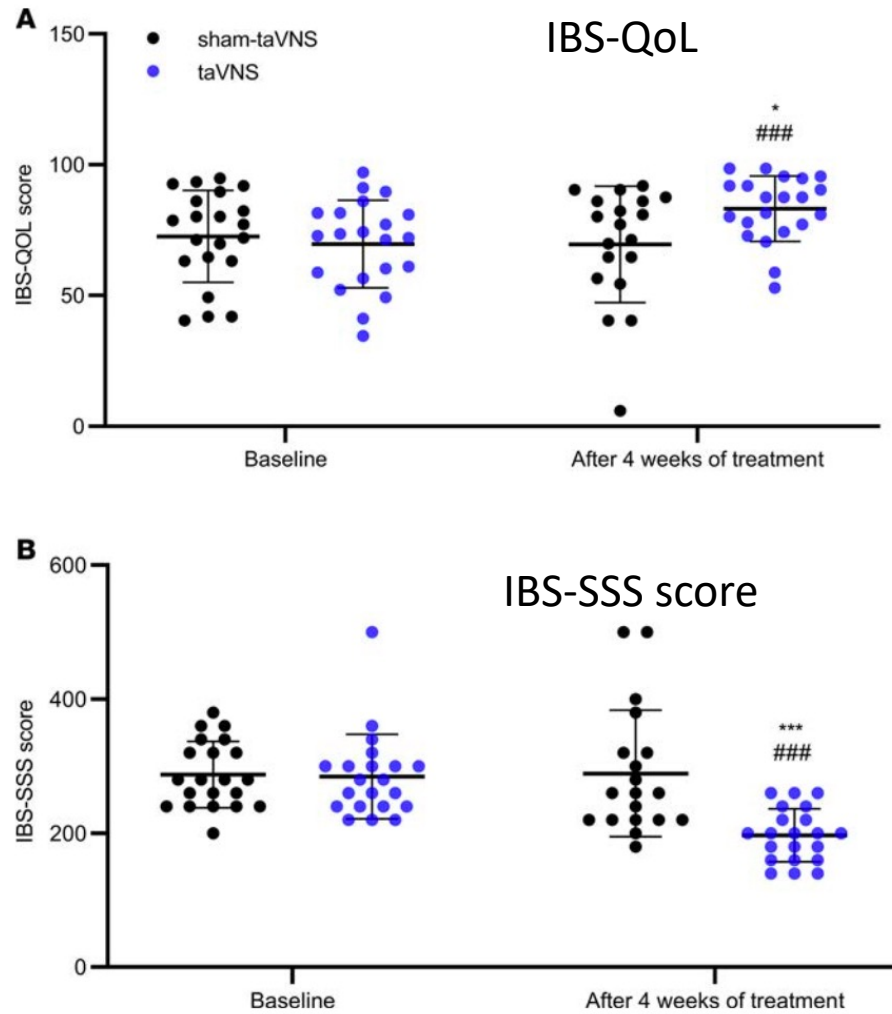


**Figure 2. Effects of taVNS on CSBMs/week and BSFS. (A and B)** taVNS increased CSBMs/week (A) and BSFS score (B). The independent sample *t* test was used to assess the difference between the sham-taVNS and taVNS groups. The paired Student's *t* test was applied to evaluate the differences before and after the taVNS or sham-taVNS treatment. Mean  $\pm$  SD is presented (versus sham-taVNS, \*\**P* < 0.01, \*\*\**P* < 0.001; versus baseline, ###*P* < 0.001). At baseline, both groups, *n* = 21. After treatment, taVNS group, *n* = 21; sham-taVNS group, *n* = 19.



**Figure 3. Effects of taVNS on VAS pain score.** taVNS decreased VAS score. The independent sample *t* test was used to assess the difference between the sham-taVNS and taVNS groups. The paired Student's *t* test was applied to evaluate the differences before and after the taVNS or sham-taVNS treatment. Mean  $\pm$  SD is presented (versus sham-taVNS, \*\**P* < 0.01; versus baseline, ###*P* < 0.001). At baseline, both groups, *n* = 21. After treatment, taVNS group, *n* = 21; sham-taVNS group, *n* = 19.

# SII-C adultes



Amélioration des scores d'anxiété dépression

**Figure 4. Effects of taVNS on IBS-QoL scores and IBS-SSS. (A and B)** taVNS increased IBS-QoL score (A) and decreased IBS-SSS (B). The independent sample *t* test was used to assess the difference between the sham-taVNS and taVNS groups. The paired Student's *t* test was applied to evaluate the differences before and after the taVNS or sham-taVNS treatment. Mean  $\pm$  SD is presented (versus sham-taVNS, \**P* < 0.05, \*\*\**P* < 0.001; versus baseline, ###*P* < 0.001). At baseline, both groups, *n* = 21. After treatment, taVNS group, *n* = 21; sham-taVNS group, *n* = 19.

# SII-C adultes: effet sur la sensibilité viscérale de la stimulation auriculaire

**Table 4. Anorectal motility and sensation profiles before and after taVNS/sham-taVNS treatment**

	taVNS		Sham-taVNS	
	Baseline	After treatment	Baseline	After treatment
<b>Anal sphincter</b>	71.6 ± 12.8	74.2 ± 8.8	71.4 ± 16.7	72.9 ± 13.2
Resting pressure (mmHg)				
maximum squeeze pressure (mmHg)	158.8 ± 32.2	177.5 ± 44.2A	183.7 ± 56.4	179.5 ± 51.2
Relaxation during push (%)	16.5 ± 18.5	17.6 ± 19.7	27.9 ± 21.8	27.6 ± 23.8
RAIR (mL)	30.0 ± 10.5	21.4 ± 4.8B,C	27.6 ± 9.4	27.4 ± 8.7
<b>Sensation to rectal distention</b>	49.5 ± 31.7	34.3 ± 12.1A,C	51.0 ± 25.3	52.1 ± 24.2
First sensation (mL)				
Desire of defecation (mL)	121.0 ± 45.4	104.8 ± 28.7A,D	131.9 ± 56.4	136.3 ± 47.9
Maximum tolerable volume (mL)	152.9 ± 49.6	131.0 ± 32.8A,D	158.6 ± 59.0	

Diminution des taux sériques de TNF  $\alpha$ , IL-6, 5-HT, sans effet sur IL-8 et CGRP

- La stimulation auriculaire en cas de SII-C entraîne une:
- augmentation du nombre de CSBM/sem,
  - diminution des scores de douleurs et de l'IBS SSS score
  - amélioration de la QoL

# CONCLUSIONS

- La stimulation vagale semble pouvoir diminuer les symptômes et améliorer la qualité de vie dans certains types de troubles fonctionnels digestifs.
- Elle est bien tolérée avec des effets secondaires limités et minimes.
- Les techniques utilisées dans les différentes études sont variables (lieu de stimulation, matériel, durée...).
- Certaines études ont des biais importants (ouvertes..)
- La place de la stimulation vagale reste encore à être précisée.